

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

УДК 616,24-019.036-07-085

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ:
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ
(методичний посібник)

Київ – 2016

Заклад-розробник:

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України” (НІФП НАМН)

Укладачі:

Фещенко Юрій Іванович, академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, директор Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”, (044) 275 04 02

Гаврисюк Володимир Костянтинович, д-р мед. наук, професор, завідувач клініко-функціональним відділенням НІФП НАМН, (044) 270 35 59

Ячник Анатолій Іванович, д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 275 70 85

Меренкова Євгенія Олександрівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 270 90 44

Страфун Ольга Володимирівна, канд. мед. наук, завідувачка відділенням інтерстиціальних захворювань легень НІФП НАМН, (044) 270 35 60

Лещенко Сергій Іванович, д-р мед. наук, провідний науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 275 70 85

Дзюблик Ярослав Олександрович, д-р мед. наук, провідний науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 275 20 04

Ліскіна Ірина Валентинівна, д-р мед. наук завідувачка лабораторією патоморфології НІФП НАМН, (044) 275 55 11

Гуменюк Галина Львівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень НІФП НАМН, (044) 270 35 61

Беренда Олена Анатоліївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 270 90 44

Биченко Олеся Валентинівна, (044) лікар відділення інтерстиціальних захворювань легень НІФП НАМН, (044) 270 35 60 270 35 60

Морська Наталія Дмитрівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 270 49 01

Пендальчук Наталія Володимирівна, канд. мед. наук, науковий співробітник клініко-функціонального відділення НІФП НАМН, (044) 270 90 44

Рецензенти:

Мельник Василь Павлович, завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, д-р. мед. наук, професор, (044) 5628714

Дзюблик Олександр Ярославович, завідувач відділенням технологій лікування НЗЛ Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», д-р мед. наук, професор, (044) 270 35 61

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор Ю. І. Фещенко

Голова експертної комісії – д-р мед. наук, професор В. М. Мельник

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГКС	- глюкокортикостероїди,
ЗІП	- звичайна інтерстиціальна пневмонія,
ІЗЛ	- інтерстиціальні захворювання легень,
ІЛФ	- ідіопатичний легеневий фіброз,
КТ	- комп'ютерна томографія,
МДД	- мультидисциплінарна дискусія,
ЦЗ	- цитотоксичні засоби,
ALAT	- Латиноамериканська торакальна асоціація,
ATS	- Американське торакальне товариство,
DLCO	- дифузійна здатність легень,
ERS	- Європейське респіраторне товариство,
ERV	- резервний об'єм видиху,
FEV ₁	- об'єм форсованого видиху за першу секунду,
FVC	- форсована життєва ємність легень,
IC	- ємність вдиху,
ITGV	- функціональна залишкова ємність легень,
JRS	- Японське респіраторне товариство,
PaO ₂	- парціальна напруга кисню в артеріальній крові,
RV	- залишковий об'єм легень,
SaO ₂	- насичення крові киснем,
TLC	- загальна ємність легень,
VC	- життєва ємність легень.

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП.....	6
1 ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	8
1.1 Визначення.....	8
1.2 Епідеміологія.....	8
1.3 Фактори ризику і патогенез.....	8
2 КЛІНІКА І ДІАГНОСТИКА	11
2.1 Варіанти перебігу ІЛФ.....	11
2.2 Загострення ІЛФ.....	12
2.3 Патогістологічний патерн ЗП.....	13
2.4 Радіологічний патерн ЗП.....	18
2.5 Лабораторні та інструментальні методи.....	22
3 ЛІКУВАННЯ.....	27
4 ТАКТИКА ДІЙ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ-СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ	33
4.1 Задачі закладів різного рівня по веденню хворих ІЛФ.....	33
4.2 Тактика дій для закладів, що надають первинну медичну допомогу.....	35
РЕЗЮМЕ.....	37
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	38

ВСТУП

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) не відноситься до категорії рідких захворювань легень – захворюваність і розповсюдженість ІЛФ можна порівняти з аналогічними показниками для туберкульозу в країнах Західної Європи. При цьому ІЛФ характеризується надзвичайно несприятливим прогнозом – середня тривалість життя хворих від моменту встановлення діагнозу становить від 3 до 4 років.

У 2000 році Американське торакальне товариство і Європейське респіраторне товариство прийняли та опублікували міжнародну угоду по діагностиці та веденню ІЛФ. У 2008 році на IV з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України було прийнято національну угоду «Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: класифікація, діагностика, лікування», в якій визначені принципи діагностики і терапії ІЛФ як однієї із форм ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній. Досвід наукових досліджень, накопичений з моменту публікації в 2000 році угоди по ІЛФ, обумовив необхідність уточнення критеріїв діагностики захворювання і перегляду деяких принципів лікування хворих. У зв'язку із цим у 2011 році опубліковані нові рекомендації по діагностиці і веденню ІЛФ, які були прийняті Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством і Латиноамериканською торакальною асоціацією (ATS/ERS/JRS/ALAT).

Рекомендації з ведення ІЛФ 2011 року – це величезний крок вперед на шляху поліпшення діагностики захворювання. У Положенні визначені чіткі радіологічні критерії звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП). Наявність чотирьох ознак позбавляє рентгенологів і клініцистів від тривалих дискусій з приводу характеру захворювання. Визначено суворі показання для проведення хірургічної біопсії легені, представлений алгоритм діагностики ІЛФ. Положення передбачає диференційований підхід до оцінки динаміки клінічних симптомів, показників функції зовнішнього дихання та газового складу крові, чітко розмежовуючи такі категорії, як прогресування, загострення і гостре респіраторне погіршення. Детально викладено принципи моніторингу клінічного перебігу захворювання.

На V З'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (2013) була прийнята національна угода "Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування", складена з урахуванням головних положень рекомендацій ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року.

У липні 2015 року опубліковано розділ «Лікування» Положення в новій редакції – An Official ATS/ERS/JRS /ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary

Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline, в якому викладені принципово нові підходи до лікування хворих ІЛФ.

Даний методичний посібник містить стислий виклад методів ведення хворих ІЛФ відповідно до положень рекомендацій цього Положення.

Методи діагностики та терапії ІЛФ рекомендуються для використання в пульмонологічних і торакальних відділеннях обласних і міських лікарень, відділеннях диференційної діагностики протитуберкульозних диспансерів.

1 ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1 Визначення

Ідіопатичний легеневий фіброз – це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиціальної фіброзуючої пневмонії невідомої природи, яка спостерігається головним чином у осіб похилого і старечого віку, обмежена ураженням легень та асоційована із патогістологічним і/або радіологічним патерном звичайної інтерстиціальної пневмонії.

Код МКБ 10: J 84.8

1.2 Епідеміологія

Згідно даних Американського торакального товариства, розповсюдженість ІЛФ досягає 20,2 випадків на 100 тис. серед чоловіків і 13,2 – серед жінок. Захворюваність становить у середньому 11,3 випадків на рік на 100 тис. у чоловіків і 7,1 – у жінок.

Показники захворюваності та розповсюдженості ІЛФ в значній мірі залежать від віку. Так, захворюваність ІЛФ серед осіб старше 70 років в 10 разів перевищує аналогічний показник в загальній популяції.

Найбільш точні дані про захворюваність та поширеність ІЛФ отримані в дослідженні, проведеному в США Е. R. Fernandez-Perez і співавт. (2010), оскільки автори застосовували жорсткі критерії обліку хворих – вік > 50 років, наявність патерну звичайної інтерстиціальної пневмонії при патогістологічному вивченні біоптатів легень або достовірних ознак ЗП-патерну при комп'ютерній томографії. В результаті встановлено, що захворюваність ІЛФ склала 8,8 випадків на 100 000 населення в рік, поширеність – 27,9 випадків на 100 000.

За останні роки кількість хворих ІЛФ збільшується. Наприклад, розповсюдженість ІЛФ в Норвегії за сім років збільшилась з 19,7 до 23,9 на 100 тис. населення.

1.3 Фактори ризику і патогенез

Хоча ІЛФ за визначенням – захворювання невідомої етіології, описані потенціальні фактори ризику.

Паління цигарок. Паління асоціюється з розвитком ІЛФ, особливо у осіб зі стажем паління понад 20 пачко-років.

Вплив факторів оточуючого середовища. Значно підвищений ризик пов'язаний з експозицією пилу металів (латунь, свинець, сталь) та пилу деревини (сосна). Вплив факторів оточуючого середовища підтверджує наявність в лімфатичних вузлах хворих ІЛФ підвищеної кількості неорганічних частинок на аутопсії.

Гастроезофагальний рефлюкс. Результати декількох досліджень показали, що гастроезофагальний рефлюкс, у зв'язку із мікроаспірацією, є фактором ризику ІЛФ.

Генетичні фактори. Є повідомлення щодо сімейної форми ІЛФ (наявність захворювання у 2 і більше біологічних членів сім'ї), хоча кількість таких випадків становить менше 5 %. Значна географічна концентрація випадків сімейного легеневого фіброзу серед жителів Фінляндії підтверджує значимість генетичних факторів у розвитку ІЛФ.

Внаслідок впливу якого-небудь невстановленого фактору пошкоджується нормальний структурний прошарок, який розділяє порожнину альвеоли від просвіту капіляру. Він складається із епітеліальних клітин, базальної мембрани і ендотеліальних клітин капіляру (рисунки 1.1 та 1.2).

Ключові ланки патогенезу ІЛФ (R. M. du Bois, 2010)

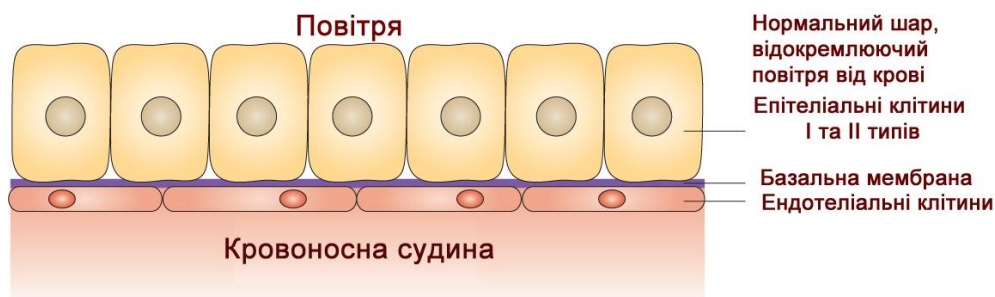


Рисунок 1.1 Нормальні альвеоло-капілярні структури.

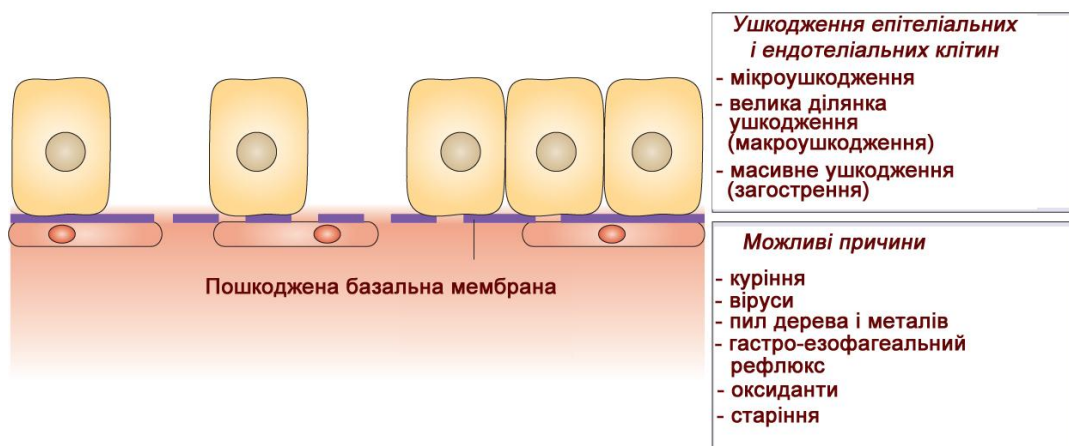


Рисунок 1.2 Пошкодження легень, ініціація репаративних процесів.

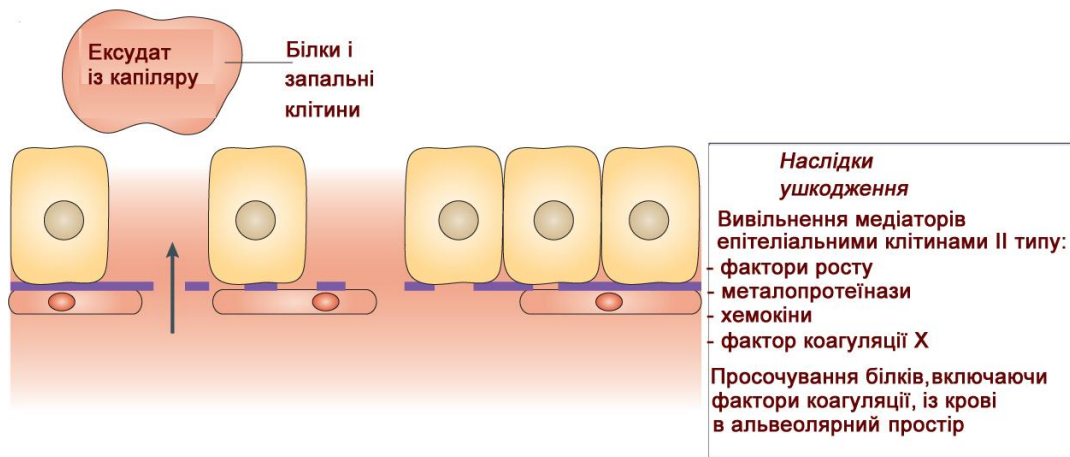


Рисунок 1.3 Наслідки пошкодження, включаючи звільнення епітеліально-клітинних медіаторів, і проникнення факторів крові в альвеолярний простір.

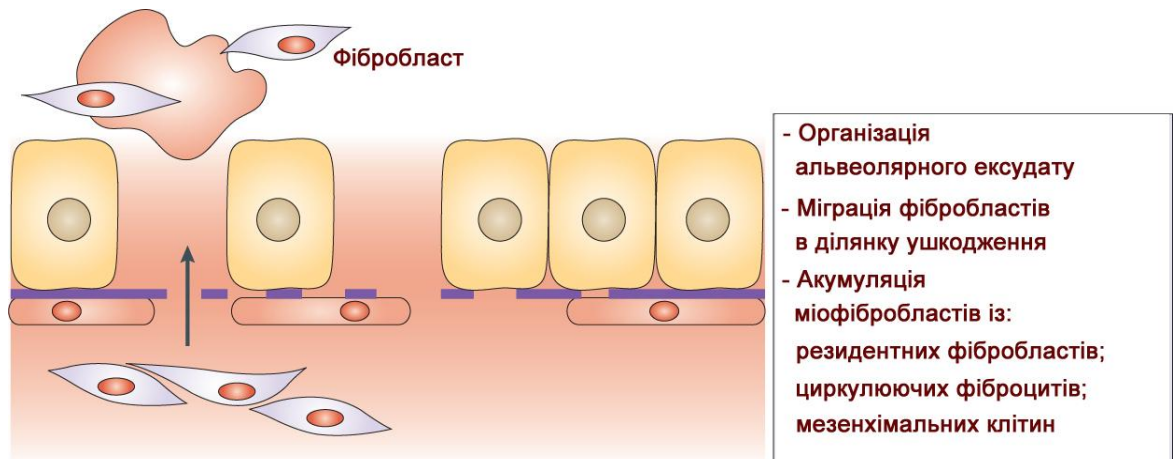


Рисунок 1.4 Процес пошкодження стає організуючим, ініціюється рубцювання.

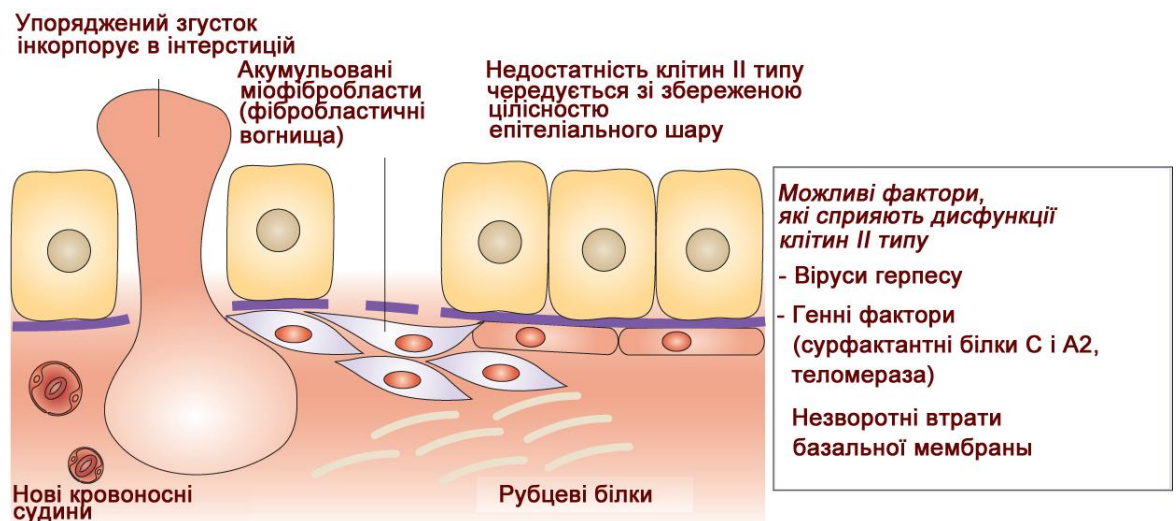


Рисунок 1.5 Ділянки пошкодження заміщуються рубцевою тканиною, але альвеоло-капілярний шар не відновлюється, і фіброзуючий процес триває.

Далі включаються репаративні процеси із вивільненням епітеліально-клітинних медіаторів і проникненням факторів крові, включаючи фактори коагуляції, в просвіт альвеол (рисунок 1.3). Процес набуває організуючого характеру, ініціюється рубцювання (рисунок 1.4), та на якомусь етапі процес фіброзування виходить з під контролю (рисунок 1.5). Причини ушкодження, в рівній мірі як і причини прогресуючого фіброзування, до нинішнього часу не встановлені.

2 КЛІНІКА І ДІАГНОСТИКА

ІЛФ зазвичай проявляється поступово наростаючою задишкою та непродуктивним кашлем, який нерідко має приступоподібний характер і відрізняється рефрактерністю до протикашльових засобів. Відмінною особливістю ІЛФ є непомітна поява симптомів – пацієнт зазвичай не може точно вказати терміни появи задишки з точністю до півроку, а іноді і більше. Серед хворих превалюють чоловіки. ІЛФ типово виникає на шостому або сьомому десятилітті життя. Пацієнти у віці до 50 років зустрічаються рідко, у таких хворих в подальшому можуть проявитися симптоми системного захворювання сполучної тканини, які були відсутні на момент встановлення діагнозу ІЛФ. У більшості хворих період від початку появи симптомів до звернення до лікаря перевищує 6 місяців.

Деформація нігтьових фаланг у вигляді «барабаних паличок» має місце у 25–50 % пацієнтів. При цьому феномен «тріск целофану» у кінці видиху визначається у нижніх відділах, а потім і над всією поверхнею легень. У зарубіжній літературі використовується інший термін – Velcro-type crackles, що означає тріск застібки-«липучки» при її розстібуванні.

Ознаки хронічного легеневого серця (периферичні набряки) можуть спостерігатися на пізніх стадіях захворювання.

Клінічний перебіг ІЛФ характеризується поступовим погіршенням стану хворих, однак часто настає різке прогресування, яке пов'язане із вірусною інфекцією, розвитком пневмонії або дифузного альвеолярного ушкодження.

2.1 Варіанти перебігу ІЛФ

У більшості пацієнтів захворювання повільно, але неухильно прогресує («повільне прогресування»), деякі пацієнти залишаються стабільними («стабільний перебіг»), тоді як у інших спостерігається стрімке погіршення («швидке прогресування») (рисунок 2.1).

Менша частина пацієнтів може відчувати непередбачуване гостре погіршення їх хвороби (блискавичне) або внаслідок вторинних ускладнень, таких як пневмонія, або з невідомих причин. Це може вести до смерті або істотно погіршити стан пацієнтів. Відносна частота таких варіантів захворювання невідома.

Варіант перебігу захворювання у конкретного пацієнта в момент постановки діагнозу непередбачуваний. У більшості хворих спостерігається повільне поступове прогресування протягом декількох років. Деякі пацієнти залишаються стабільними, тоді як у інших спостерігається швидке прогресування.

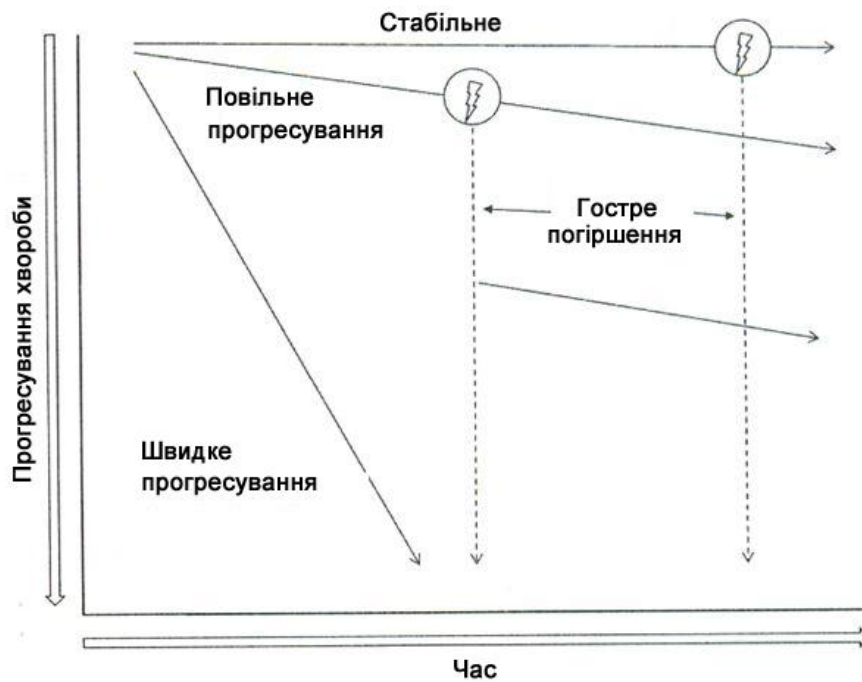


Рисунок 2.1 Варіанти перебігу ІЛФ

У частини хворих відзначаються епізоди гострого респіраторного погіршення. Участь різних фенотипів ІЛФ, географічних, етнічних, культурних, расових та інших факторів у формуванні варіанту перебігу хвороби до теперішнього часу не встановлена.

2.2 Загострення ІЛФ

Недавні спостереження підтвердили, що гостре респіраторне погіршення спостерігається у меншій частини хворих ІЛФ (приблизно 5–10 % щорічно). Ці епізоди можуть бути вторинними по відношенню до таких станів, як пневмонія, легенева емболія, пневмоторакс, серцева недостатність. Якщо причина гострого респіраторного погіршення не

може бути визначена, використовується термін «загострення ІЛФ». Зараз неясно, чи є загострення ІЛФ просто маніфестацією неідентифікованого дихального ускладнення (легеневі емболії, інфекція), що сприяє загальному погіршенню перебігу ІЛФ, або представляє природне прискорення патобіологічного процесу. Дані, отримані при аналізі експресії генів у пацієнтів з ІЛФ, не підтверджують інфекційну етіологію.

Історично критерій загострення ІЛФ включає незрозуміле посилення задишки протягом одного місяця, наявність симптомів гіпоксемії як результат важкого порушення газообміну, нові радіологічні альвеолярні інфільтрати і відсутність альтернативного пояснення (інфекція, легенева емболія, пневмоторакс або серцева недостатність). Загострення може з'явитися в будь-який момент перебігу ІЛФ, а іноді є першою маніфестацією хвороби. Можуть спостерігатися посилення задишки, лихоманка, і/або підвищене виділення мокротиння. Фактори ризику загострення ІЛФ не встановлені, хоча є відомості про гостру респіраторну декомпенсацію після торакальних операцій та бронхоальвеолярного лаважу. Неясно, чи були ці випадки істинними загостреннями або були наслідком ускладнення відповідних процедур.

Загострення ІЛФ проявляється гострим або організуючим дифузним альвеолярним пошкодженням, або, рідше, організуючою пневмонією в зонах відносно збереженої легеневої тканини далеко від найбільш фіброзних ділянок.

Присутність морфологічного паттерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) є обов'язковою для діагностики ІЛФ.

2.3 Патогістологічний патерн ЗІП

Характерною патогістологічною ознакою і головним діагностичним критерієм є гетерогенне чергування при малому збільшенні областей фіброзу і стільникових змін з ділянками менш ураженої або нормальної паренхіми (рисунок 2.2).

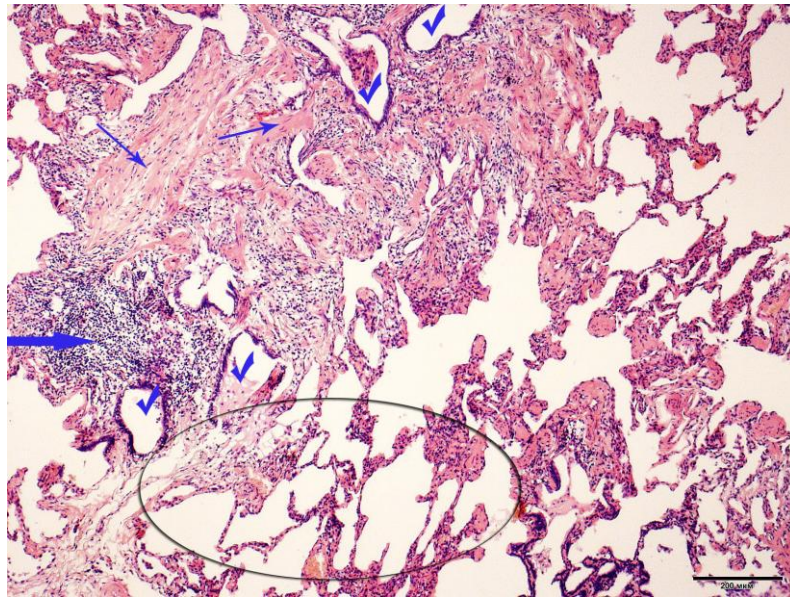


Рисунок 2.2. Хворий К., 68 років, ІЛФ, хірургічна біопсія легені. На малому збільшенні представлений типовий патерн ЗП. Визначається гетерогенність гістологічних змін легеневої тканини – представлений як фрагмент розростань фіброзної тканини, так і ділянки мало зміненої легеневої паренхіми, з ознаками розтягування порожнин альвеол (овал). Поодинокі мікроцисти (галочки), вистелені бронхіолярним епітелієм, серед фіброзних розростань (стрілочки). У деяких кістозних порожнинах – слизові маси з невеликими включеннями злуцених клітин епітелію, макрофагів, лімфоцитів. Одиначні помірні лімфоїдноклітинні скупчення (стрілка). Численні міофібробластичні вогнища. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 40$.

Ці патогістологічні зміни часто спостерігаються в субплевральних і парасептальних ділянках. Запалення зазвичай слабке, характеризується плямистою інтерстиціальною інфільтрацією лімфоцитами і плазматичними клітинами з гіперплазією пневмоцитів 2 типу та бронхіолярного епітелію. Зони фіброзу складаються переважно з щільного колагену, хоча також постійно знаходять розсіяні опуклі субепітеліальні осередки проліферуючих фіброblastів і міофіброblastів (так звані вогнища фіброblastів).

Фіброblastичні фокуси являють собою дрібні вогнища з наявністю фіброblastів і міофіброblastів в ніжно пофарбованій міжклітинній речовині (рисунок 2.3).

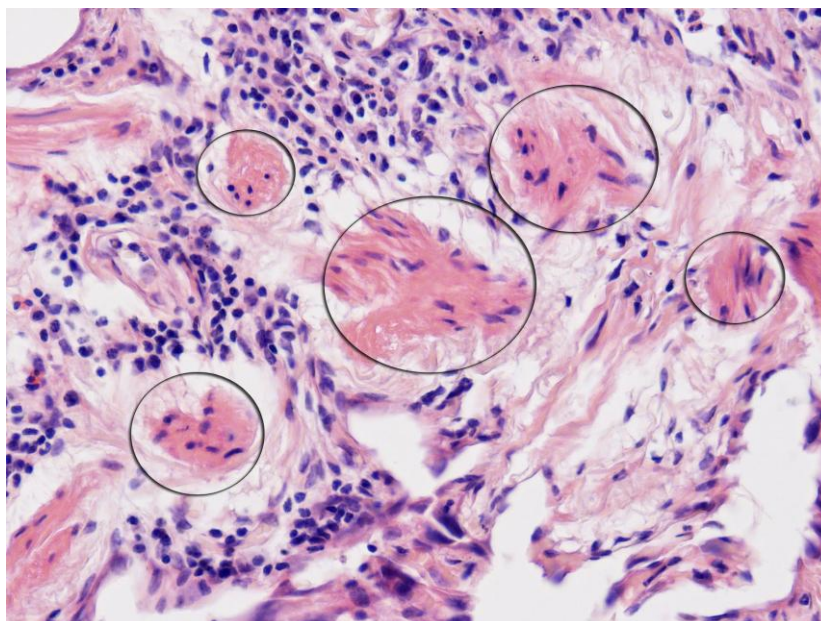


Рисунок 2.3 Хворий К., 68 років, ІЛФ, хірургічна біопсія легені. На великому збільшенні представлено кілька типових міофібробластичних вогнищ серед фіброзних розростань і скупчень лімфоїдних клітин. Колами позначені міофібробластичні вогнища. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 200$.

Фібробластичні фокуси не є специфічною ознакою ЗПІ, проте їх наявність, причому в значній кількості, є важливою умовою для встановлення діагнозу.

"Стільникові" зміни виявляють в більшості операційних біопсій легеневої тканини, вони представляють собою розширені повітряні простори, зазвичай вистелені кубічним епітелієм, серед вогнищ фіброзу (рисунок 2.4).

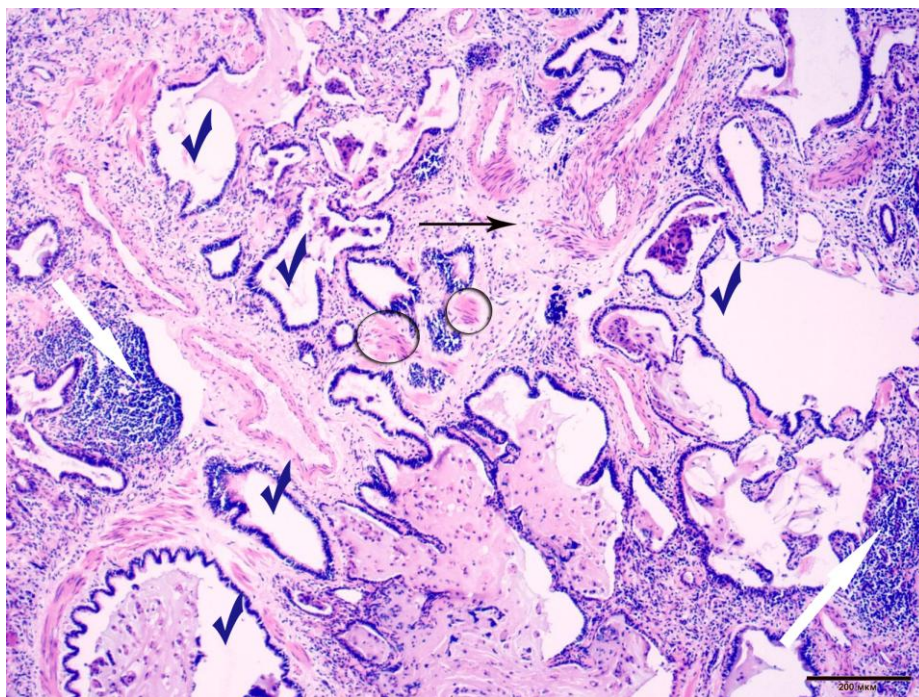


Рисунок 2.4 Хворий Т., 70 років, ІЛФ, хірургічна біопсія легені. На малому збільшенні представлений типовий патерн «стільникової» легені. Визначаються численні мікроцисти, вистелені бронхіолярним епітелієм (галочки) серед фіброзних розростань (стрілочка). У багатьох кістозних порожнинах визначаються слизові маси з невеликими вклученнями злущених клітин епітелію, макрофагів, лімфоцитів. Поодинокі помірні лімфоїдноклітинні скупчення (стрілки). Останні розташовані переважно перібронхіолярно. Гуртками позначені міофібробластичні вогнища. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 40$.

У середині мікрокіст часто присутні слизові маси, а також можуть бути вклучення з альвеолоцитів, клітин крові та запалення.

Ділянки фіброзу, не пов'язані зі "стільниками" – ще одна типова гістологічна ознака ЗП. У вогнищах фіброзу і в стінках "стільників" часто можна бачити гіперплазію гладких м'язів, яка в частині спостережень може бути вельми вираженою.

При ЗП можливе виявлення плоскоклітинної метаплазії бронхіолярного епітелію, а також епітелію, що вистилає аденоматозні "стільникові" структури, рідко – осифікації, облітеруючого ендартеріїту. Однак ці зміни неспецифічні і розвиваються внаслідок первинного ураження.

При дослідженні біопсій в фазу гострої ЗП має місце поєднання картини ЗП та дифузного альвеолярного пошкодження (ДАП) або, рідше, – організуючої пневмонії.

ДАП при загостренні ЗІП характеризується мозаїчною картиною ураження легенів, з потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок фіброblastів і міофіброblastів з мінімальною запальною інфільтрацією, вираженою гіперплазією альвеолоцитів II типу, іноді з ознаками їх атипії, появою гіалінових мембран, фібринових тромбів в дрібних судинах, плоскоклітинної метаплазії бронхіолярного епітелію .

Патерн ЗІП не є патогномонічним для ІЛФ, він зустрічається і при інших інтерстиціальних захворюваннях легенів, зокрема при дифузних захворюваннях сполучної тканини з ураженням легень. Тобто ЗІП-патерн не обов'язково вказує на наявність ІЛФ, але у всіх випадках ІЛФ обов'язкова присутність морфологічних ознак ЗІП.

У 2000 році Американське торакальне товариство і Європейське респіраторне товариство опублікували першу міжнародну угоду по діагностиці та лікуванню ІЛФ – American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement (2000).

Положення передбачало обов'язкову верифікацію діагнозу методом хірургічної біопсії легень. Ця рекомендація була заснована на результатах оцінки достовірності діагностики ІЛФ на основі клінічних симптомів, даних рентгенографії та комп'ютерної томографії органів грудної порожнини в порівнянні з результатами біопсії. Так, достовірність діагнозу, заснованого тільки на клінічних даних, склала 62 %, а застосування рентгенографії і КТ підвищувало точність діагностики всього до 76 %.

Досвід наукових досліджень, накопичений з моменту опублікування у 2000 році угоди по ІЛФ, зумовив необхідність уточнення критеріїв діагностики захворювання і перегляду деяких принципів лікування хворих. Перш за все, це було пов'язано з розвитком технологій в області комп'ютерної томографії. За наступні 10 років діагностичні можливості КТ зросли настільки, що за результатом морфологічної діагностики цей метод став успішно конкурувати з методом патогістологічного дослідження.

У зв'язку з цим в 2011 році було опубліковано нове Положення з діагностики та ведення ІЛФ, прийняте Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством і Латиноамериканської торакальної асоціацією – An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011).

2.4 Радіологічний патерн ЗП

У новому Положенні представлена характеристика КТ-патерну ЗП (таблиця).

ЗП характеризується на КТ ретикулярними тінями, які часто супроводжуються тракційними бронхоектазами. Зазвичай має місце «стільникова легеня», що є вирішальним для встановлення діагнозу. «Стільниковість» на КТ має вид групових кістозних повітряних просторів частіше діаметром 3–10 мм, але інколи до 2,5 см. Вони звичайно розташовуються субплеврально і характеризуються добре контурованими стінками. Зазвичай має місце «матове скло», але не стільки виражене, як ретикулярність. Характерним є базальний та периферичний розподіл ЗП на КТ, хоча можливий і п'ятнистий. Наявність супутньої плевральної патології (наприклад, плевральні бляшки, кальцинація, значний плевральний випіт) свідчить про

Таблиця – Критерії звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗП) за даними комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності

Патерн ЗП (всі чотири ознаки)	Патерн можливої ЗП (всі три ознаки)	Невідповідність ЗП-патерну (яка-небудь із семи ознак)
- Переважає субплевральна і базальна локалізація - Ретикулярні зміни - Стільниковість з або без тракційних бронхоектазів - Відсутність ознак невідповідності ЗП-патерну (див. третій стовпчик)	- Переважає субплевральна і базальна локалізація - Ретикулярні зміни - Відсутність ознак невідповідності ЗП-патерну (див. третій стовпчик)	- Переважає локалізація у верхніх або середніх відділах легень - Переважає перибронховаскулярна локалізація - Розповсюджені зміни по типу «матового скла» (за площею переважають ретикулярні зміни) - Розповсюджені мікровузлові утворення (білатерально, переважно у верхніх долях) - Дифузне мозаїчне збіднення малюнка/повітряні пастки (білатерально, в трьох або більше долях) - Ущільнення у бронхо-пульмональному сегменті (сегментах), долі (долях)

альтернативність етіології ЗП. Мікровузлики, повітряні пастки, нестільникові кісти, розповсюджене «матове скло», консолідації або перибронхіальне розташування повинні вказувати на інший діагноз. Може спостерігатися незначне збільшення медіастінальних лімфатичних вузлів (зазвичай до 1,5 см при вимірюванні по короткій осі). Рентгенографія є менш інформативною, ніж КТБРЗ, при підозрі на ІЛФ. За деякими даними, чутливість КТ в діагностиці ЗП досягає 90–100 %. Слід, однак, відмітити, що на результати цих досліджень здійснював вплив характер відбору пацієнтів, оскільки хворих включали із гістологічно підтвердженим діагнозом. Тим не, патерн ЗП на КТ із найбільшою ймовірністю відповідає патерну ЗП за даними хірургічної біопсії легень. Якщо стільниковість відсутня, але наявні інші критерії ЗП, мова йде про можливу ЗП, і тоді необхідна хірургічна біопсія легень з метою уточнення діагнозу. У випадках, коли КТ не дозволяє діагностувати ЗП, хірургічна біопсія легень може показати гістопатологічний патерн ЗП.

Напевно, не зовсім правильно використовувати термін «КТ-патерн ЗП», оскільки термін «ЗП» відноситься до області патогістології. Мабуть, більш коректною є наступне формулювання: «При комбінації чотирьох ознак практично в 100 % випадків спостерігається присутність гістопатологічного патерну ЗП» [7].

Якщо всі чотири ознаки присутні, хірургічна біопсія не проводиться. Якщо є комбінація трьох ознак, констатується наявність можливої ЗП, що вимагає підтвердження шляхом біопсії. Наявність навіть однієї із семи перерахованих ознак невідповідності виключає діагноз ІЛФ.

Рисунок 2.5 демонструє КТ-патерн ГП: на томограмі хворого С. присутні всі 4 ознаки.

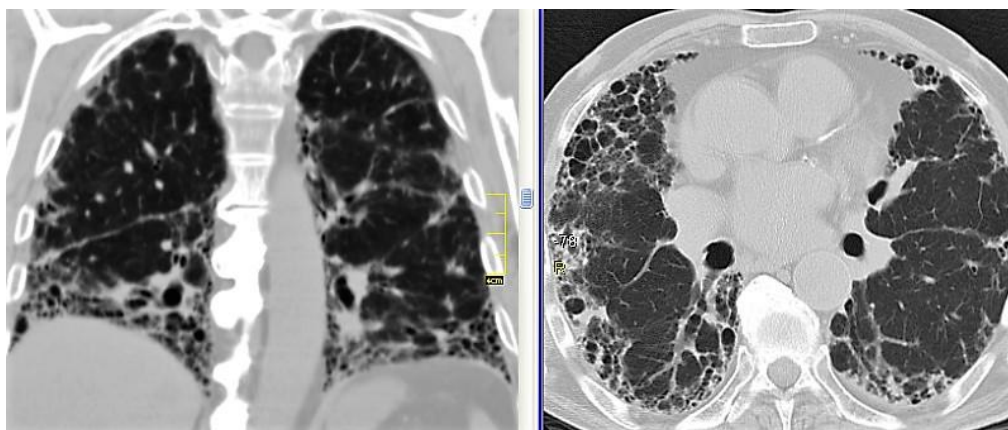


Рисунок 2.5 КТ хворого С., 75 років. КТ-патерн ЗП: переважає субплевральна та базальна локалізація, спостерігаються ретикулярні зміни і стільниковість при відсутності ознак невідповідності ЗП-патерну

На рисунку 2.6 представлений КТ-патерн можливої ЗП: на томограмі хворого Д. присутні 3 ознаки – відсутня стільниковість, в зв'язку з чим пацієнту необхідна верифікація діагнозу методом біопсії легені.

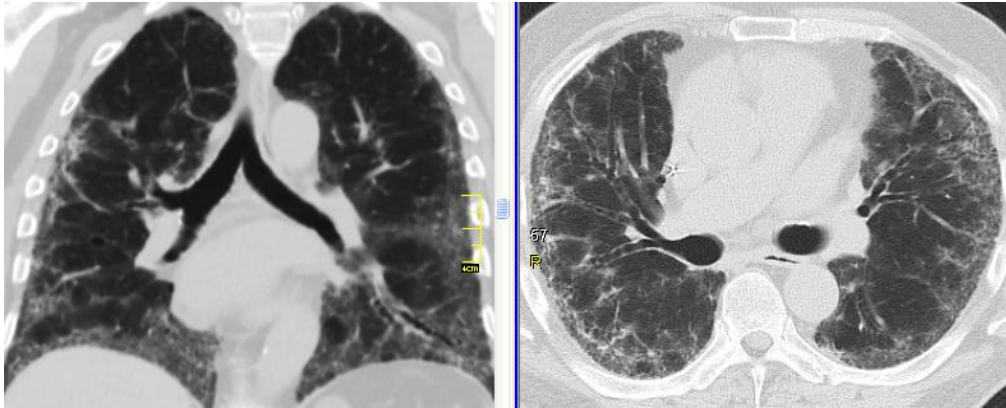


Рисунок 2.6 КТ хворого Д., 64 роки. КТ-патерн можливої ЗП: переважає субплевральна та базальна локалізація, спостерігаються ретикулярні зміни при відсутності ознак невідповідності ЗП-патерну, однак відсутня стільниковість. Для верифікації діагнозу пацієнту необхідно проведення біопсії легені.

Необхідно відзначити, що "стільникова легеня" представляє заключну стадію багатьох інтерстиціальних хвороб легенів (end-stage lung) – гіперсенситивного пневмониту, саркоїдозу легенів, резистентного до глюкокортикостероїдної і імуносупресивної терапії; інших форм ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній. У зв'язку з цим важливе значення в діагностиці ІЛФ має урахування семи ознак невідповідності ЗП-патерни, представлених в таблиці. Слід зазначити, що для виключення діагнозу ІЛФ достатньо присутності навіть однієї з цих ознак.

На рис. 2.7 представлені КТ двох пацієнтів з субплевральними стільниковими змінами паренхіми легких. У пацієнта Т. (права частина рисунку) визначається дифузне зниження прозорості паренхіми (денситометрія: -659 HU) за типом «матового скла», що виключає діагноз ІЛФ. На підставі клінічних та лабораторних даних хворому було встановлено діагноз гіперсенситивного пневмониту.

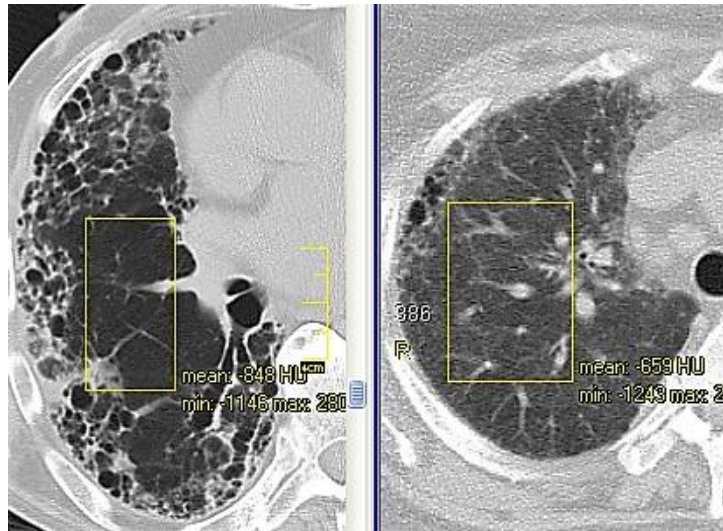


Рисунок 2.7 КТ хворого С., 75 років, ІЛФ (ліворуч), щільність паренхіми: –848 НУ. КТ хворого Т., 61 роки, гіперсенситивний пневмоніт (праворуч): великі зміни за типом «матового скла», щільність паренхіми: –659 НУ.

Рисунок 2.8 демонструє КТ-семіотику хворого М., 52 років, з клінічними ознаками, сумісними з діагнозом ІЛФ. Разом з тим на КТ визначаються як мінімум три ознаки, що виключають діагноз ІЛФ – ураження верхньої частки (а), переважно другого сегмента (б); множинні кісти, не пов'язані з ділянками стільниковості (в); ділянка ущільнення паренхіми в шостому сегменті правої легені.

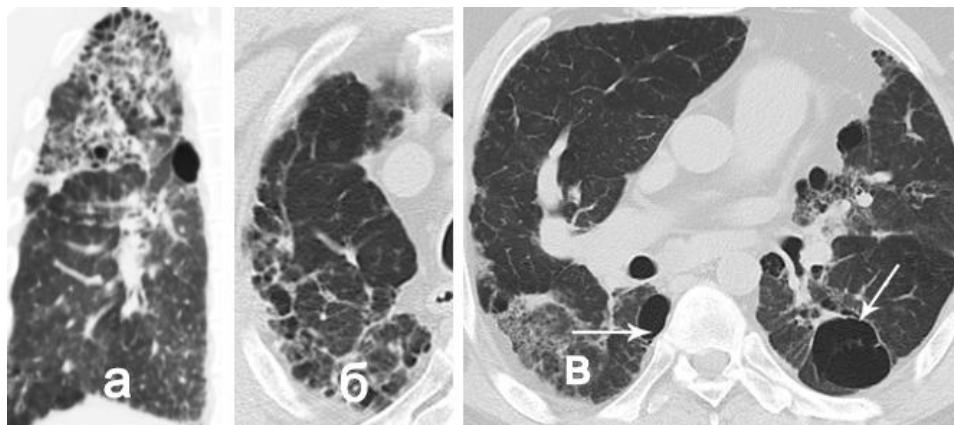


Рисунок 2.8 КТ хворого М., 52 років. Ознаки, що виключають діагноз ІЛФ: ураження верхньої частки (а), переважно другого сегмента (б); множинні кісти (стрілки), не пов'язані з ділянками стільниковості (в); ділянка ущільнення паренхіми в шостому сегменті правої легені (в).

У значній частині випадків синдрому «стільникової легені» вже не вдається встановити його нозологічну належність. Положення по діагностиці та веденню ІЛФ 2011 року рекомендує в таких випадках у формулі діагнозу використовувати термін «некласифікований фіброз легень» (МКБ-10 J84.1).

2.5 Лабораторні та інструментальні методи

Бронхоскопія та дослідження бронхо-альвеолярного лаважу не мають діагностичної значущості у хворих ІЛФ.

Неясно значення клітинного складу БАЛ для прогнозу при ІЛФ. Попередні дані показують, що наявність циркулюючих фібροцитів (мезенхімальних клітин-попередників) асоціюється з меншим терміном життя.

Є обмежені ретроспективні дані щодо прогностичної цінності БАЛ-біомаркерів при ІЛФ. Проте, більшість із них неприйнятні для рутинної клінічної практики. Вивчення рівнів БАЛ-матричних металопротеїназ (ММР) показало, що ММР1 і ММР7 підвищені у хворих з ІЛФ, а ММР7 може корелювати з тяжкістю хвороби.

Стан вентиляційної функції і дифузійної здатності легень

Порушення бронхіальної прохідності, як правило, несумісні з діагнозом ІЛФ – у хворих зазвичай спостерігаються виключно рестриктивні розлади легеневої вентиляції.

Рестриктивні порушення проявляються зменшенням загальної ємності легень (TLC) за рахунок усіх її складових, у тому числі і залишкового об'єму легень (RV). Зменшуються життєва ємність легень (VC), ємність вдиху (IC), резервний об'єм видиху (ERV) і функціональна залишкова ємність легень (ITGV) (рисунок 2.9).

Необхідно відзначити, що у хворих ІЛФ також відзначається різке зменшення форсованої VC (FVC) і об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV_1), що помилково розцінюється як прояв бронхіальної обструкції. Зниження цих показників є наслідком зменшення статичних об'ємів, а також зростання еластичного дихального опору внаслідок фіброзу легень. Відсутність порушень бронхіальної прохідності у хворих ІЛФ підтверджується збільшенням індексу Генслера (FEV_1/VC) до 90 % і більше.

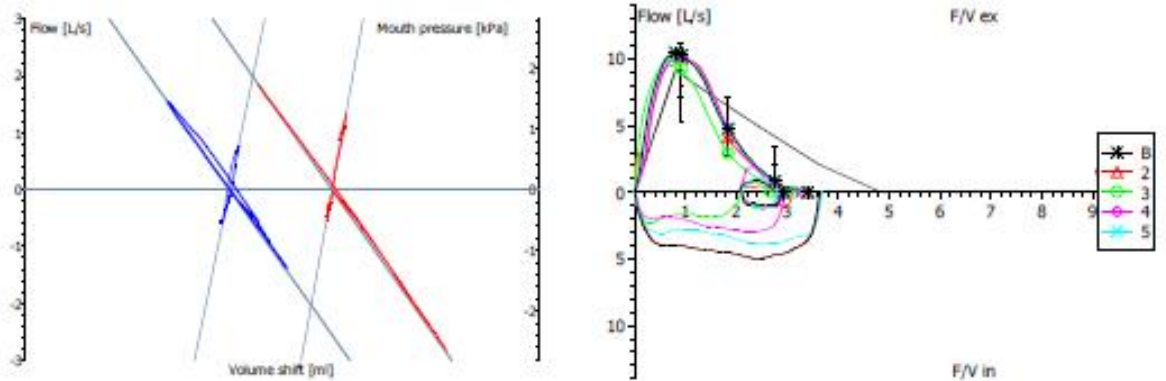
Найбільш раннім проявом порушень газообміну в легенях є зменшення дифузійної здатності легень – DLCO (рисунок 2.10).

Разом із тим, оцінка рестриктивних розладів легеневої вентиляції, дифузійних порушень не має істотного значення в діагностиці ІЛФ і дозволяє лише оцінити ступінь тяжкості ІЛФ, темпи прогресування хвороби та ефективність призначеної терапії.

ДУ "Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. Амосова,10

Bodyplethysmographie

Last Name: Identification: TC5241162
First Name:
Date of Birth: 24.11.1962 Age: 53 Years
Sex: male Weight: 104,0 kg
Height: 183,0 cm



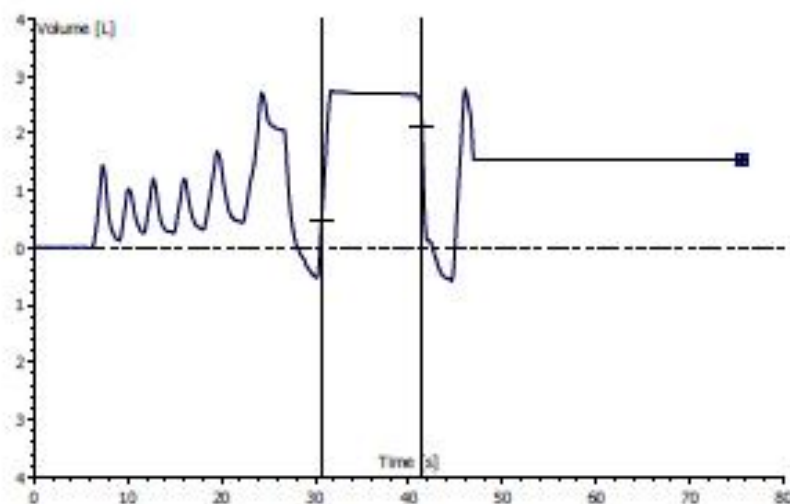
Date		Pred	Best	% (Best/P	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
			18.05.16						
ITGV	[L]	3.67	2.34	63.7	2.35	2.30	2.47	2.21	2.34
RV	[L]	2.33	1.57	67.1		1.55	1.79	1.44	1.63
TLC	[L]	7.54	5.23	69.4		5.18	4.93	4.73	5.30
RV % TLC	[%]	34.63	29.93	86.4		29.98	36.32	30.36	30.75
VC	[L]	5.03	3.67	72.9		3.63	3.14	3.30	3.67
ERV	[L]	1.34	0.77	57.9		0.74	0.68	0.77	0.71
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.25	84.6	0.29	0.23	0.25	0.37	0.20
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.70	59.4	0.80	0.64	0.68	1.02	0.56
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.58	49.6	0.64	0.55	0.56	1.01	0.47
IC	[L]	3.69	2.89	78.4		2.89	2.46	2.52	2.96
VC MAX	[L]	5.03	3.67	72.9		3.63	3.14	3.30	3.67
FVC	[L]	4.82	3.40	70.4		3.38	3.14	3.30	3.40
FEV1	[L]	3.84	2.93	76.2		2.90	2.67	2.88	2.93
MEF 75	[L/s]	7.98	10.21	127.9		10.01	9.22	10.12	10.21
MEF 50	[L/s]	4.94	4.74	95.8		4.11	2.87	4.73	4.74
MEF 25	[L/s]	2.06	0.81	39.4		0.76	0.30	0.66	0.81
PEF	[L/s]	9.11	10.42	114.4		10.02	9.85	10.19	10.42
MMEF 75/25	[L/s]	3.97	3.08	77.5		2.84	1.61	2.82	3.08
PIV1	[L]		3.63			3.63	1.48	2.24	3.00
MIF	[L/s]		0.86		0.54	0.84	0.83	0.77	0.61
SG tot	[1/(kPa*s)]	0.85	1.43	168.3	1.25	1.57	1.47	0.98	1.77
FEV1 % FVC	[%]		86.26			85.68	85.07	87.49	86.26

Рисунок 2.9 Бодіплетизмографія хворого Г., 53 років, ІЛФ – рестриктивні порушення вентиляції: зменшення TLC, VC і RV; швидкісні показники FVC і FEV₁ знижені за рахунок зменшення статичних об'ємів, про що свідчить високий індекс Генслера (FEV₁/VC).

ДУ "Національний Інститут фізіотрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10

Diffusion Single-Breath

Last Name: Identification: TCE241162
First Name:
Date of Birth: 24.11.1962 Age: 53 Years
Sex: male Weight: 104,0 kg
Height: 183,0 cm



	Pred	Best	% (B/P)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
RV-SB	2.33	1.12	48.0	1.12				
RV%TLC	34.63	25.53	73.7	25.53				
TLC-SB	7.54	4.39	58.2	4.39				
DLCOSB	10.80	3.53	32.7	3.53				
KCO	1.43	0.85	59.3	0.85				
VA	7.39	4.16	56.3	4.16				
VIN	5.03	3.27	65.0	3.27				
FI He		9.57		9.57				
FA He		6.47		6.47				
FI CO		0.265		0.265				
FA CO		0.121		0.121				
TA		10.70		10.70				
ERV	1.34	0.77	57.9	0.77				
FRC	3.67	1.89	51.6	1.89				
FRC%TC	54.93	43.15	78.6	43.15				
Hb		14.60		14.60				
DLCOc	10.80	3.53	32.7	3.53				
KCOc	1.43	0.85	59.3	0.85				
Date	18.05.16							

Рисунок 2.10 Дифузійна здатність легень хворого Г., 53 років, ІЛФ – різко виражене зниження DLCO.

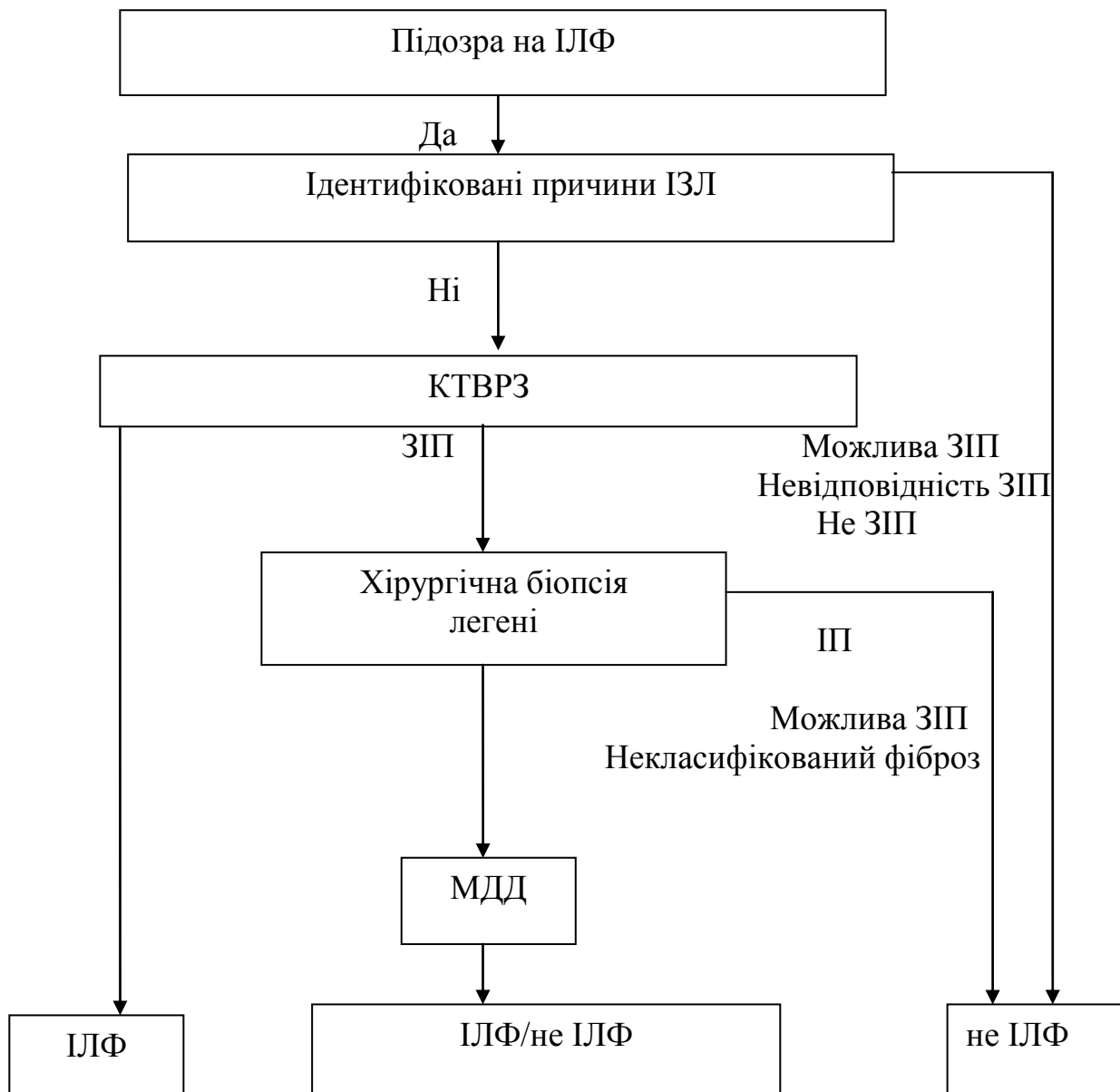
Газовий склад і кислотно-основний стан крові.

Потовщення альвеоло-капілярної мембрани в легенях призводить до зниження швидкості альвеоло-капілярної дифузії кисню і розвитку гіпоксемії – зниження напруги кисню в артеріальній крові (PaO_2). При цьому швидкість дифузії вуглекислого газу практично не змінюється, оскільки розчинність вуглекислого газу в біологічних мембранах в 20 разів перевищує аналогічний показник для кисню. Гіпервентиляція внаслідок гіпоксемії призводить до вимивання з крові вуглекислого газу – розвитку гіпокапнії (зниження напруги вуглекислого газу – PaCO_2) і дихального алкалозу. У пізніх стадіях захворювання внаслідок грубих порушень архітекτονіки легень, скорочення площі функціонуючих ділянок за рахунок заміщення їх фіброзною тканиною відбувається нормалізація PaCO_2 на тлі тяжкої гіпоксемії, а потім і розвиток гіперкапнії – передвісника фатального результату.

Алгоритм діагностики ІЛФ представлений на рисунку 2.11. Необхідним є ретельне виключення альтернативних захворювань шляхом мультидисциплінарної дискусії між пульмонологами, радіологами і патологами. В ситуаціях, коли така дискусія є неможливою, хворого слід направити до клініки, в якій працюють кваліфіковані спеціалісти.

З урахуванням високої якості доказів у відношенні специфічності КТ високої роздільної здатності для визнання гістопатологічної картини ЗП, хірургічна біопсія легень не є обов'язковою для всіх пацієнтів. У сукупності з даними ретельного медичного, професійного і сімейного анамнезу, клінічного обстеження, фізіологічного тестування і лабораторних даних, наявність паттерну ЗП за даними КТВРЗ є достатньою для встановлення діагнозу ІЛФ. Таким чином, точність діагностики ІЗЛ підвищується при клінічній, рентгенологічній і гістологічній кореляції, а також в результаті мультидисциплінарної дискусії серед досвідчених у галузі ІЗЛ спеціалістів. Це особливо важливо у випадках, коли радіологічні і патогістологічні зразки суперечливі (наприклад, якщо КТВРЗ-ознаки ЗП відсутні, а результати гістологічного дослідження свідчать на користь ЗП).

Пацієнти з підозрою на ІЛФ (наприклад, хворі з задишкою неясного генезу чи/або кашлем з доказами інтерстиціального захворювання легень – ІЗЛ) повинні бути ретельно обстежені для ідентифікації причин ІЗЛ. Якщо причини не встановлені, ЗП-патерн, за даними КТВРЗ, є передумовою для діагнозу ІЛФ. При відсутності КТВРЗ-ознак ЗП діагноз ІЛФ може бути встановлений на підставі сполучення специфічних КТВРЗ- і гістопатологічних ознак. Точність діагностики ІЛФ підвищується в результаті мультидисциплінарної дискусії (МДД) серед експертів у галузі ІЗЛ.



Диференційна діагностика ІЛФ відносно нескладна, особливо коли мають місце суворі критерії. Перш за все, ІЛФ необхідно диференціювати із захворюваннями сполучної тканини, хронічним гіперсенситивним пневмонітом і пневмоконіозами (особливо асбестозом). У деяких випадках при біопсії знаходять фіброз без вищезазначених критеріїв ЗІП. Такі біоптати визначаються як «некласифікований фіброз». При відсутності гістологічних рис альтернативних захворювань такі біоптати слід віднести до діагнозу ІЛФ при належній клінічній і рентгенологічній оцінці і після мультидисциплінарного обговорення.

3 ЛІКУВАННЯ

Відповідно до першої угоди ATS/ERS (2000) глюкокортикостероїди (ГКС) і цитотоксичні засоби (ЦЗ) є основними компонентами лікування хворих на ІЛФ, незважаючи на те, що у значної частини пацієнтів ці препарати суттєво не впливають на тривалість життя, а лише обумовлюють зменшення задишки та кашлю і, таким чином, сприяють покращанню якості життя.

Разом із тим, необхідно враховувати, щоб очікуваний лікувальний ефект перевищував ризик ускладнень від терапії. Перш за все, це стосується пацієнтів у віці понад 70 років, хворих із крайнім ступенем ожиріння, супутніми тяжкими захворюваннями серця і судин, цукровим діабетом, остеопорозом, тяжкими порушеннями функції зовнішнього дихання.

Препаратом із групи ГКС, якому слід надавати перевагу, є метилпреднізолон, який володіє меншою, у порівнянні з преднізолоном, мінералокортикоїдною активністю. Препарат призначається в дозі 0,4 мг/кг на добу per os протягом 4 тижнів, потім по 0,2 мг/кг протягом 8 тижнів. Після 3 місяців лікування слід поступово знижувати дозу до 0,1 мг/кг щоденно, або 0,2 мг/кг через день. З огляду на добовий біоритм у виділенні глюкокортикостероїдів застосовувати препарат бажано в першій половині дня до полудня, після їжі, розділивши добову дозу на 2 прийоми – 2/3 після сніданку і 1/3 опівдні.

Терапію ГКС необхідно поєднувати з прийомом препаратів калію і кальцію.

В комбінації із ГКС призначається азатіоприн у дозі 2–3 мг/кг маси тіла на добу. Максимальна доза – 150 мг на добу. Лікування починають з 50 мг на добу, збільшуючи дозу на 25 мг кожні 10 днів під контролем кількості тромбоцитів і лейкоцитів у периферичній крові. Циклофосфамід нині не застосовується при лікуванні хворих ІЛФ внаслідок можливого пневмотоксичного ефекту.

Стандартну терапію ГКС і ЦЗ рекомендовано комбінувати з призначенням N-ацетилцистеїну у високих дозах (1800 мг на добу протягом 4 тижнів, потім по 600 мг на добу). N-ацетилцистеїн як антиоксидант уповільнює темпи зниження життєвої ємності легень і дифузійної здатності легень. Препарат дозволяє більш успішно, ніж лише імуносупресивна терапія, стабілізувати клініко-функціональні показники у хворих ІЛФ і пом'якшити небажані ефекти, які викликають ГКС і ЦЗ.

Терапія повинна тривати як мінімум 6 місяців. Ефективність визначається на підставі оцінки клінічних симптомів, рентгенологічних і функціональних даних.

Найважливішим компонентом лікувального процесу є моніторинг небажаних ефектів терапії.

До початку терапії пацієнти повинні бути проінформовані щодо потенційного ризику і побічних ефектах кортикостероїдної і цитостатичної терапії. Більшість пацієнтів переносять ГКС задовільно. Однак у частини із них розвиваються побічні ефекти і ускладнення – пептичні виразки шлунку, катаракта, підвищення внутрішньочерепного тиску, набряк сосків зорових нервів, гіпертензія, ендокринні і метаболічні порушення (ожиріння, відкладення жирової клітковини в ділянці обличчя (місяцеподібне обличчя) і тулуба (жировий горб), розлади менструального циклу, гіперглікемія, метаболічний алкалоз, вторинна недостатність наднирників). Серйозним ускладненням є ушкодження кістково-м'язової системи – остеопороз, компресійні переломи хребта, асептичний некроз головки стегнової і плечової кісток, міопатія. У більш пізні терміни лікування можуть ушкоджуватися діафрагмальний і міжреберні м'язи, що ускладнює оцінку ефективності терапії. Психологічні ефекти включають ейфорію, депресію, у осіб похилого віку може розвинути психоз. Особливе значення мають методи профілактики остеопорозу у жінок в постменопаузальний період, у яких відносно короткий курс терапії ГКС (від 3 до 6 міс) може викликати зменшення кісткової маси. Розвиток ускладнень залежить від багатьох факторів: добової і курсової дози, тривалості і способу застосування, наявності супутніх хвороб, правильного врахування протипоказань, індивідуальної чутливості організму до препарату. Лікування азатіоприном потребує контролю кількості в крові лейкоцитів і тромбоцитів. Якщо кількість лейкоцитів зменшується до рівня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а вміст тромбоцитів падає нижче $100\,000/\text{мм}^3$, лікування слід призупинити або негайно зменшити дозу препарату на 50 %. Контроль темпів відновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів слід проводити щонеділі. Якщо відновлення не спостерігається, препарат необхідно відмінити до досягнення нормалізації клітинного складу крові.

Азатіоприн характеризується і гепатотоксичною дією. У зв'язку з цим пацієнтам, які приймають азатіоприн, необхідно щомісячно проводити визначення рівня трансаміназ. Лікування необхідно призупинити або зменшити дозу у випадках, коли вміст аланінамінотрансферази більше ніж у 3 рази перевищує нормальний рівень.

В ході підготовки нового, доказово-заснованого, положення ATS/ERS/JRS /ALAT (2011) виявилось, що немає жодного якісного доказу на користь того, що терапія ГКС і ЦЗ збільшує тривалість життя хворих і покращує прогноз, оскільки рандомізованих досліджень в цьому напрямку (критерій високої якості доказів) не проводилось. Положення базується на використанні GRADE-технології, навіть в назві зазначено: «доказово-засноване». У зв'язку з

цим, після бурхливих дискусій, рекомендацію протизапальної терапії ГКС і ЦЗ в поєднанні з N-ацетилцистеином) позначили як слабонегативну – «weak-no».

Що означає слабка негативна рекомендація?

Слабка негативна рекомендація (weak-no) передбачає, що більшість пацієнтів не потребує втручання, але багато пацієнтів потребують. Для цієї частини хворих краще рішення іноді може бути не рекомендованим доказово-заснованим положенням.

Фактори, що визначають таке рішення, в основному пов'язані з цінностями і перевагами хворих. Одні пацієнти можуть допускати можливі небажані наслідки, навіть якщо очікуваний корисний ефект невеликий, інші – ні.

Необхідно відзначити, що немає якісних доказів ефективності ГКС і ЦЗ, але разом з тим немає і якісних доказів неефективності протизапальної терапії, оскільки результати наявних наглядових досліджень з використанням контрольних груп – це низький рівень доказів, а багатоцентрових досліджень немає.

Рекомендація протизапальної терапії ГКС і ЦЗ, яка міститься в першій угоді ATS/ERS (2000), не суперечить новому положенню. Безумовно, доказово-заснований документ не може рекомендувати ті або інші медикаментозні втручання, якщо відсутні якісні докази їх ефективності, але разом з тим не може і впевнено їх заборонити, якщо немає якісних доказів неефективності. У зв'язку з цим нове положення в таких випадках передбачає індивідуальний підхід у кожному конкретному випадку.

У липні 2015 року опубліковано розділ «Лікування» Положення в новій редакції – An Official ATS/ERS/JRS /ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline.

У новому документі для лікування хворих на ІЛФ рекомендуються два препарати – антифібротичний препарат пірфенідон і інгібітор тирозинкінази нінтеданіб.

Пірфенідон зареєстрований в Україні під назвою Есбріет (компанія Roshe).

Препарат має антифібротичні та протизапальні властивості, зменшує накопичення запальних клітин у відповідь на різні стимули, пригнічує розмноження фібробластів, вироблення фіброз-асоційованих білків (таких як трансформуючий фактор росту-бета (ТФР-β), який бере участь в процесах росту клітин, і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), який залучений в запальний процес), зменшує біосинтез і накопичення позаклітинного матриксу у відповідь на фактори росту.

У міжнародному рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні III фази ASCEND в групі пацієнтів з ІФЛ, які отримували пірфенідон, відзначалося зниження прогресування захворювання, поліпшення показників функції легень,

толерантності до фізичного навантаження і виживання без прогресування захворювання. у групі хворих, які лікувалися пірфенідон, було на 47,9 % менше пацієнтів з абсолютним зниженням функціональної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на ≥ 10 % або померлих і на 132,5 % більше пацієнтів з відсутністю зниження ФЖЄЛ ($p < 0,001$). Згідно даних аналізу, який включав результати обстежень 1247 пацієнтів, пірфенідон знижував ризик смерті від будь-якої причини на 1 році на 48 % в порівнянні з плацебо ($p = 0,01$) та ризик смерті від ІФЛ – на 68 % в порівнянні з плацебо ($p = 0,006$).

Пірфенідон застосовується в лікуванні ідіопатичного легеневого фіброзу легкого чи помірного ступеня тяжкості.

Препарат протипоказаний при гіперчутливості до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, ангіоневротичному набряку на застосування пірфенідону в анамнезі, тяжкої печінкової або ниркової недостатності.

Пірфенідон призначений для перорального застосування. Після початку лікування дозу препарату слід титрувати таким чином протягом 14 днів до досягнення рекомендованої дози, що становить 9 капсул на добу:

- 1–7 день: по 1 капсулі 3 рази на добу (801 мг/добу);
- 8–14 день: по 2 капсули 3 рази на добу (1602 мг/добу);

Починаючи з 15 дня і надалі: по 3 капсули 3 рази на добу (2403 мг/добу).

Рекомендована добова доза препарату пірфенідону для пацієнтів з ідіопатичним легеним фіброзом становить 3 капсули по 267 мг 3 рази на добу разом з їжею (загальна добова доза 2403 мг/добу).

Безпека пірфенідону вивчалася в клінічних дослідженнях, які включали 1650 добровольців і пацієнтів. Більше 170 пацієнтів брали участь у відкритих дослідженнях тривалістю більше ніж 5 років.

Найбільш часто побічними реакціями під час клінічного дослідження при застосуванні пірфенідону у дозі 2403 мг/добу були нудота, висипання, діарея, втомлюваність, диспепсія, анорексія, головний біль, реакція світлочутливості. У найбільш рідкісних випадках спостерігалися ангіоневротичний набряк, інфекція верхніх дихальних шляхів, продуктивний кашель, підвищення рівня АЛТ та АСТ, міальгія, артралгія, дуже рідко – агранулоцитоз.

Інгібітор тирозинкінази нінтеданіб не зареєстрований в Україні. Препарат блокує рецептори фактори росту ендотелію судин 1–3, рецептори тромбоцитарного фактора росту α і β та рецептори фактора росту фіброblastів 1–3, через які реалізується активність кінази. Нінтеданіб конкурентно взаємодіє з АТФ-зв'язуючою ділянкою цих рецепторів і блокує

внутрішньоклітинну передачу сигналів, яка вкрай важлива для проліферації, міграції та трансформації фібробластів, що представляють основні патологічні механізми ідиопатического легеневого фіброзу.

Рекомендована доза – 150 мг 2 рази на добу, максимальна добова доза – 300 мг.

Найбільш частими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням нінтеданіба, є діарея, нудота і блювота, біль в області живота, зниження апетиту, зменшення маси тіла і підвищення рівня ферментів печінки.

У новій редакції розділу «Лікування» Положення ATS/ERS/JRS/ALAT поряд з іматинібом, амбрізентаном, варфарином негативну рекомендацію отримала і комбінація преднізон + азатіоприн + N-ацетилцистеїн.

Передумовою для прийняття такого рішення стали попередні результати рандомізованого клінічного дослідження, які були розцінені як сигнал до збільшення показника смертності і частоти госпіталізацій в групі хворих, які отримували преднізолон, азатіоприн і N-ацетилцистеїн, в порівнянні з групою плацебо. У зв'язку з цим дослідження було достроково зупинено.

З огляду на те, що хворі на ІЛФ відносяться до категорії осіб похилого та старечого віку і, як правило, мають такі супутні захворювання, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, застосування ГКС-терапії безсумнівно може викликати загострення цієї патології, що пов'язане зі збільшенням кількості госпіталізацій, а в окремих випадках представляє фатальний ризик.

На питання, як поступати з пацієнтами, які приймають цю комбінацію препаратів і при цьому суб'єктивно оцінюють її ефективність і переносимість позитивно, автори документа відповідають наступним чином.

У таких випадках лікарю необхідно провести з пацієнтом обговорення потенційних ризиків прийому ГКС і ЦЗ і приймати рішення в кожному окремому випадку індивідуально в залежності від цінностей і преференцій хворого.

З огляду на те, що пірфенідон і нінтеданіб відносяться до дорогих препаратів, ця рекомендація є вельми актуальною для українських пульмонологів.

Слід погодитися з тим, що ні ГКС, ні ЦЗ не здатні зупинити прогресування ІЛФ і істотно збільшити тривалість життя хворих. Однак у більшості пацієнтів ГКС-терапія в поєднанні з ЦЗ обумовлює зменшення задишки і кашлю і таким чином сприяє підвищенню якості життя. Необхідно відзначити, що у частини хворих не тільки задишка, а й сухий надсадний болісний кашель протягом дня і ночі перетворює їх життя в нестерпне існування. ГКС і ЦЗ повертають їм сон і надію на поліпшення.

В пізніх стадіях ІЛФ, внаслідок редукції судинного русла і розладів вентиляційно-перфузійних відносин, у більшості хворих розвивається гіперкапнія, компенсаторний еритроцитоз, що обумовлює розлади реологічних властивостей крові, внаслідок чого ще в більшій мірі порушується газообмін в легенях, підвищується легенево-артеріальний опір. У цій стадії хвороби пацієнтам показана гемоділюційна терапія. З цією метою рекомендується застосування інфузійних препаратів на основі розчину сорбітолу (по 200 мл внутрішньовенно крапельно), які володіють гемодилуційними властивостями. За рахунок більш високої осмолярності ці препарати обумовлюють активну дегідратацію тканин, що має важливе значення при наявності запального набряку стінок альвеол. В результаті зменшується гематокрит, покращується мікроциркуляція в легенях.

У хворих із високим еритроцитозом (гемоглобін – 170–180 г/л і більше) введення інфузійних розчинів рекомендується поєднувати із дозованим відбором крові (не менше ніж по 300 мл 2–3 рази через 1–2 дні в залежності від величини гематокриту).

Найважливішим методом терапії хворих ІЛФ у стадії сформованої «стільникової» легені залишається довготривала оксигенотерапія.

Перш ніж перейти до викладу показань до застосування і режимів оксигенотерапії, необхідно відзначити і потенційні небезпеки цього методу лікування.

З розвитком і впровадженням нових технологій оксигенації результати лікування гіпоксичних станів безсумнівно покращилися, але разом із тим з'явилася проблема гіпероксії, про яку раніше медицина не знала.

При оксигенотерапії гіпоксичних станів спочатку спостерігаються фізіологічні ефекти і клінічні прояви, пов'язані з усуненням гіпоксії. Подальша гіпероксигенація призводить до фізіологічних ефектів, пов'язаних із затримкою вуглекислоти в тканинах і токсичною дією кисню.

Щоб уникнути розвитку гіпероксигенації, при проведенні оксигенотерапії необхідно суворе виконання низки вимог.

а) Показаннями для оксигенотерапії є:

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. або $\text{SaO}_2 \leq 88$ % в спокої.

Показання для оксигенотерапії хворих з хронічним легенеvim серцем або з гіперкапнією – $\text{PaO}_2 \leq 59$ мм рт. ст. або $\text{SaO}_2 \leq 89$ % в спокої.

Якщо рівень гіпоксемії не досягає зазначених рівнів, оксигенотерапію не слід призначати «про всяк випадок». Необхідно пам'ятати, що O_2 і CO_2 в крові є потужними регуляторами режиму легеневої вентиляції. Інгаляція кисню неминуче втручається в

усталений стереотип автономної регуляції дихання і призводить до гіповентиляції із затримкою вуглекислоти в організмі.

б) З цієї ж причини оксигенотерапія повинна бути тривалою (не менше 15 годин на добу), застосування коротких сеансів неприпустимо.

в) Метою оксигенотерапії є корекція газового складу крові і досягнення значень $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. і $SaO_2 > 90$ %. Оптимальним вважається підтримання PaO_2 в межах 60–65 мм рт. ст. і SaO_2 в межах 90–95 %.

г) Ефективність оксигенації повинна контролюватися зі змінами показників пульсоксиметрії або газового аналізу крові, і вже відповідно до цих даних повинна встановлюватися концентрація O_2 і інші параметри оксигенотерапії. У будь-якому випадку концентрація кисню у суміші не повинна перевищувати 40 %, що відповідає величині потоку кисню 5 л/хв при вдиханні через носові канюлі. У більшості пацієнтів для ефективної оксигенотерапії досить потоку 1–3 л/хв.

40 % концентрація O_2 є безпечною у хворих з нормальним вмістом CO_2 в крові і гіпокапнією, яка часто спостерігається при інтерстиціальних хворобах легень, у тому числі при ІЛФ. У хворих з гіперкапнією оксигенотерапію слід починати з мінімальної величини потоку – 1 л/хв під строгим моніторингом газового складу крові.

д) Інгаляційна оксигенотерапія вимагає обов'язкового зволоження вдихуваних сумішей.

Довготривала оксигенотерапія в домашніх умовах вимагає автономних і портативних джерел кисню і є досить дорогим методом, разом з тим в значній частині випадків це єдиний спосіб продовжити життя хворого.

4 ТАКТИКА ДІЙ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ-СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

4.1 Задачі закладів різного рівня по веденню хворих ІЛФ

Первинний медичний нагляд за пацієнтами з ІЛФ

Первинна медична допомога пацієнтам з ІЛФ надається в центрах первинної медичної допомоги лікарями загальної практики (сімейними лікарями, дільничними лікарями-терапевтами) в амбулаторних умовах.

Перелік дій:

- підозра на ІЛФ, своєчасне направлення пацієнта до закладів, що надають вторинну та третинну медичну допомогу;

- контроль за виконанням стандартів обстеження та режиму терапії, призначеної в закладах, що надають вторинну та третинну медичну допомогу;
- профілактика та моніторинг небажаних явищ у процесі лікування глюкокортикостероїдами, цитотоксичними та іншими засобами;
- своєчасне направлення пацієнта до закладів, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ.

Вторинна медична допомога пацієнтам з ІЛФ

Вторинна (спеціалізована) медична допомога вперше надається за направленням лікаря в амбулаторних або стаціонарних умовах в плановому порядку працівниками закладу охорони здоров'я відповідного типу та спеціалізації.

Надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги забезпечується:

- в стаціонарних умовах – спеціалізовані ліжка у багатопрофільних лікарнях;
- в амбулаторних умовах – кабінет пульмонолога.

Перелік дій:

- встановлення попереднього діагнозу ІЛФ;
- організація та проведення клінічного, рентгенологічного (комп'ютерна томографія високої роздільної здатності), лабораторного обстеження пацієнта;
- своєчасне направлення пацієнта у заклади, що надають третинну медичну допомогу, для підтвердження діагнозу і подальшого лікування.

Третинна медична допомога пацієнтам з ІЛФ

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога надається в обласних клінічних лікарнях, медичних центрах пульмонології за направленнями лікаря вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, за його відсутності – лікаря загальної практики.

Головним центром третинної високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з ІЛФ в Україні є Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (м. Київ, вул. М. Амосова 10).

Перелік дій:

- верифікація діагнозу ІЛФ;
- призначення і проведення терапії;
- контрольне обстеження пацієнта в регламентовані строки з метою оцінки динаміки перебігу захворювання і корекції режимів терапії;

У головному центрі – надання допомоги найбільш складним у лікувально-діагностичному плані пацієнтам, стійким до стандартних методів лікування, та тим, які

потребують високотехнологічних методів діагностики, які недоступні на обласному третинному рівні.

4.2 Тактика дій для закладів, що надають первинну медичну допомогу

Етапи медичної допомоги	Обґрунтування	Необхідні дії
Первинна профілактика	В зв'язку відсутністю доказово-обґрунтованих відомостей про етіологію ІЛФ, заходи первинної профілактики не розроблені.	—
Діагностика	Підозра на ІЛФ формується: - На основі клінічної семіотики: Скарги хворих переважно похилого віку на прогресуючу задишку, непродуктивний кашель, який часто має нападopodobний характер й відрізняється рефрактерністю до протикашльових засобів. У більшості хворих період від початку появи симптомів до моменту звернення до лікаря зазвичай перевищує 6 місяців. Деформація нігтьових фаланг у вигляді «барабанних паличок» відзначається в 25–50 % хворих. Феномен «тріск целофану» в кінці видиху спостерігається в нижніх відділах, а потім і над усією поверхнею легень. Клінічний перебіг ІЛФ характеризується поступовим погіршенням стану хворих, однак часто настає різке прогресування, часто	- Опитування й фізикальне дослідження з метою виявлення й оцінки ступеню тяжкості респіраторних симптомів. - Рентгенографія легень. При наявності клінічних і рентгенологічних проявів - Направлення з підозрою на ІЛФ до закладів вторинної й третинної медичної допомоги.

Етапи медичної допомоги	Обґрунтування	Необхідні дії
	пов'язане з вірусною інфекцією, розвитком пневмонії. - При наявності рентгенологічних проявів: сітчаста деформація легеневого малюнка переважно в нижніх долях, в периферичних субплевральних ділянках.	
Лікування	Лікування призначається у закладах, що надають третинну медичну допомогу.	Контроль за виконанням режиму терапії, призначеної у закладах, що надають третинну медичну допомогу. Заходи щодо своєчасного виявлення серйозних небажаних явищ в процесі лікування глюкокортикостероїдами і цитотоксичними засобами (щомісячний контроль рівня глюкози в крові при ГКС-терапії, контроль за вмістом лейкоцитів і тромбоцитів при лікуванні азатіоприном з періодичністю 1 раз на 2–3 тижні Своєчасне направлення хворого у заклади, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ.

РЕЗЮМЕ

Методичний посібник присвячений актуальній проблемі пульмонології – діагностиці і терапії ідіопатичного легеневого фіброзу. Представлені основні механізми патогенезу та клінічна семіотика захворювання, описано гістопатологічний та радіологічний патерни звичайної інтерстиціальної пневмонії – ключовий симптомокомплекс в діагностиці ІЛФ. Наведено алгоритм діагностики ідіопатичного легеневого фіброзу. Викладено рекомендації національної згоди і міжнародних положень, що базуються на принципах доказової медицини щодо лікування ідіопатичного легеневого фіброзу та моніторингу небажаних побічних ефектів.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. І. Національна угода: Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, А. І. Ячник, С. І. Лещенко, І. В. Ліскіна, Н. Є. Моногарова, Г. В. Литвиненко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 26–30.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 646–664.
3. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 277–304.
4. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 788–824.
5. Demedts, M. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / M. Demedts et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2229–2242.
6. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [Text] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 192. – P. e3–e19.
7. Гаврисюк, В. К. Эволюция принципов диагностики и терапии идиопатического легочного фиброза в положениях международных руководств [Текст] / Очерки клинической пульмонологии. Под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2016. – С. 11–20.