

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ АТО/ЕРО/ЯРО/АЛАТ: ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ: ДОКАЗАТЕЛЬНО-ОСНОВАННОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ*

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-Francois Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moise's Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Официальное Положение Американского торакального общества (АТО), Европейского респираторного общества (ЕРО), Японского респираторного общества (ЯРО) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (АЛАТ), одобренное Советом директоров АТО (ноябрь 2010), Исполнительным комитетом ЕРО (сентябрь 2010), Советом директоров ЯРО (декабрь 2010) и Исполнительным комитетом АЛАТ (ноябрь 2010).

ЧАСТЬ II

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА (ИЛФ)**

При ИЛФ происходит субъективное и объективное снижение легочной функции вплоть до летального исхода вследствие легочной недостаточности или от сопутствующих заболеваний. Доступные сведения о долгосрочных исследованиях не позволяют точно оценить медиану выживаемости при ИЛФ. Результаты нескольких длительных ретроспективных исследований позволяют заключить, что средняя продолжительность жизни больных ИЛФ составляет 2–3 года от момента установления диагноза. Вместе с тем, результаты последних клинических исследований, проведенных у лиц с сохранной легочной функцией, показывают, что эти цифры, вероятно, преуменьшены. Имеется несколько вариантов течения ИЛФ (рис. 4).

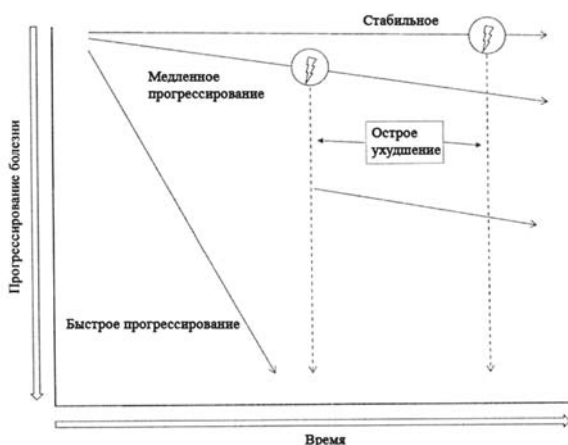


Рис. 4. Варианты течения ИЛФ

У большинства пациентов заболевание медленно, но неуклонно прогрессирует («медленное прогрессирование»), некоторые пациенты остаются стабильными («стабильное течение»), тогда как у других наблюдается стремительное ухудшение («быстрое прогрессирование»).

Меньшая часть пациентов может испытывать непредсказуемое острое ухудшение их болезни (молниеносное) или вследствие вторичных осложнений, таких как пневмония, или по неизвестной причине. Это может вести к смерти либо существенно ухудшить состояние пациентов. Относительная частота таких вариантов заболевания неизвестна.

Вариант течения заболевания у конкретного пациента в момент постановки диагноза непредсказуем. У большинства больных наблюдается медленное постепенное прогрессирование на протяжении нескольких лет. Некоторые пациенты остаются стабильными, тогда как у других наблюдается быстрое прогрессирование. У части больных отмечаются эпизоды острого респираторного ухудшения. Участие различных фенотипов ИЛФ, географических, этнических, культурных, расовых и других факторов в формировании варианта течения болезни до настоящего времени не установлено.

Обострение ИЛФ

Недавние наблюдения подтвердили, что острое респираторное ухудшение отмечается у меньшей части больных ИЛФ (приблизительно 5–10 % ежегодно). Эти эпизоды могут быть вторичными по отношению к таким состояниям, как пневмония, легочная эмболия, пневмоторакс, сердечная недостаточность. Если причина острого респираторного ухудшения не может быть определена, используется термин «обострение ИЛФ». Сейчас неясно, является ли обострение ИЛФ просто манифестацией неидентифицированного дыхательного осложнения (легочные эмболы, инфекция), способствующего общему ухудшению течения ИЛФ, или представляет естественное ускорение патобиологического процесса. Данные, полученные при анализе экспрессии генов у пациентов с ИЛФ, не подтверждают инфекционную этиологию.

Исторически критерий обострения ИЛФ включает необъяснимое усиление одышки в течение одного месяца, наличие симптомов гипоксемии как результат тяжелого нарушения газообмена, новые радиологические альвеолярные инфильтраты и отсутствие альтернативного объяснения (инфекция, легочная эмболия, пневмоторакс или сердечная недостаточность). Обострение

*Опубликовано: Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 788–824.

**В Украине идиопатический легочный фиброз именуется идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

может появиться в любой момент протекания ИЛФ, а иногда является первой манифестацией болезни. Могут наблюдаться усиление одышки, лихорадка, и/или повышенное отделение мокроты. Факторы риска обострения ИЛФ не установлены, хотя имеются сведения об острой респираторной декомпенсации после торакальных операций и бронхоальвеолярного лаважа. Не ясно, являлись ли эти случаи истинными обострениями или были следствием осложнения соответствующих процедур.

Обострение ИЛФ проявляется острым или организующим диффузным альвеолярным повреждением, или, реже, организующей пневмонией в зонах относительно сохранной легочной ткани вдали от наиболее фиброзных участков.

Статистика смертности

Смертность от легочного фиброза повышается с увеличением возраста. Проведенный недавно анализ свидетельств о смерти в США показал значительное повышение смертности от легочного фиброза с 1992 по 2003. Смертность от ИЛФ в США в 2003 была 61,2 на 1000000 среди мужчин и 54,5 на 1000000 среди женщин. В Японии смертность от ИЛФ составляет 33 на 1000000 среди мужчин и 24 на 1000000 среди женщин. Бремя смертности от ИЛФ выше, чем от некоторых видов рака. Недавние данные показывают, что в США смертность выше в зимние месяцы. Наиболее частая причина смерти – прогрессирующее легочное заболевание (60 % смертей). Дополнительные случаи болезненности и смертности у пациентов с ИЛФ включают заболевание коронарных артерий, легочную эмболию и рак легких.

СТАДИЙНОСТЬ И ПРОГНОЗ

Степень тяжести болезни и функциональных нарушений пациентов с ИЛФ на момент установления диагноза варьируемы. Причинами этого, по-видимому, являются различия в субъективных ощущениях и различия в компетенции врачей. Недавние исследования уточнили предикторы выживаемости при ИЛФ. Тем не менее, точность этих предикторов ограничена ретроспективной природой некоторых из этих исследований и различиями в дизайне исследований. Предполагается использовать термины «легкая», «средняя», «тяжелая», «ранняя» и «поздняя» для обозначения стадий заболевания. Предложенные стадии обычно основываются на функциональных легочных тестах в покое и/или выраженности рентгенологических изменений. Тем не менее, неизвестно, важны ли эти подходы к стадийности для принятия клинического решения.

Демография

Сообщается, что более старшие пациенты и мужчины имеют худший прогноз в некоторых, но не во всех исследованиях. Эффект курения ассоциируется как с повышенным, так и с пониженным риском последующей смертности. Прогностическая значимость географических, этнических культурных и расовых факторов неизвестны.

Одышка

Некоторые исследования показали, что базовый уровень одышки коррелирует с качеством жизни и выживаемостью.

Использовались разные способы измерения одышки, включая шкалу MRC, индекс базовой одышки, инструменты определения качества жизни (КЖ) с дыхательными опросниками, шкала Борга, опросник одышки Калифорнийского университета (Сан-Диего) и клинико-радиологически-физиологическая шкала одышки. Остается неясным, какой показатель одышки наиболее точно прогнозирует исход пациентов с ИЛФ. Изменение одышки во времени также предсказывает выживаемость.

Физиология

Базовый функциональный легочный тест неоднозначно ассоциируется с выживаемостью при ИЛФ. Это может быть связано, в частности, с сопутствующими состояниями, такими как эмфизема, легочное сосудистое заболевание, ожирение или технические различия при тестировании. Неясно прогностическое значение базовой FVC. Диффузионная способность для окиси углерода (DLCO методом одиночного вдоха с коррекцией гемоглобина) с большей вероятностью предсказывает базовую выживаемость: пороговое значение около 40 % ассоциируется с повышенным риском смерти. Ограниченные данные подтверждают, что общая емкость легких (ОЕЛ) и альвеолярно-артериальная разница по кислороду в парциальных давлениях ($P(A-a)O_2$) может быть предиктором выживаемости, но нет ясных границ его значения. Предполагается, что тест с сердечно-легочной нагрузкой (максимальное потребление кислорода) может предсказывать выживаемость.

Прогессирующее изменение физиологических показателей — несомненно, важный предсказатель смертности при ИЛФ. Снижение FVC в течение 6 или 12 месяцев достоверно ассоциировалось со снижением выживаемости. Недавние данные показывают, что при ИЛФ снижение FVC на 5–10 % может быть предиктором смертности. Уменьшение DLCO также ассоциировалось со снижением выживаемости, хотя и менее последовательно. Показано, что изменение $P(A-a)O_2$ более чем на 15 мм рт. ст. через 12 месяцев является предиктором выживаемости. Шестимесячное изменение в ОЕЛ и $P(A-a)O_2$ также может быть предиктором выживаемости.

КТВР симптомы

КТВР-признаки фиброза и «сотового легкого» сильно коррелируют с изменениями FVC и DLCO. Выраженность фиброза и «сотовости» на КТВР является предиктором выживаемости при ИЛФ.

Смешанные шкалы оценки

Смешанные шкалы оценки созданы для использования физиологических и радиологических данных с целью обеспечения более точной прогностической информацией. Разработан составной физиологический индекс (CPI), который использует величины FEV₁, FVC, DLCO и данные КТВР для оценки степени тяжести заболевания. CPI — более точный предиктор смертности по сравнению с индивидуальными измерениями легочной функции, такими как FEV₁, FVC, DLCO, TLC, PaO₂ или клинико-радиологически-физиологическая шкала (CRP). Тем не менее, эта система счета не тестирована в каком либо клиническом исследовании, и ее клиническая значимость неизвестна.

6-минутный тест с ходьбой

Хотя 6-минутный тест с ходьбой (6МТ) широко используется в клинической практике, его прогностическая ценность ограничена вследствие недостаточной стандартизации процедуры у больных с ИЛФ. Некоторые исследования дают основание предполагать, что десатурация (т.е. снижение сатурации кислорода ниже 88 %) при выполнении 6МТ является маркером повышенного риска смерти. Более короткая дистанция ходьбы и удлиненное время восстановления сердечного ритма после ходьбы ассоциировались с повышенным риском смерти. Тем не менее, не ясно, являются ли в этой популяции воспроизводимыми десатурация, пройденная дистанция, другие величины, измеряемые при проведении 6МТ. В недавнем клиническом исследовании, проведенном в Японии, у пациентов с ИЛФ использовался 6-минутный нагрузочный тест с использованием тредмила, однако клиническая ценность этого теста не установлена.

Патогистология

Разные патогистологические образцы были определены у пациентов при получении нескольких биоптатов. Паттерны ОИП и НСИП идентифицированы у 12–26 % больных при биопсии с разных долей легких. Прогноз для пациентов с дискордантной (противоречивой) ОИП (ОИП и НСИП у того же пациента) и у больных с конкордантной ОИП (ОИП во всех долях) был одинаковым. Повышенное количество фокусов фибробластов в некоторых исследованиях ассоциировалось с увеличением риска смерти. Изобилие фибробластов также ассоциировалось со снижением FVC и DLCO через 6 и 12 месяцев наблюдения. Значимость детальной патогистологической шкалы для клинического ведения больных с ИЛФ еще не определена.

Легочная гипертензия

Значительная часть данных относительно наличия и важности легочной гипертензии получена при обследовании больных ИЛФ, подлежащих легочной трансплантации. Наличие легочной гипертензии (определяемой как среднее легочное артериальное давление > 25 мм рт. ст. в покое) ассоциируется с повышенным риском смерти пациентов с ИЛФ. В отдельном исследовании 70 пациентов с ИЛФ среднее легочное артериальное давление 17 мм рт. ст. предполагается как лучший детектор смертности. Эти данные нуждаются в подтверждении. Определение систолического легочного давления методом эхокардиографии не коррелирует с данными правожелудочковой катетеризацией правого желудочка. Повышение легочного сосудистого сопротивления также связано с худшей выживаемостью. Еще не ясно, представляет ли ИЛФ с легочной гипертензией отдельный клинический фенотип (ИЛФ-ЛГ).

Эмфизема

Недавно полученные ретроспективные данные свидетельствуют о том, что сопутствующая эмфизема ухудшает прогноз для больных с ИЛФ. Пациенты с сочетанием ИЛФ и эмфиземы могут нуждаться в лечении обоих состояний. Ограниченные данные свидетельствуют, что пациенты с ИЛФ и эмфиземой, скорее всего, нуждаются

в длительной оксигенотерапии и могут иметь значительную легочную гипертензию. Установлено, что наличие эмфиземы не влияет значительно на выживаемость. Таким образом, не ясно, представляет ли ИЛФ с сопутствующей эмфиземой отдельный фенотип (комбинированный легочный фиброз и эмфизема) с иным прогнозом или эмфизема в таких случаях просто сопутствующее заболевание.

Сывороточные и БАЛ-биомаркеры

Имеются ограниченные ретроспективные данные относительно прогностической ценности сывороточных и БАЛ-биомаркеров при ИЛФ. Тем не менее, большинство из них неприемлемо для рутинной клинической практики. Высокомолекулярный гликопротеин Krebs von den Lungen-6 (KL-6), классифицируется как человеческий муцин MUC1, который продуцируется пневмоцитами II типа. Показано, что уровень сывороточного KL-6 повышен у пациентов с ИЛФ и коррелирует с риском последующей смерти. Сывороточные уровни сурфактантных протеинов А и D у пациентов с ИЛФ также повышены и являются предикторами выживаемости. Недавние данные демонстрируют взаимосвязь между CCL18, другими хемокинами, уровнем мозгового натрийуретического пептида и смертностью. Изучение уровней плазматических и БАЛ-матричных металлопротеиназ (MMP) показало, что MMP1 и MMP7 повышены у больных с ИЛФ, а MMP7 может коррелировать с тяжестью болезни. Уровень SP-A в БАЛ является прогностическим для выживаемости. Неясно значение клеточного состава БАЛ для прогноза при ИЛФ. Предварительные данные показывают, что наличие циркулирующих фиброцитов (мезенхимальных клеток-предшественников) ассоциируется с меньшим сроком жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

Фармакологическая терапия

Комитет не обнаружил достаточных доказательств в поддержку использования какой-либо специфической терапии при ИЛФ. Тем не менее, клинические исследования некоторых препаратов предполагают их возможную пользу. Нижеприведенные рекомендации основаны на доказательно-основанных подходах, описанных в вводной части. Эти рекомендации могут быть изменены, если появятся новые или дополнительные данные. Количество голосов за, против, воздержавшихся и отсутствовавших приведено для каждого вида лечения. Большинство воздержавшихся было следствием того, что члены комитета при рассмотрении того или иного вопроса могли чувствовать конфликт интересов.

Сила рекомендации отражает степень уверенности членов комитета, что желательные эффекты терапии преобладают над нежелательными. Рекомендации против применения методов лечения строгие (strong), если имеется недостаточно доказательств для поддержки в пользу их применения. Другие методы терапии слабо рекомендованы (weak), что отражает необходимость получения более качественных доказательств в отношении желательных и нежелательных эффектов терапии. Сила рекомендаций важна для пациентов, клиницистов, организаторов здравоохранения.

Способы лечения со слабой рекомендацией против их применения могут быть приемлемыми для некоторых пациентов. Клиницисты должны быть готовы помочь пациентам принять надлежащее решение относительно того, использовать или нет специфические режимы терапии со слабой рекомендацией с их положительными и отрицательными сторонами. Для хорошо информированных пациентов, настроенных на фармакологическое лечение, может быть сделан выбор средства со слабой рекомендацией против его применения.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ получать кортикостероидную монотерапию?

Не проводились рандомизированные клинические исследования с кортикостероидной монотерапией. Ретроспективные неконтролируемые исследования не показали ее преимуществ в отношении выживаемости, но предполагали, что у меньшей части пациентов, получавших кортикостероидную монотерапию, легочная функция улучшилась; в контролируемых исследованиях выживаемость не улучшалась. Имеется значительная смертность при длительной кортикостероидной терапии.

Рекомендация: Мы не рекомендуем кортикостероидную монотерапию в лечении больных ИЛФ (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация очень важна в предупреждении смертности, связанной с лечением и имеет низкую ценность на потенциальное улучшение легочной функции ввиду очень низкого уровня доказательств.

Примечание: (Голоса: ни одного — за применение, 21 — против, 2 воздержались, 8 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли пациенты лечиться колхицином?

Показано, что колхицин ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена *in vitro*. Ранние исследования предполагали его потенциальную эффективность у пациентов с ИЛФ. В нескольких проспективных клинических исследованиях сравнивался колхицин в различных лечебных режимах и не было показано его влияния на клинический исход. Ни одно из этих исследований не содержало групп «без лечения». Проведено ретроспективное изучение 487 пациентов с ИЛФ с целью оценки выживаемости как критерия программы лечения. В сравнении с группой больных, не получавших препарат, колхицин не оказывал влияние на выживаемость.

Рекомендация: Мы не рекомендуем лечение колхицином (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация имеет важное значение вследствие очень низкого уровня доказательств, предполагающего отсутствие эффективности.

Примечание: (Голоса: ни одного — за применение, 21 — против, 2 воздержались, 8 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться циклоsporином А?

В англоязычной литературе имеются ограниченные данные о применении циклоsporина А. Ранние неконтролируемые исследования, проведенные с неболь-

шими группами пациентов с ИЛФ, предполагали возможную пользу. Ретроспективное исследование 10 пациентов с ИЛФ не показало положительного эффекта от терапии циклоsporином. Два исследования с малыми группами пациентов с ИЛФ после трансплантации легких, леченных иммуносупрессивными препаратами, включающими циклоsporин, показали прогрессирующие заболевания в нативном легком.

Рекомендация: Мы не рекомендуем лечение пациентов с ИЛФ циклоsporином А (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация имеет важное значение в предотвращении побочных эффектов, снижении стоимости лечения и низкую значимость вследствие очень низкого уровня доказательств, показывающих противоречивые результаты.

Примечание: (Голоса: ни одного — за применение, 18 — против, 4 воздержались, 9 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ получать комбинированную терапию кортикостероидом и иммунодепрессантом (азатиоприн или циклофосфамид)?

Небольшое ретроспективное исследование продемонстрировало преимущества лечения азатиоприном с кортикостероидом. Было показано преимущество циклофосфамида при его приеме с кортикостероидом по сравнению с приемом только кортикостероида. Результаты этого исследования скомпрометированы тем, что включались пациенты, не соответствующие недавно принятым диагностическим критериям ИЛФ. Опубликованы результаты двух ретроспективных контролируемых исследований по изучению циклофосфамида. В первом (164 пациента) сравнивалась группа больных, принимавших циклофосфамид и кортикостероид, с группой без специфической терапии: разницы в выживаемости обнаружено не было. Во втором исследовании (82 пациента) сравнивались терапия кортикостероидом и циклофосфамидом с терапией только кортикостероидом: выявлена лучшая выживаемость при комбинированном лечении.

Рекомендация: Мы не рекомендуем лечение пациентов с ИЛФ комбинированной иммуномодулирующей и кортикостероидной терапией (строгая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Значение: Рекомендация имеет важное значение в предупреждении смертности, связанной с лечением и ввиду недавних данных, показывающих, что добавление ацетилцистеина к этим режимам замедляет снижение легочной функции (см. ниже). Имеет низкое значение в отношении улучшения легочной функции.

Примечание: Доказательство низкого уровня. В дискуссии была неопределенность относительно баланса пользы и вреда. (Голоса: ни одного — за применение, 21 — против, 2 воздержались, 8 отсутствовали). Большинство членов комитета голосовало за строгую рекомендацию.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться комбинацией кортикостероида, азатиоприна и ацетилцистеина?

Ацетилцистеин является прекурсором антиоксиданта глутатиона, который может восстанавливаться в легких пациентов с ИЛФ. Выполнено рандомизированное

контролируемое исследование, в котором сравнивался эффект высокой дозы ацетилцистеина и плацебо у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и азатиоприном. В этом исследовании 12-месячное снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких было значительно меньше у получавших ацетилцистеин (жизненная емкость: разница 0,18 л, 95 % доверительный интервал (ДИ), 0,03–0,32; $P < 0,02$; диффузионная способность: разница 0,75 ммоль/мин/кПа; 95 % ДИ, 0,27–1,23; $P < 0,003$). Не наблюдалось различия в смертности или других вторичных точках, включая одышку, качество жизни, результаты нагрузочных тестов, радиографические проявления. Ограничения в этом исследовании: существенное исключение из исследования (около 30 %), неясная клиническая значимость наблюдаемого эффекта, недостаточная представительность группы без лечения.

Рекомендация: Большинство больных с ИЛФ не должны лечиться комбинацией кортикостероида, азатиоприна и ацетилцистеина, но эта терапия может быть рациональным выбором у меньшей части пациентов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация имеет высокое значение в предупреждении смертности, связанной с лечением и низкую значимость вследствие малого количества данных, включая отсутствие представительной группы сравнения без лечения.

Примечание: Этот вопрос вызвал существенные дебаты. (Голоса: 3 — за использование, 17 — против, 3 воздержались, 8 отсутствовали). Это лечение может быть приемлемым для пациентов, которые допускают возможные побочные действия, даже если ожидаемый положительный эффект невелик.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться монотерапией ацетилцистеином?

Большинство недавних данных о монотерапии ацетилцистеином исходят из рандомизированного контролируемого исследования, приведенного выше при описании кортикостероида, азатиоприна и орального приема ацетилцистеина. В этом исследовании добавление орального ацетилцистеина к кортикостероиду и азатиоприну ассоциировалось со значительно меньшим снижением легочной функции. Предыдущее неконтролируемое исследование, проведенное у 18 пациентов, принимавших перорально ацетилцистеин в течение 12 недель, также продемонстрировало улучшение в показателях легочной функции, включая жизненную емкость, диффузионную способность и капиллярное PaO_2 . В другом исследовании были рандомизированы 30 пациентов, получавших аэрозольный ацетилцистеин или плацебо на протяжении 12 месяцев. Было отмечено значительное улучшение в выраженности "матового стекла" на компьютерной томографии и уменьшение уровней KL-6. Не было обнаружено значимого различия в физиологических измерениях и пройденной дистанции в нагрузочных тестах.

Рекомендация: Большинство пациентов с ИЛФ не должно лечиться монотерапией ацетилцистеином, но эта терапия может быть резонным выбором у меньшинства (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация имеет высокую значимость в отношении стоимости терапии; низкий уровень доказательств, включая отсутствие группы без лечения; непрямые данные о потенциальной пользе.

Примечание: Были существенные дебаты вокруг этой рекомендации. (Голоса: 5 — за использование, 15 — против, 3 воздержались, 8 отсутствовали). Все члены комитета согласились с тем, что необходимо больше данных для окончательного ответа на этот вопрос. Недостаточна стандартизация для приготовления ацетилцистеина в некоторых странах; способ применения препарата в разных исследованиях различен. Это лечение может быть приемлемым для пациентов, которые допускают возможные побочные действия, даже если ожидаемый положительный эффект невелик.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться интерфероном- γ 1b (IFN- γ)?

Интерферон- γ 1b (IFN- γ) вещество с антифибротическими и иммуномодулирующими свойствами оценивался в двух масштабных исследованиях после проведения пилотного исследования, показавшего его эффективность. Первое исследование оценивало время до клинического ухудшения или смерти у 330 пациентов с ИЛФ, рандомизированных в соотношении 1:1 для получения трижды в неделю 200 мг IFN- γ подкожно или плацебо. Пациентам позволялось получать низкие дозы преднизона в качестве сопутствующей терапии в обеих группах. Первичная точка оценки не отличалась между группами; обнаружилась тенденция к улучшению показателя выживаемости при использовании IFN- γ в подгруппе пациентов с лучшими физиологическими показателями в начале исследования. Следующее открытое исследование IFN- γ в сравнении с колхицином у пациентов с меньшими физиологическими нарушениями также показало положительный эффект.

Рекомендация: Мы не рекомендуем применение IFN- γ в лечении больных ИЛФ (строгая рекомендация, высокий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация имеет высокую значимость в отношении потенциального риска и стоимости терапии.

Примечание: (Голоса: за — нет, 17 — против использования, 6 воздержались, 8 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться бозентаном?

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — мощный вазоконстриктор и фактор роста, вовлекается в патогенез легочной гипертензии и, возможно, ИЛФ. У больных ИЛФ наблюдались повышенные уровни эндотелина в сыворотке, БАЛ и чрезмерная экспрессия эндотелиновых рецепторов и ET-1 в тканях легких.

Бозентан, двойной антагонист эндотелиновых рецепторов A и B, тестировался в рандомизированном контролируемом исследовании 2 фазы с использованием модифицированного 6-минутного теста в качестве первичной точки. Первичная конечная точка не была достигнута. У пациентов, подвергшихся хирургической легочной биопсии для диагностики ИЛФ, бозентан оказывал положительный эффект в отношении времени

прогрессирования заболевания или смерти, одышки и качества жизни. Вместе с тем, механизмы этих эффектов не установлены, что ограничивает возможность интерпретировать результаты.

Рекомендация: Мы не рекомендуем лечение бозенаном пациентов с ИЛФ (строгая рекомендация, доказательство среднего уровня).

Значение: Эта рекомендация имеет высокую важность ввиду потенциального риска и стоимости терапии, а также низкого качества измерений вторичного исхода.

Примечание: Доказательство было среднего уровня, и была различная степень неопределенности относительно баланса пользы и вреда. (Голоса: ни одного – за использование, 10 – против использования, 13 воздержались, 8 отсутствовали). Большинство членов комитета голосовало за строгую рекомендацию.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИФА лечиться этанерцептом?

Этанерцепт является рекомбинантным растворимым рецептором человеческого фактора некроза опухоли (TNF), который связывается с TNF и нейтрализует его активность *in vitro*. TNF вовлекается в патогенез легочного фиброза. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование этанерцепта у пациентов с ИЛФ не позволило показать различие в конечной точке изменения FVC через 48 недель, хотя исследование было ограниченным. Незначимые тренды наблюдались в отношении DLCO, параметров 6-минутного теста, исхода заболевания.

Рекомендация: Мы не рекомендуем пациентам с ИЛФ принимать этанерцепт (строгая рекомендация, доказательство среднего уровня).

Значение: Эта рекомендация имеет важное значение ввиду потенциального риска и стоимости лечения и низкое значение ввиду возможного улучшения показателя в вторичного исхода.

Примечание: Члены комитета признают, что вследствие ограниченного числа пациентов в этом исследовании нет возможности дать определенное заключение относительно эффективности. (Голоса: ни одного — за использование, 18 — против использования, 4 воздержались, 9 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться антикоагулянтами?

Антикоагуляционная терапия в лечении больных ИЛФ оценивалась в японском не слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивались кортикостероиды плюс антикоагулянты (нефракционный или низкомолекулярный гепарин на протяжении последующего наблюдения после повторной госпитализации и варфарин в период амбулаторного лечения) с кортикостероидами. Показано положительное влияние на выживаемость в группе, получавшей антикоагулянты, и кажется, вследствие сниженной смертности при госпитализации по поводу обострения или прогрессирования болезни. Значительными ограничениями исследования были отсутствие ослепления (то есть исследование было открытым), разная частота исключения больных, отсутствие исключения легочной эмболии как потенциальной причины ухудшения, а также субопти-

мальное (недостаточное) документирование качества антикоагуляции в период амбулаторного лечения.

Рекомендация: Большинство больных с ИЛФ не должны лечиться антикоагулянтами, но эта терапия может быть обоснованным выбором у меньшей части пациентов (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значение: Эта рекомендация имеет важное значение вследствие возможного риска и стоимости лечения и малое значение ввиду низкого качества данных, показывающих преимущество.

Примечание: Были существенные дебаты вокруг этой рекомендации. Доказательство было очень низкого уровня, и была переменная степень неопределенности вокруг баланса пользы и вреда. (Голоса: 1 – за использование, 20 – против, 2 воздержались, 8 отсутствовали). Это лечение может быть приемлемо для пациентов, которые могут принять возможные последующие побочные явления даже при небольшом ожидаемом положительном эффекте.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ лечиться пирфенидоном?

Пирфенидон – производное пиридина с плейотропными, противовоспалительными, антифибротическими и антиоксидантными свойствами, с эффектами антагонизма к TGF- β 1. Пилотные исследования показали положительные свойства этого препарата. Последующее контролируемое рандомизированное исследование, проведенное в Японии, в котором пирфенидон сравнивался с плацебо, было остановлено досрочно, после достижения вторичной конечной точки — обострения, которая значимо была чаще в группе плацебо. Хотя набор данных был неполным вследствие преждевременного прекращения исследования, было указание на положительный эффект от лечения в отношении сатурации кислорода при 6-минутном равномерном нагрузочном тесте (который был первичной точкой) и значительно меньшим снижением жизненной емкости в группе лечения по сравнению с плацебо. Второе рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Японии, при сравнении пирфенидона с плацебо обнаружило уменьшение снижения жизненной емкости после 52-недельного лечения в группе пирфенидона (– 90 мл против – 160 мл, $P = 0,04$). Также было различие в выживаемости в пользу группы пирфенидона ($P < 0,03$). Тем не менее, были значительные ограничения исследования. Это выражалось во включении пациентов, демонстрирующих десатурацию в не стандартном нагрузочном тесте.

Результаты двух дополнительных международных рандомизированных контролируемых исследований с пирфенидоном были недавно рассмотрены USFDA, доступен детальный отчет. Одно исследование (PIPF-004) достигло первичной конечной точки – абсолютно го изменения FVC, выраженного в процентах должных величин, на 4,4 % в пользу пирфенидона в сравнении с плацебо. Другое исследование (PIPF-006) не достигло той же первичной конечной точки. Некоторые вторичные показатели эффективности были в числовом выражении благоприятными, но противоречивыми. Польза для выживаемости не была установлена для всех случаев смертности во время лечения. Пирфенидон ассоции-

ровался со значительными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, лабораторными показателями, характеризующими функцию печени, фотосенсибилизацией, сыпью.

Рекомендация: Большинство пациентов не должны лечиться пирфенидоном, но эта терапия может быть обоснованным выбором для меньшего числа пациентов (слабая рекомендация, низкий/средний уровень доказательств).

Значимость: Рекомендация имеет высокую значимость ввиду побочных эффектов и стоимости лечения и низкую значимость вследствие незначительного уменьшения темпов снижения легочной функции.

Примечание: Количество голосов в пользу этой рекомендации отражает голосование всего состава членов комитета поскольку голосование в отношении пирфенидона было повторным после митинга в электронном виде. Таким образом, общее количество голосов при голосовании за эту рекомендацию больше, чем голосовавших за другие рекомендации (электронное голосование: за – 4, 10 – против, 17 воздержались, нет отсутствовавших). Это лечение может быть приемлемым для пациентов, которые могут принять лечение, несмотря на его малую эффективность и возможные побочные эффекты. Члены комитета осознают, что методология, использованная для выработки рекомендации в пользу или против лечения в этом, основанном на доказательствах, консенсусе иная, чем используемая регуляторными органами.

Терапия, не включенная в рекомендации: новые данные, опубликованные после финального митинга

Силденафил. Силденафил (оральный ингибитор фосфодиэстеразы 5, который, как было показано, безопасно снижает легочное сосудистое давление у пациентов с ИЛФ) изучался в малой когорте пациентов с ИЛФ и легочной гипертензией и показал улучшение дистанции при ходьбе и легочной гемодинамики через 8–12 недель. Пациенты с ИЛФ со значительно сниженным DLCO представляют повышенный риск развития легочных сосудистых заболеваний. Основываясь на этих наблюдениях, недавно была проведена 3 фаза рандомизированного контролируемого исследования у пациентов с ИЛФ и значительно сниженной диффузионной способностью легких (35 % уменьшение должных DLCO). 180 субъектов были рандомизированы для приема 20 мг силденафила трижды в день или плацебо в течение 12 недель с последующей 12-недельной открытой фазой, в которой все пациенты получали активное лечение. Конечной первичной точкой было безусловное изменение дистанции на 20 % в тесте с 6-минутной ходьбой на 12 неделе. Ключевыми вторичными конечными точками были одышка, качество жизни, газовый состав крови (PaO_2) и показатели функции легких (DLCO). Не было различия в первичной точке между активной терапией и плацебо (10,1% против 6,6%, $P < 0,39$). Были статистически значимы различия в изменении одышки, PaO_2 , DLCO, качестве жизни в пользу силденафила. Не было различия в серьезных побочных явлениях или смертности на протяжении 24 недель. Во втором исследовании 29 пациентов рандомизированы для приема силденафила или плацебо. В отличие от первого исследова-

ния, не было необходимости отбора пациентов с далеко зашедшим заболеванием: среднее DLCO в этом исследовании было 42% от должных величин. Первичной точкой была дистанция в 6-минутном тесте на 6 месяце. Не выявлено значимого различия в первичной конечной точке. Не было значимого различия и в степени одышки при физической нагрузке.

Иматиниб. Иматиниба мезилат – ингибитор тирозинкиназы с активностью против рецепторов фактора роста тромбоцитов. Это свойство обусловило изучение иматиниба как антипролиферативного агента при нескольких заболеваниях, включая ИЛФ. 121 пациент с недавно диагностированным ИЛФ (< 36 мес) с сохраненной легочной функцией (FVC — 55 %, DLCO — 35 %) были рандомизированы во II фазе для приема 600 мг иматиниба 1 раз в день или плацебо до 96 недель. Не установлено существенных различий исследуемых групп по первичным и вторичным критериям оценки эффективности терапии. Основная группа характеризовалась высокой частотой исключений из исследования в связи с побочными эффектами препарата.

Нефармакологическая терапия

Комитет рекомендует использование некоторых нефармакологических методов лечения у пациентов с ИЛФ.

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ и гипоксемией в покое получать длительную кислородную терапию?

Нет данных, которые непосредственно свидетельствуют об эффективности применения оксигенотерапии у пациентов с ИЛФ. В одном исследовании ретроспективно сравнивалась выживаемость в когорте пациентов с ИЛФ, многие из которых (27 %) получали оксигенотерапию. В мультивариантном анализе не было продемонстрировано преимуществ оксигенотерапии в отношении выживаемости. Это исследование лимитировано ретроспективным дизайном. Имеются ограниченные данные, демонстрирующие улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов с гипоксией в покое при использовании кислорода. Непрямые данные двух масштабных рандомизированных исследований при хроническом обструктивном заболевании легких показали явное превосходство длительной оксигенотерапии. В этих исследованиях использовались разные определения гипоксемии (PaO_2 55–65 мм Hg).

Рекомендация: Мы рекомендуем использование длительной кислородотерапии в лечении больных ИЛФ с клинически значимой гипоксемией в покое (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значимость: Эта рекомендация имеет высокое значение в связи с данными, полученными при других хронических заболеваниях легких и низкое значение, учитывая неудобство для пациентов и стоимость.

Примечание: Члены комитета разделились по поводу определения силы этой рекомендации. Есть определенная степень неясности относительно баланса пользы и вреда как для пациента, так и в отношении стоимости. Рекомендация определена как строгая, учитывая физиологическую целесообразность, этические аспекты, связанные с лечением без кислорода пациентов с клинически значимой гипоксемией в покое (обычно определяе-

мой как SpO_2 в покое меньше 88 %), а также экстраполируя данные, полученные у больных ХОЗЛ, на пациентов с ИЛФ. Члены комитета не могут определить границы SpO_2 для использования кислородотерапии, на данный момент это должен решать лечащий врач. Неизвестно, продлевает ли жизнь оксигенотерапия пациентам, у которых гипоксемия появляется только при физической нагрузке. Тем не менее, имеются ограниченные данные, указывающие на то, что у этих пациентов с назначением кислорода увеличивается дистанция при ходьбе. (Голоса: 18 – за, против – нет, 4 воздержались, 9 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли соответствующие пациенты с ИЛФ подвергаться легочной трансплантации?

Пятилетняя выживаемость после легочной трансплантации определена в 50–56 %. Одноцентровое исследование 46 пациентов с ИЛФ, направленных на трансплантацию легких, показало уменьшение риск смерти в пятилетний период у пациентов, подвергшихся трансплантации. Дополнительные данные подтверждают, что пациенты с легочным фиброзом, подвергшиеся легочной трансплантации, имеют преимущество в длительности выживаемости по сравнению с пациентами с другими заболеваниями. Недостаточно данных для точного указания в консенсусе точного времени трансплантации, хотя были предложены критерии, основанные на диффузионной способности и темпах прогрессирования заболевания. Неясно, имеется ли преимущество для выживаемости у реципиентов при одно- или двухсторонней трансплантации.

Рекомендация: Мы рекомендуем проведение трансплантации легких больным с ИЛФ, которым она показана (строгая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Значимость: Рекомендация имеет высокий уровень значимости в связи с данными, показывающими преимущество в выживаемости, и низкий уровень ввиду стоимости и риска самой операции.

Примечание: Члены комитета признают, что существуют различия программ трансплантации легких в отношении показаний и времени взятия на учет для трансплантации. Имеются ограничения опубликованных ретроспективных исследований легочной трансплантации при ИЛФ. Наиболее важно, что популяция пациентов в этих исследованиях включает пациентов с другими формами фиброзной болезни легких. (Голоса: 21 – за использование, против – нет, 1 воздержался, 9 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли больные с легочной недостаточностью вследствие ИЛФ получать механическую вентиляцию?

Имеется несколько небольших исследований эффективности механической вентиляции у пациентов с ИЛФ и легочной недостаточностью, все они показывают высокую госпитальную смертность. Критерии включения в исследования были различными, вплоть до включения пациентов с легочной недостаточностью неизвестной этиологией. Результаты репрезентативного исследования 23 пациентов с ИЛФ и легочной недостаточностью, которые нуждались в механической вентиляции, свидетельствовали о 96 % летальности госпитализированных

пациентов. Единственный выживший пациент подвергся легочной трансплантации спустя 6 часов после интубации. Систематизированный обзор результатов применения механической вентиляции у пациентов с ИЛФ и респираторной недостаточностью выявил подобный уровень смертности – 87 % среди 135 случаев.

Рекомендация: Большинство пациентов с легочной недостаточностью вследствие ИЛФ не должно получать механическую вентиляцию, но механическая вентиляция может быть обоснована у меньшей части (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Значимость: Эта рекомендация имеет высокую значимость вследствие высокой летальности, наблюдаемой в этой популяции, и уменьшения необязательного страдания больных.

Примечание: Клиницисты должны тщательно оценивать каждого пациента до принятия решения не использовать механическую вентиляцию. Вследствие высокой летальности, ассоциированной с механической вентиляцией при ИЛФ, эта терапия должна использоваться только после обсуждения с пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними. Получать или нет механическую вентиляцию в этой ситуации — это обременяющее решение, которое лучше принимать пациенту, врачу и членам семьи заблаговременно (в идеале – на предыдущем визите в клинику). Неинвазивная вентиляция с положительным давлением может быть подходящей у некоторых пациентов. При редких обстоятельствах, механическая вентиляция может быть мостом к легочной трансплантации. (Голоса: 2 – за использование, 19 – против, 2 воздержались, 8 отсутствовали).

Вопрос: Должны ли пациенты с ИЛФ получать легочную реабилитацию?

Программы легочной реабилитации включают аэробику, тренировку напряжения и гибкости, образовательные лекции, изменения режимов питания, психосоциальную поддержку. Недавно легочная реабилитация исследовалась у больных с интерстициальными заболеваниями легких. Два контролируемых исследования легочной реабилитации при ИЛФ показали улучшение в дистанции при ходьбе и симптомах качества жизни. Положительные эффекты легочной реабилитации могут быть более весомыми у пациентов с исходно более низким функциональным статусом.

Рекомендация: Большинство пациентов с ИЛФ должны лечиться с использованием легочной реабилитации, но легочная реабилитация может быть нецелесообразна у меньшинства (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Значимость: Эта рекомендация имеет важное значение ввиду среднего уровня доказательств, демонстрирующего улучшение функционального статуса и исхода, и низкую важность ввиду стоимости и неизвестной длительности положительного эффекта.

Примечание: Длительность позитивного влияния легочной реабилитации остается неясной. Члены комитета признают, что компоненты легочной реабилитации могут нуждаться в перекройке для этой популяции пациентов. (Голоса: 19 – за, против – нет, 3 воздержались, 9 отсутствовали).

ЛЕЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ

Имеется усиливающееся опасение относительно осложнений и сопутствующих состояний, ассоциированных с ИЛФ. Это обострение ИЛФ, легочная гипертензия, гастроэзофагальный рефлюкс, ожирение, эмфизема, обструктивное сонное апноэ. Неизвестно, влияет ли лечение этих состояний на исход. Нет данных, опираясь на которые, можно было бы дать рекомендации о лечении ожирения, эмфиземы, обструктивного сонного апноэ при ИЛФ.

Вопрос: Должны ли пациенты с обострением ИЛФ лечиться кортикостероидами?

Хотя кортикостероиды в высоких дозах обычно назначаются для лечения обострения ИЛФ, нет контролируемых исследований, по которым можно было бы судить об эффективности. Циклоспорин А и антикоагулянты также используются без убедительных результатов.

Рекомендация: Большинство пациентов с обострением ИЛФ должны лечиться кортикостероидами, хотя кортикостероиды могут быть нецелесообразными у меньшей части больных (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значимость: Эта рекомендация имеет важное значение ввиду сообщений об их положительном влиянии и высокой смертности при обострении ИЛФ.

Примечание: Специфические рекомендации относительно дозы, пути введения, длительности кортикостероидной терапии не могут быть даны. Сообщалось о введении кортикостероидов внутривенно до 1 г в сутки в нескольких сериях с небольшим количеством случаев. (Голоса: 14 — за использование, 5 — против, 1 воздержался, 11 отсутствовали).

Вопрос: Нужно ли лечить легочную гипертензию у больных с ИЛФ?

Имеются ограниченные данные о лечении легочной гипертензии (обычно определяемой наличием среднего давления при катетеризации правых отделов сердца более 25 мм рт. ст.). Исследование с единичной дозой внутривенного и аэрозольного эпопростенола у 8 больных с ИЛФ (у одного был ИЛФ) и легочной гипертензией показало улучшение легочной гемодинамики, но увеличение шунтирования и ухудшение оксигенации. Результаты ретроспективного исследования, в котором длительно применялись эпопростенол внутривенно или бозентан орально у 19 больных ИЛФ (8 с ИЛФ) и легочной гипертензией, свидетельствовали об увеличении дистанции при ходьбе и улучшении качества жизни через 6 месяцев. Показано, что единичная доза силденафила улучшала легочную гемодинамику без увеличения шунтирования и ухудшения оксигенации. Два небольших неконтролируемых проспективных исследования силденафила у пациентов с ИЛФ и легочной гипертензией показали увеличение дистанции при ходьбе и легочной гемодинамики через 8–12 недель.

Рекомендация: Легочная гипертензия не должна лечиться у большинства больных с ИЛФ, но лечение может быть целесообразным у меньшинства (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значимость: Эта рекомендация имеет высокое значение ввиду стоимости и возможности смерти от лече-

ния, и очень низкую значимость вследствие низкого уровня доказательств, подтверждающего возможный положительный эффект у этих пациентов.

Примечание: У пациентов с тяжелой и умеренной легочной гипертензией, документированной при правожелудочковой катетеризации (то есть среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст.), может быть показана вазомодулирующая терапия (слабая рекомендация). Члены комитета осознают необходимость проведения дополнительных исследований эффективности вазомодулирующей терапии у этих больных. (Голоса: 8 — за использование, 14 — против, 1 отсутствовал, 8 воздержались).

Вопрос: Должен ли лечиться бессимптомный гастроэзофагальный рефлюкс у больных с ИЛФ?

Патологический кислотный гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) широко распространен у больных с ИЛФ, бессимптомный — более чем у половины больных. Патологический ГЭР — фактор риска аспирации, (известная причина развития пневмонитов), может вызывать хроническое воспаление дыхательных путей и фиброз. Ретроспективный анализ двух случаев свидетельствует о стабилизации легочной функции и уменьшении потребности в кислороде при медикаментозном и хирургическом лечении ГЭР.

Рекомендация: Бессимптомный гастроэзофагальный рефлюкс должен лечиться медикаментозно у большинства больных с ИЛФ, но лечение может быть нецелесообразным у меньшинства (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

Значимость: Эта рекомендация имеет важное значение ввиду предполагаемого положительного эффекта и низкое значение ввиду стоимости и потенциально повышенного риска пневмонии и остеопороза при терапии, подавляющей кислотность.

Примечания: Эта рекомендация не распространяется на возможное лечение некислотного рефлюкса и хирургическое лечение при помощи фундопликации. Лечение патологического ГЭР у пациентов с ИЛФ нуждается в дальнейшем изучении. (Голоса: 15 — за использование, 8 — против, нет воздержавшихся, 8 отсутствовали).

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

Паллиативная помощь фокусируется на уменьшении симптомов и обеспечении комфорта пациентам. Специфическими целями паллиативной помощи являются освобождение от физического и эмоционального страдания, психологическая и духовная поддержка пациентов. Такая помощь должна быть индивидуальной. Усиление таких симптомов, как кашель и одышка, является распространенным и тяжело поддается лечению. Ограниченные данные показывают, что кортикостероиды и талидомид могут подавлять хронический кашель при ИЛФ. При тяжелой одышке и кашле возможно применение опиатов, при этом должен проводиться тщательный мониторинг возможных побочных эффектов. У всех пациентов с ИЛФ, особенно у тех, кто привязан к постели, в амбулаторной практике должны применяться современные указания и положения по уходу за пациентами в терминальном состоянии, нужно предусматривать и хосписный уход.

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ

Мониторинг больных ИЛФ необходим для активного выявления пациентов с прогрессированием заболевания, оценки ухудшения симптомов и оксигенации, определения характера развития заболевания или осложнений в связи с лечением. В дополнение, тщательная оценка клинического развития полезна для помощи пациентам в понимании течения их болезни и своевременной инициации надлежащих терапевтических вмешательств, включая решение вопроса о легочной трансплантации.

Мониторинг прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания может проявляться респираторными симптомами, ухудшением показателей функциональных легочных тестов, прогрессированием фиброза на КТВР или острым респираторным ухудшением. При отсутствии других видимых причин, наличие одного из следующих изменений свидетельствует о прогрессировании болезни:

- прогрессирующая одышка (объективно оцененная)
- прогрессирующее непрерывное снижение, по сравнению с исходными, абсолютных значений FVC
- прогрессирующее непрерывное снижение, по сравнению с исходными, абсолютных значений DLCO (корректированных по гемоглобину)
- прогрессирование, по сравнению с исходным состоянием, фиброза на КТВР
- обострение
- смерть от респираторной недостаточности.

Эти параметры были разработаны исходя из данных клинических исследований. Хотя прогрессирующая одышка является важным субъективным показателем, необходима ее объективная оценка (при помощи шкал измерения одышки, опросника Университета Сан-Диего). На сегодняшний день данные нескольких клинических исследований подтверждают то, что изменение FVC на 10 % (с или без сопутствующего изменения DLCO) или изменение абсолютных показателей DLCO на 15 % (с или без сопутствующего изменения FVC) является маркером риска смертности в случае, если нет других причин прогрессирования заболевания. Меньшие по величине (5–10 %), но прогрессирующие и непрерывные изменения FVC также могут свидетельствовать о прогрессировании болезни. Члены комитета не смогли определить абсолютные минимальные размеры изменений FVC и DLCO, которые бы определяли прогрессирование заболевания, однако изолированные изменения менее чем на 5 % FVC и менее чем на 10 % DLCO должны оцениваться с осторожностью. Изменения в этих пределах вероятнее всего могут быть связаны с вариабельностью теста. В среднем, прогрессирование болезни мониторируется в период на протяжении от 3 до 6 месяцев, но существенные изменения симптомов, функциональных и рентгенологических показателей на протяжении более короткого периода также могут указывать на прогрессирование болезни.

Из вышеуказанных параметров, легочные функциональные тесты наиболее стандартизированы для объективного монитора и определения прогрессирования болезни. Данные подтверждают, что прогрессиру-

ющий фиброз ведет к постепенному снижению показателей легочной функции и ухудшению симптомов. Группы сравнения нескольких масштабных, рандомизированных контролируемых исследований ИЛФ показали среднее ежегодное снижение FVC приблизительно 0,2 л в популяции пациентов с ИЛФ с незначительным и умеренным исходным нарушением легочной функции на момент включения. Степень снижения у конкретного пациента широко варьирует.

Снижение абсолютных показателей DLCO при отсутствии альтернативного объяснения согласуется с прогрессированием заболевания, хотя такое снижение также может отражать изменения легочного кровотока в связи с сопутствующей легочной гипертензией. Учитывая нашу текущую технику, длительные измерения других физиологических показателей (например, TLC, P(A-a)O₂) и показатели 6-минутного теста имеют значительные ограничения и в настоящее время не рекомендуются для рутинного применения в мониторинге прогрессирования заболевания. Однако мониторинг десатурации во время проведения 6-минутного теста полезен у пациентов со сниженной толерантностью к физической нагрузке для определения необходимости кислородной поддержки.

Физиологические эффекты коморбидной патологии, такой как эмфизема, на прогностическое значение показателей легочной функции неясны, но, вероятно, они вносят определенные погрешности. Члены комитета понимают, что наличие выраженной эмфиземы отрицательно влияет на измерение FVC, и таким образом, только изменения FVC не могут быть надежными индикаторами прогрессирования заболевания в этой ситуации. При этих обстоятельствах может быть полезной комбинация FVC и DLCO для определения прогрессирования заболевания.

Члены комитета рекомендуют для рутинного мониторинга проведение измерений в соответствии со стандартами АТО/ЕРО. Хотя рутинный мониторинг течения болезни определен в интервале от трех до шести месяцев, часть пациентов с быстрым прогрессированием или острым ухудшением могут не показывать прогрессирование в течение упомянутого интервала. Оптимальный временной интервал для повторения FVC и DLCO формально не исследовался. Необходим гибкий подход к мониторингу прогрессирования болезни с меньшим порогом для более раннего повтора FVC и DLCO при наличии прогрессирующей одышки или других симптомов более быстрого прогрессирования.

Мониторинг симптомов ухудшения

Идентификация пациентов с симптомами респираторного ухудшения (одышка) имеет важное клиническое значение. Пациенты, испытывающие респираторные симптомы ухудшения, нуждаются в определении прогрессирования болезни, оценке оксигенации в покое и при физической нагрузке, надлежащей диагностике вторичных осложнений (например, развитие глубокого венозного тромбоза и легочной эмболии). К тому же, для некоторых пациентов может быть полезной симптоматическая терапия. Имеется несколько исследовательских способов для количественного определения одышки. Вместе с тем неясно, имеет ли какой-нибудь из них клиническую пригодность.

Мониторинг ухудшения оксигенации

Сатурация кислородом с помощью пульсоксиметрии должна быть измерена у всех пациентов в исходном состоянии и при последующих визитах. Обычно десатурация ниже 88 % при проведении номинального 6-минутного теста с ходьбой считается показанием для назначения кислородной поддержки. Такие измерения необходимо проводить в начальный период и в последующем через 3–6-месячные интервалы. Формальное кардиопульмональное нагрузочное тестирование не имеет определяющей роли и не рекомендовано для рутинного мониторинга.

Мониторинг осложнений и сопутствующих заболеваний

Коморбидные состояния, включая легочную гипертензию, легочную эмболию, рак легкого и заболевание коронарных артерий, как известно, могут наблюдаться при ИЛФ. Несмотря на то, что развитие этой патологии может влиять на смертность, роль рутинного скрининга для определения таких заболеваний у пациентов с ИЛФ (например, ежегодная КТВР для наблюдения за раком легкого) неизвестна. Таким образом, рекомендация для рутинного скрининга не может быть дана. У пациентов с прогрессированием болезни идентификация легочной гипертензии может влиять на решение о легочной трансплантации. Эхокардиография не точна для определения легочной гемодинамики у пациентов с легочным фиброзом и не может быть надежной для определения наличия и тяжести легочной гипертензии. Показано, что уровень мозгового натрий-уретического пептида коррелирует с наличием умеренной и тяжелой легочной гипертензии, но он не может быть окончательно утвержден как инструмент скрининга. В настоящее время для подтверждения наличия легочной гипертензии необходима правожелудочковая катетеризация. Поскольку у некоторых пациентов с соединительнотканым заболеванием (например, молодые женщины) могут наблюдаться легочные изменения, характерные для ИЛФ, до развития системного поражения, должен предусматриваться надлежащий серологический контроль соединительнотканых заболеваний у таких пациентов, если симптомы нарастают. Для пациентов с респираторным ухудшением нужно принимать во внимание возможность обострения ИЛФ и пытаться выяснить альтернативные этиологии острого ухудшения, такие как легочная эмболия, пневмоторакс, респираторная инфекция, аспирация. Будет необходим мониторинг осложнений, связанных с фармакотерапией.

Будущие направления

Этот документ представляет текущее положение дел при клиническом ведении ИЛФ, основанном на доказательствах. Он нуждается в дополнениях при появлении новых данных. Поскольку для разделов диагностики и лечения были представлены только выполнимые рекомендации, основанные на доказательствах, будущие исследования должны быть более подробными в других разделах (например, естественное течение болезни, биомаркеры, мониторинг).

Определение и диагноз ИЛФ могут нуждаться в модификации при дальнейшем изучении патогенеза

заболевания. Например, измерение разной экспрессии генов может дать новейшие, специфические для болезни паттерны, которые усилят специфичность диагностики, или идентифицировать определенные фенотипы ИЛФ, имеющие клиническое значение.

Прогноз при ИЛФ остается трудным и ограниченным в связи с недостатком всесторонних достижений для идентификации мультивариабельных прогностических моделей. Усилия в этом направлении весьма важны, они должны наполнять такие разделы, как стадийность заболевания и идентификация дополнительных конечных точек (то есть биомаркеров) для клинических исследований. Члены комитета приветствуют использование больших, хорошо описанных когорт для этой цели. Например, комбинация малых изменений в нескольких физиологических конечных точках (например, FVC и DLCO) может подтверждать прогрессирование болезни. В будущих исследованиях должна быть подтверждена клиническая значимость малых изменений функциональных легочных тестов. Показатели, полученные при выполнении теста с шестиминутной ходьбой (такие как дистанция, скорость ходьбы, время до десатурации) также нуждаются в дополнительном исследовании.

Необходимы дополнительные, высокого качества, проспективные контролируемые клинические исследования новых терапевтических средств для лечения ИЛФ. Члены комитета полагают, что для успешного лечения ИЛФ потребуются комбинации лекарств, направленные на различные звенья патогенеза фибропролиферации. Будущие клинические исследования должны содержать конечные точки, имеющие клиническую значимость, использовать безупречный дизайн исследования и статистическую методологию, изучать влияние возможных превентивных мер (например, лечение ГЭР), предполагать комбинацию подающих надежду лекарств, работающих через определенные механизмы. Хотя увеличение выживаемости является важной конечной точкой исследований, смертность не является единственным критерием оценки, по мнению членов комитета. Должны быть тщательно выбраны конечные точки для будущих исследований, базирующихся на клинических характеристиках исследуемой популяции (например, выраженность и тяжесть болезни, наличие эмфиземы, легочной гипертензии и т. д.) и цели терапии. Необходима дискуссия между клиницистами-исследователями и регуляторными органами для достижения консенсуса относительно клинической значимости и важности конечных точек в клинических исследованиях ИЛФ. Наконец, выражаем надежду, что в результате сотрудничества между учеными в области фундаментальных и клинических исследований будут реализованы цели: причина ИЛФ, диагностика заболевания на доклинических и ранних стадиях, улучшение исхода заболевания и качества жизни, пролонгация жизни, и, в конце концов, излечение ИЛФ. Перспективными являются генетические исследования, превентивная и восстановительная стратегия, включая изучение трансплантации стволовых клеток и генной терапии.

Подготовлено к печати на русском языке доктором медицинских наук С. И. Лещенко