

Идиопатический фиброз легких: новая парадигма

С.Н. АВДЕЕВ

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) — наиболее частое заболевание из группы интерстициальных заболеваний легких, которое встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения в подходах к диагностике и лечению ИФЛ. В статье представлены современные данные об эпидемиологии ИФЛ, приведены результаты новых исследований патогенеза ИФЛ, приведены основные подходы к диагностике заболевания. Кроме того, представлены новые данные о терапии ИФЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический фиброз легких, эпидемиология, терапия, обострение идиопатического фиброза легких.

Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm

S.N. AVDEEV

Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common disease from a group of interstitial lung diseases, which occurs mainly in middle-aged and elderly people. Over the past decade, there have been considerable changes in approaches to diagnosing and treating IPF. The paper presents an update on the epidemiology of IPF, the results of new studies of its pathogenesis, and main approaches to diagnosing the disease. In addition, there is new evidence on therapy for IPF.

Keywords: interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, epidemiology, therapy, exacerbation of IPF.

АРТ — антирефлюксная терапия

ВКМ — внеклеточный матрикс

ГКС — глюкокортикостероиды

ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс

ДПА — диффузное повреждение альвеол

ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких

ИИП — идиопатические интерстициальные пневмонии

ИФЛ — идиопатический фиброз легких

КТВР — компьютерная томография высокого разрешения

ЛАРХ — лапароскопическая антирефлюксная хирургия

ОИП — обычная интерстициальная пневмония

ОНП — однонуклеотидный полиморфизм

ОР — отношение риска

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

СН — сердечная недостаточность

ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

НАС — N-ацетилцистеин

PDGF — тромбоцитарный фактор роста

TGF- β — трансформирующий β -фактор роста

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) — наиболее частая форма из группы идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), которая встречается преимущественно у людей среднего и пожилого возраста [1–4]. Несмотря на то что ИФЛ относится к относительно редким болезням легких, социальное и экономическое бремя заболевания очень велико. По предварительным подсчетам, ежегодно в Европе диагностируется около 40 тыс. новых случаев ИФЛ [5]. ИФЛ — гетерогенное заболевание с различными индивидуальными темпами прогрессирования, но при этом прогноз у пациентов с ИФЛ в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто ниже, чем при многих злокачественных опухолях [6]. Расходы на лечение пациента с ИФЛ очень высоки; например, в США на 1 больного ИФЛ ежегодно расходуется около 25 тыс. долларов США, что превышает прямые расходы на терапию опухоли молочной железы [7].

В статье рассматриваются новые данные об ИФЛ, полученные в последние годы (эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение).

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность ИФЛ. Согласно данным современных регистров на долю ИФЛ приходится

17–37% от всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [8, 9]. Тем не менее заболеваемость и распространенность ИФЛ все еще изучены недостаточно, а доступные данные характеризуются большой вариабельностью эпидемиологических показателей, что затрудняет их интерпретацию. Такой разброс статистических параметров связан с рядом объективных факторов. Во-первых, точную информацию по эпидемиологии хронической обструктивной болезни легких сложно получить, так как в проведенных исследованиях использовались различные подходы к определению ИФЛ, а исследования, проведенные до публикации первого руководства по ИФЛ в 2000 г. [10], скорее всего включают не только пациентов с ИФЛ, но и со многими ИЗЛ, схожими с ИФЛ. Во-вторых, в проведенных исследованиях использованы различные методики включения пациентов: поиск медицинских карт по коду Международной классификации болезней, регистры умерших пациентов, опросы врачей различных специальностей. И, наконец, ис-

Контактная информация:

Авдеев Сергей Николаевич — д.м.н., проф., рук. клинического отд.; 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32; тел./факс: +7(495)465-7415; e-mail: serg_avdeev@list.ru

следования имели различную структуру, и поэтому полученные результаты не просто сравнивать между собой. В недавно опубликованном исследовании, выполненном на основе базы данных страховой компании Medicare (США) в период с 2001 по 2011 г., показано, что частота развития ИФЛ среди населения старше 65 лет значительно выше, чем было принято считать ранее: заболеваемость составляет 93,7 случая на 100 тыс. за 1 год, а распространенность 494,5 случая на 100 тыс. населения [11]. За период наблюдения заболеваемость ИФЛ практически не изменилась, в то время как распространенность выросла почти в 2 раза.

По данным исследования, проведенного в Великобритании в 2000–2009 гг., распространенность ИФЛ составила 7,4 случая на 100 тыс. за 1 год [5]. В целом недавно проведенные в экономически развитых странах исследования предполагают, что распространенность ИФЛ растет, в то время как заболеваемость практически не меняется. При анализе этих данных с учетом пола и возраста больных легко увидеть, что распространенность и заболеваемость ИФЛ выше у мужчин, и эти показатели возрастают с увеличением возраста, особенно после 75 лет.

Возможно, существуют и определенные этнические особенности, предрасполагающие к развитию ИФЛ; например, данное заболевание относительно редко встречается у представителей негроидной расы. Кроме того, есть данные о меньшей предрасположенности к ИФЛ у лиц монголоидной расы. В исследовании, проведенном в Японии в префектуре Хоккайдо в 2003–2007 гг., показано, что распространенность и заболеваемость ИФЛ составляют 10,0 случая на 100 тысяч и 2,23 случая на 100 тыс. за 1 год соответственно [12].

Смертность от ИФЛ. Оценка смертности от ИФЛ связана с теми же трудностями, что и изучение распространенности и заболеваемости ИФЛ. В основном эти исследования основаны на сертификатах смерти в национальных регистрах, а с учетом гиподиагностики и неправильной диагностики ИФЛ можно предполагать, что официальная смертность от ИФЛ существенно занижена [13]. В нескольких исследованиях показано, что смертность от ИФЛ существенно выше у мужчин и увеличивается с возрастом [14, 15], и, кроме того, прослеживаются общие тенденции к постепенному росту смертности от ИФЛ в течение последних лет.

A. Olson и соавт. [16] при изучении смертности, связанной с ИФЛ в США в течение 1992–2003 гг., показали, что с учетом поправок на возраст и пол смертность от ИФЛ составляет 50,8 случая на 100 тыс. за 1 год, при этом за период исследования отмечен рост смертности на 28,4% у мужчин и на 41,3% у женщин. В Великобритании также показан рост смертности от ИФЛ с 1968 по 2008 г. [5]. Причины такого роста пока сложно объяснить, но можно предположить, что основное значение имеет не столько истинный рост смертности, сколько улучшение диагностики заболевания. С точки зрения причин смертности на первом месте стоит дыхательная недостаточность (60%), далее следуют сердечно-сосудистые заболевания (8,5%) и рак легкого (2,9%) [16]. Таким образом, основной причиной смерти от ИФЛ является прогрессирование заболевания [14].

Патогенез ИФЛ

Гетерогенность рентгенологической и морфологической картины, различная скорость прогрессирования за-

болевания и различный ответ на терапию при ИФЛ позволяют предположить, что развитие фиброза легочной ткани является следствием активации многих патогенетических путей, на которые влияют комплексные взаимодействия между эндо- и экзогенными факторами [17, 18]. Данная мультикомпонентная модель патогенеза ИФЛ, возможно, объясняет разочаровывающие результаты терапии, направленной на единичные рецепторы или один из путей патогенеза ИФЛ. Вероятно, будущие подходы к терапии ИФЛ будут сфокусированы на комбинированной терапии, мишенью которой служат сразу несколько патогенетических путей, что, например, в настоящее время используется при терапии некоторых опухолей [19].

Еще 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИФЛ являлось хроническое воспаление как предшественник развития прогрессирующего фиброза легких. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «абerrантного заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы: сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [3]. В ряде экспериментальных работ показано, что вслед за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и абerrантная персистирующая активация альвеолоцитов, даже в отсутствие первичного стимула [20]. Данные клетки индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, привлекают циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и содействуют дифференциации фибробластов в миофибробласты. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов, отличительному гистологическому признаку обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), в котором перманентно активированные миофибробласты секретируют избыточное количество протеинов внеклеточного матрикса (ВКМ). Беспорядочное отложение и аккумуляция компонентов ВКМ в интерстициальной ткани и альвеолах приводят к формированию фиброза, прогрессирующей деструкции легочной архитектуры и потере функции легких [18].

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, ферменты, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [21–24]. Кардинальным фактором при ИФЛ является трансформирующий β -фактор роста (TGF- β), мощный профибротический медиатор, вовлеченный в привлечение и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции ВКМ [23, 24] (рис. 1).

Генотипирование при ИФЛ. В двух крупных геномных исследованиях (GWAS) выявлено несколько общих генетических вариантов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ИФЛ и риском прогрессирования заболевания. Выявленные гены связаны с факторами защиты, межклеточной адгезией и восстановлением ДНК [25, 26].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) в регионе промотора гена *MUC5B*, кодирующего муцин, который

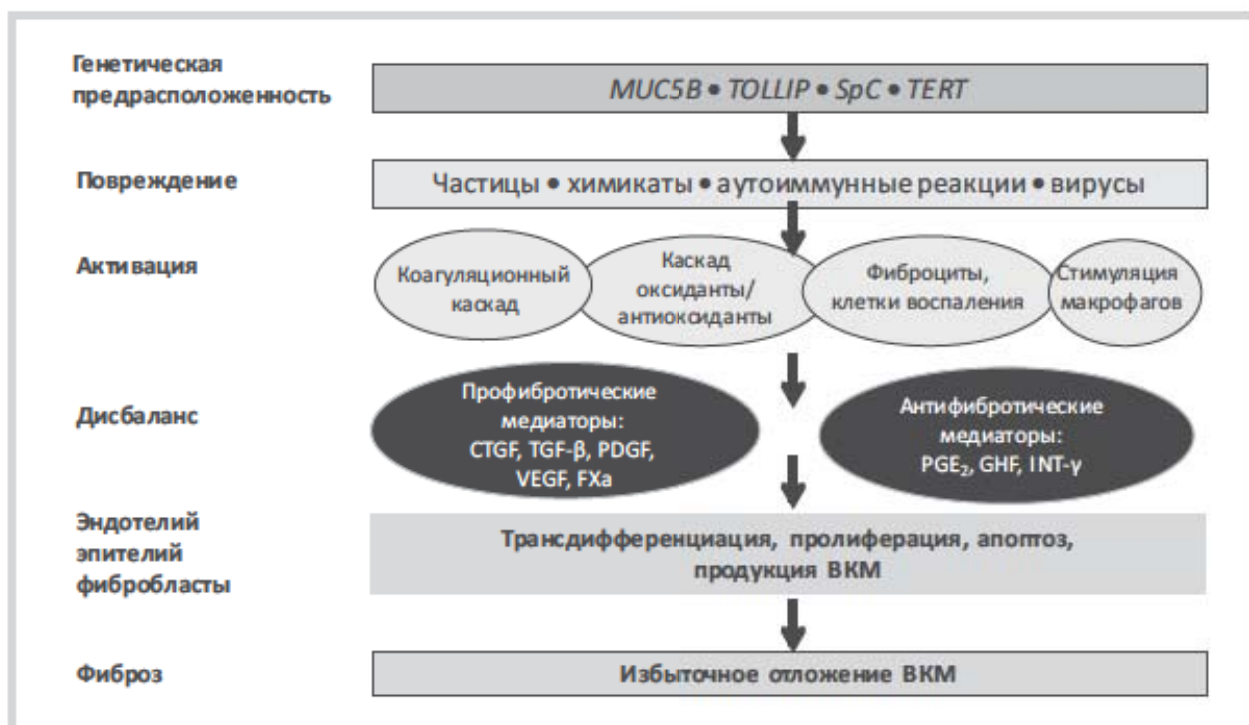


Рис. 1. Современная модель патогенеза ИФЛ [18].

CTGF — фактор роста соединительной ткани; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; Fxα — фактор Хагемана; PGE₂ — простагландин E₂; GHF — фактор гормона роста; INT-γ — интерферон-γ.

вовлечен в защиту дыхательных путей [27], имеет сильные ассоциации со спорадическими и семейными формами ИФЛ [28] и, парадоксально, является фактором более благоприятного прогноза [29]. Такой полиморфизм промотора *MUC5B* не связан с развитием фиброза легких у пациентов с системной склеродермией или саркоидозом, т.е. является специфичным для пациентов с ИФЛ [30].

Кроме того, у больных ИФЛ выявлены несколько ОНП в локусе *TOLLIP* [26]. Ген *TOLLIP* регулирует механизмы врожденного иммунитета посредством влияния на рецепторы Toll-like и сигнальные пути TGF-β. Показано, что минорная аллель rs5743890 в гене *TOLLIP* является фактором защиты против развития ИФЛ, но при наличии ИФЛ ассоциирована с повышенной летальностью.

В исследованиях семейных форм ИФЛ выявлены редкие генетические варианты в генах, кодирующих протеины сурфактанта, включая протеины сурфактанта С (SFTPC) и А2 (SFTPA2), и в генах, связанных с функцией теломеров, таких как *TERT* (который кодирует обратную транскриптазу теломераз, компонент теломеразного комплекса, отвечающего за поддержание длины теломеров) [31]). Укорочение теломер, как и свидетельства ремоделирования легочной паренхимы и дисфункции эпителия, выявлены у близких родственников пациентов с семейным ИФЛ без симптомов, и могут быть маркерами самых ранних стадий ИФЛ [32]. Даже в отсутствие полиморфизма гена *TERT* у пациентов с ИФЛ часто обнаруживают короткие теломеры мононуклеарных клеток периферической крови, что также является фактором неблагоприятного прогноза [31, 32].

Все это предполагает, что и генетические варианты, и внешние факторы, такие как курение, могут быть причи-

нами укорочения теломеров [33]. Биологическая роль различных генетических вариантов в патогенезе ИФЛ до конца не выяснена.

Диагностика ИФЛ

Современные подходы к диагностике ИФЛ впервые описаны в международном руководстве по ИФЛ, опубликованном в 2001 г., и затем подвергались коррекции в новой версии руководства в 2011 г. [2]. Согласно новым рекомендациям диагностические критерии ИФЛ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине и обуславливают необходимость проведения так называемой мультидисциплинарной дискуссии (консилиума) среди опытных специалистов — клиницистов, рентгенологов и морфологов, что является «золотым стандартом» для постановки диагноза ИФЛ. В соответствии с современным руководством в 2/3 всех случаев достоверный диагноз ИФЛ может быть поставлен на основании клинической картины и типичной симптоматики обычной ОИП по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Достоверный диагноз ОИП по данным КТВР может быть установлен при наличии двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхоэктазами, преимущественно в субплевральных отделах и при наличии субплевральных «сотовых» изменений [1, 34, 35] http://www.mayoclinicproceedings.org/servlet/linkout?suffix=e_1_5_1_2_49_2&dbid=16&doi=10.1016/j.mayocp.2014.03.016&key=10.1164%2Frcm.200412-1756OC&cf= (рис. 2). Однако необходимо отметить, что в ряде случаев «сотовые» изменения очень сложно отличить от тракционных бронхоэктазов, суб-

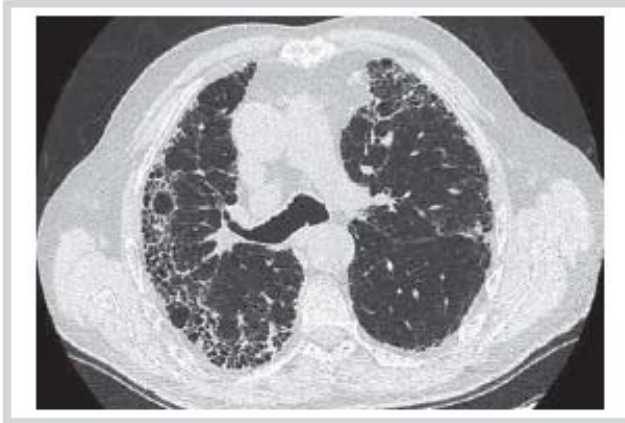


Рис. 2. Типичная картина ОИП: ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутридольковых перегородок, выраженное «сотовое» легкое (больше справа).

плевральных кист и парасептальной эмфиземы [36] http://www.mayoclinicproceedings.org/servlet/linkout?suffix=e_1_5_1_2_50_2&dbid=16&doi=10.1016/j.mayocp.2014.03.016&key=10.2214%2FAJR.10.4873&cf=. Протяженность изменений по типу «матового стекла» должна быть меньше, чем ретикулярных изменений. При ИФЛ возможно также небольшое увеличение лимфатических узлов, но обычно отсутствуют изменения плевры. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому более чем в 90% случаев [1, 2, 34, 35].

Если же клиническая картина и изменения на КТВР не являются типичными, то для уточнения диагноза рекомендована хирургическая биопсия легких. Однако она ассоциирована с определенными рисками и часто противопоказана, особенно при тяжелых формах ИФЛ, у пожилых или из-за наличия сопутствующих заболеваний [37].

Кроме того, даже в экспертных центрах приблизительно у 10% пациентов с прогрессирующим фиброзом легких устанавливается диагноз «неклассифицируемое ИЗЛ» [38]. В качестве более безопасной альтернативы хирургической биопсии легких рассматривается эндоскопическая криобиопсия легких. В недавно выполненном исследовании на основе анализа данных 117 пациентов с фибротическими формами ИЗЛ продемонстрировано, что бронхоскопическая криобиопсия легких является безопасным и эффективным диагностическим методом, так как позволяет получить пригодные для анализа образцы легочной ткани, что повышает уровень правильной диагностики ИЗЛ [39]. Данная менее инвазивная методика в будущем может изменить диагностические алгоритмы ИФЛ и других ИЗЛ.

Терапия ИФЛ

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИФЛ подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения [40]. Если раньше в качестве основной терапии ИФЛ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы, — глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики, то в настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами [40].

Противовоспалительная терапия. В исследовании PANTHER-IPF было показано, что трехкомпонентная терапия (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина — НАС, режим, который был широко распространен в странах Европы в течение последних лет) на самом деле у больных ИФЛ приводила к повышенному риску смерти, госпитализаций и тяжелых побочных эффектов [41]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение воспаления легких, является неэффективной при ИФЛ [40] и согласно современным рекомендациям, трехкомпонентная терапия не должна назначаться пациентам с ИФЛ [2, 42].

Нинтеданиб. Это ингибитор различных тирозинкиназ, подавляющий такие факторы роста, как VEGF, фактор роста фибробластов и PDGF [43].

Целью двух клинических исследований III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИФЛ нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 52 нед [44]. В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в группе нинтеданиба была достоверно ниже, чем в группах плацебо: 114,7 мл/год в группах нинтеданиба и 239,9 мл/год в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами 125,3 мл/год) и 113,6 мл/год по сравнению с 207,3 мл/год соответственно в исследовании INPULSIS-2 (разница между группами 93,7 мл/год). Таким образом, результаты исследований INPULSIS показали, что у больных с ИФЛ нинтеданиб замедляет прогрессирование заболевания.

По данным суммарного анализа всех исследований, изучавших эффективность нинтеданиба при ИФЛ, сделано заключение, что терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИФЛ (отношение риска — ОР 0,53) и увеличению времени до смерти от всех причин (ОР 0,70) и смерти во время терапии (ОР 0,57) соответственно [45].

Побочные эффекты достаточно часто встречаются при назначении нинтеданиба (диарея до 60% случаев), однако обычно не приводят к прекращению приема препарата.

Пирфенидон. Является небольшой синтетической пептидной молекулой, обладающей антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами; препарат способен блокировать синтез коллагена, индуцированный TGF- β [46].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASCEND проводилось для подтверждения влияния пирфенидона на прогрессирование ИФЛ [47]. Пациенты с ИФЛ в течение 52 нед получали либо пирфенидон внутрь в дозе 2403 мг/сут в 3 приема, либо плацебо. Среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл в группе плацебо (абсолютная разница 193 мл, относительная разница 45,1%). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед в группе пирфенидона составила 122 мл, в группе плацебо — 262 мл (абсолютная разница 140 мл, относительная разница 53,5%). В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY терапия пирфенидоном достоверно снизила риск смерти в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (ОР 0,52) [47, 48]. На фоне приема пирфенидона часто развивались желудочно-кишечные (тошнота около 36% случаев) и кожные побочные

эффекты, но в целом они были обратимыми и не имели клинически значимых последствий. Таким образом, лечение больных ИФЛ пирфенидоном привело к существенному замедлению прогрессирования заболевания [47].

N-ацетилцистеин. Так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и фиброобразования при ИФЛ, часто пациентам с ИФЛ назначалась терапия NAC, который является предшественником естественного внеклеточного антиоксиданта глутатиона [49]. В исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии NAC и плацебо [50]. На этот раз не получено достоверных различий между группами по большинству оцениваемых показателей, включая диффузионную способность легких (DL_{CO}) и ФЖЕЛ. В группе NAC выявлена тенденция к увеличению расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и улучшению качества жизни. Через 60 нед лечения не выявлено различий между группами в частоте летальных исходов, частоте обострений ИФЛ, общей частоте госпитализаций и по доле больных с прогрессированием заболевания. Частота клинически значимых побочных эффектов не различалась между группами, за исключением кардиологических нарушений (6,8% в группе NAC и 1,5% больных в группе плацебо) и гастроэнтерологических нарушений (0 и 4,6% соответственно). Таким образом, у больных с ИФЛ и легким либо умеренным снижением легочной функции NAC не способствует замедлению скорости снижения ФЖЕЛ.

Большой интерес вызывает вторичный анализ данных этого исследования, который показал, что генетический полиморфизм гена *TOLLIP* определяет ответ на терапию NAC: терапия NAC была высоко эффективной у пациентов ИФЛ с генотипом ТТ гена *TOLLIP* [51]. Безусловно, полученные результаты этого анализа требуют подтверждения в проспективных клинических исследованиях.

Антирефлюксная терапия (АРТ). Распространенность гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у пациентов с ИФЛ достигает 90% [52]. Широко обсуждается гипотеза, согласно которой хроническая трахеобронхиальная микроаспирация желудочного секрета играет значительную роль в прогрессировании ИФЛ [53].

По данным ретроспективного исследования J. Lee и соавт. [54], АРТ ассоциирована с меньшей выраженностью фиброза легочной ткани по данным КТВР и являлась независимым предиктором более благоприятного прогноза у пациентов с ИФЛ. В другом исследовании ретроспективно проанализированы исходы АРТ у пациентов с ИФЛ, получавших плацебо, в трех крупных рандомизированных исследованиях [55]. После поправок на пол и функцию легких продемонстрировано, что АРТ замедляет снижение легочной функции и достоверно снижает риск обострений ИФЛ [56].

Однако медикаментозная АРТ (ингибиторы протонного насоса и блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов) не всегда полностью контролирует кислотный рефлюкс и тем более не оказывает влияния на неокислотный рефлюкс и не предотвращает развитие микроаспираций [56].

Только хирургические вмешательства, включающие устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликацию, способны обеспечить полный контроль над ГЭР [57]. Возможность выполнения таких вмешательств доказана у пациентов с тяжелыми нарушениями

функции легких [58]. В ретроспективном открытом исследовании фундопликация по Ниссену у больных ИФЛ приводила к снижению потребности в кислородотерапии во время физических нагрузок и увеличению расстояния, пройденного в ТШХ [59]. Относительно недавно G. Raghu и соавт. [60] представили опыт своего центра по применению лапароскопической антирефлюксной хирургии (ЛАРХ) у больных ИФЛ с ГЭР и прогрессивным усугублением симптомов и ухудшением функции легких. Процедура ЛАРХ была безопасной для пациентов, не отмечено случаев обострения или смерти в послеоперационный период. Эффективность ЛАРХ оказалась очень высокой — достигнут практически полный контроль над ГЭР (средняя оценка по шкале DeMeester снизилась с 42 до 4 баллов); кроме того, отмечена тенденция в стабилизации показателей ФЖЕЛ. Таким образом, медикаментозная и хирургическая АРТ может значительно улучшить течение ИФЛ.

Обострение ИФЛ

Клиническое течение ИФЛ обычно является хроническим и медленно прогрессирующим, однако у некоторых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. Недавние наблюдения показали, что у небольшого числа больных ИФЛ (5–15% в течение 1-го года) возможно острое ухудшение клинического состояния [61].

Обострение может возникать в любой момент заболевания и иногда становится первым проявлением ИФЛ [62]. Обострение ИФЛ сопровождается усилением кашля, лихорадкой, увеличением объема мокроты [62, 63]. Факторы риска обострения ИФЛ не установлены, но сообщается о развитии острой дыхательной декомпенсации после торакальных хирургических операций [64], бронхоальвеолярного лаважа [65], назначения некоторых лекарственных препаратов (противоопухолевые, интерфероны, биологические и др.) [61], хотя остается неясным, провоцируют ли эти факторы истинное обострение ИФЛ или являются причиной соответствующих осложнений. Прогноз обострения ИФЛ, как правило, неблагоприятный, летальность достигает 65%, смертность — более 90% в течение 6 мес от начала обострения [61].

Гистологически при обострении ИФЛ развивается острое или организуемое диффузное повреждение альвеол (ДПА), или организуемая пневмония в участках относительно сохранной легочной ткани, в стороне от наиболее выраженного фиброза [61]. В отдельных случаях в биоптатах больных с обострением ИФЛ находили только неосложненную ОИП или организующуюся фазу ДПА без гистологических признаков ОИП [66].

Чтобы отразить современные знания об обострении ИФЛ и улучшить возможность будущих исследований по этиологии и лечению, Международная рабочая группа в 2016 г. предложила новую концептуальную структуру для обострения ИФЛ (рис. 3) и переработала определение и диагностические критерии обострения ИФЛ [61]:

Новые предложенные определение и диагностические критерии обострения ИФЛ:

Новое определение: «острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями.»

Новые диагностические критерии:

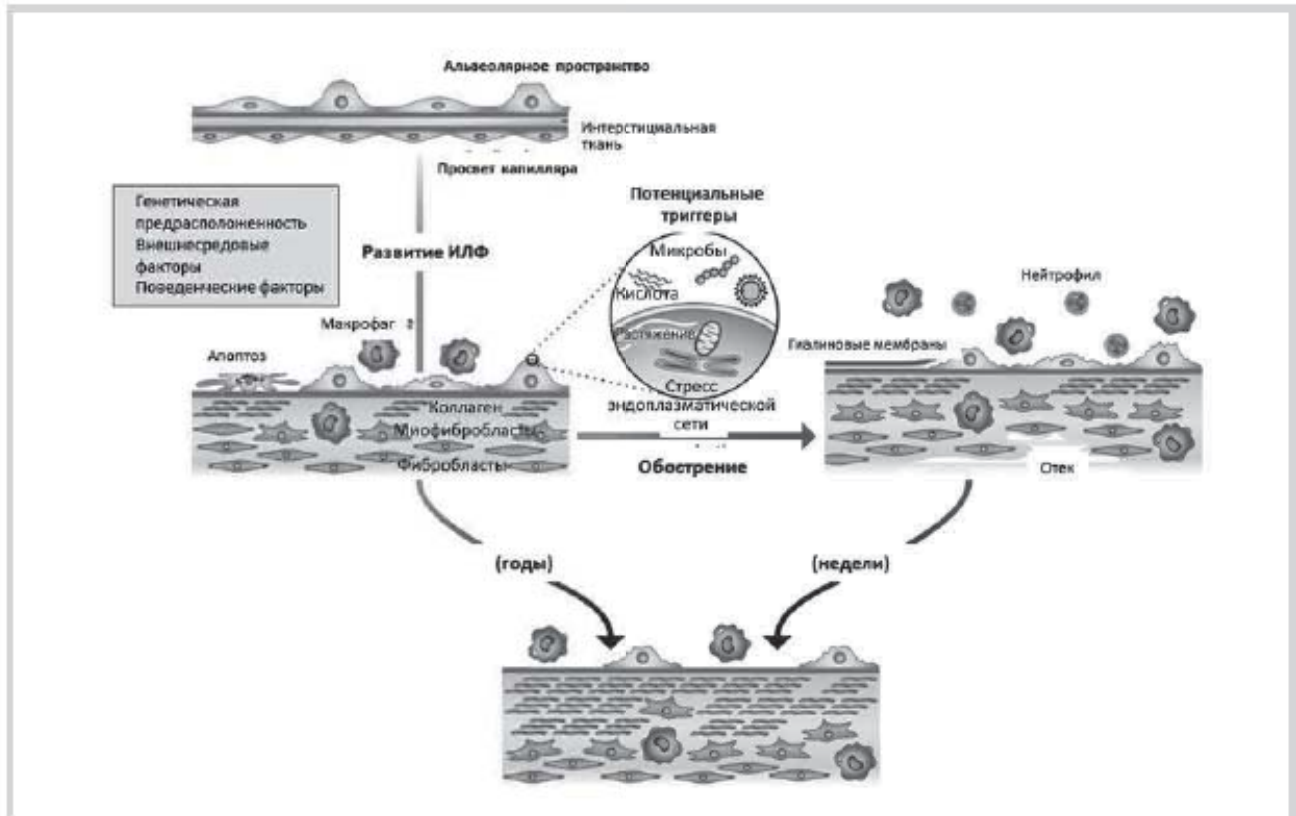


Рис. 3. Патогенетическая парадигма развития обострения ИЛФ [61].

- установленный ранее или конкурентный диагноз ИФЛ;
- острое ухудшение или развитие одышки типично меньше 1 мес;
- КТ: новые билатеральные инфильтраты по типу матового стекла и/или консолидации на фоне картины ОИП;
- ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью (СН) или перегрузкой объемом.

Согласно современной концепции определение и диагностические критерии должны включать любые респираторные реакции, которые приводят к появлению новых двусторонних изменений по типу матового стекла/консолидации и которые не могут быть объяснены СН или перегрузкой объемом. Согласно данным литературы в настоящее время нет клинических или биологических маркеров, позволяющих различить идиопатические и неидиопатические респираторные реакции.

Новое определение обострения ИФЛ основано на критериях, которые доступны для клинической практики, так как не требуют инвазивных микробиологических исследований. Кроме того, предложено подразделение обострений ИФЛ на «вызванные» и «идиопатические» (рис. 4).

Согласно новым критериям временной интервал для определения обострения ИФЛ должен быть более гибким. Фраза «типично меньше 1 мес» сохраняет определенную точность, но позволяет включение некоторых исключений, которые, по мнению врачей, с клинических позиций соответствуют картине обострений ИФЛ [61].

Положение о необходимости исключения острого респираторного ухудшения вследствие СН или перегрузки объемом в диагностических критериях позаимствовано из Берлинского определения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [67], и добавлено для исключения пациентов с кардиогенным отеком легких, который имеет совершенно отличный патогенез и более благоприятный прогноз по сравнению с другими причинами острого респираторного ухудшения, сопровождающегося двусторонним ухудшением рентгенологической картины.

Клиницисты, занимающиеся ведением пациентов с обострением ИФЛ, должны тщательно изучить возможные внепаренхиматозные (внелегочные) причины ухудшения (легочная эмболия, пневмоторакс, плевральный выпот) и попытаться выявить радиологические признаки (т.е. новые билатеральные инфильтраты по типу матового стекла/консолидации) или гистологические признаки (т.е. свидетельства острого повреждения легких на фоне картины ОИП), которые подтверждают диагноз обострения ИФЛ [61]. Главным методом в диагностической программе является КТВР грудной клетки, которая должна быть проведена у всех пациентов (при условии обеспечения всех требований к безопасности процедуры) (см. рис. 4).

В пересмотренном определении и диагностических критериях обострения ИФЛ больше нет требований к исключению инфекции или других возможных потенциальных пусковых факторов для подтверждения диагноза обострения ИФЛ; единственным уточняющим признаком с точки зрения клинициста являются рентгенологические признаки новых билатеральных инфильтратов по типу

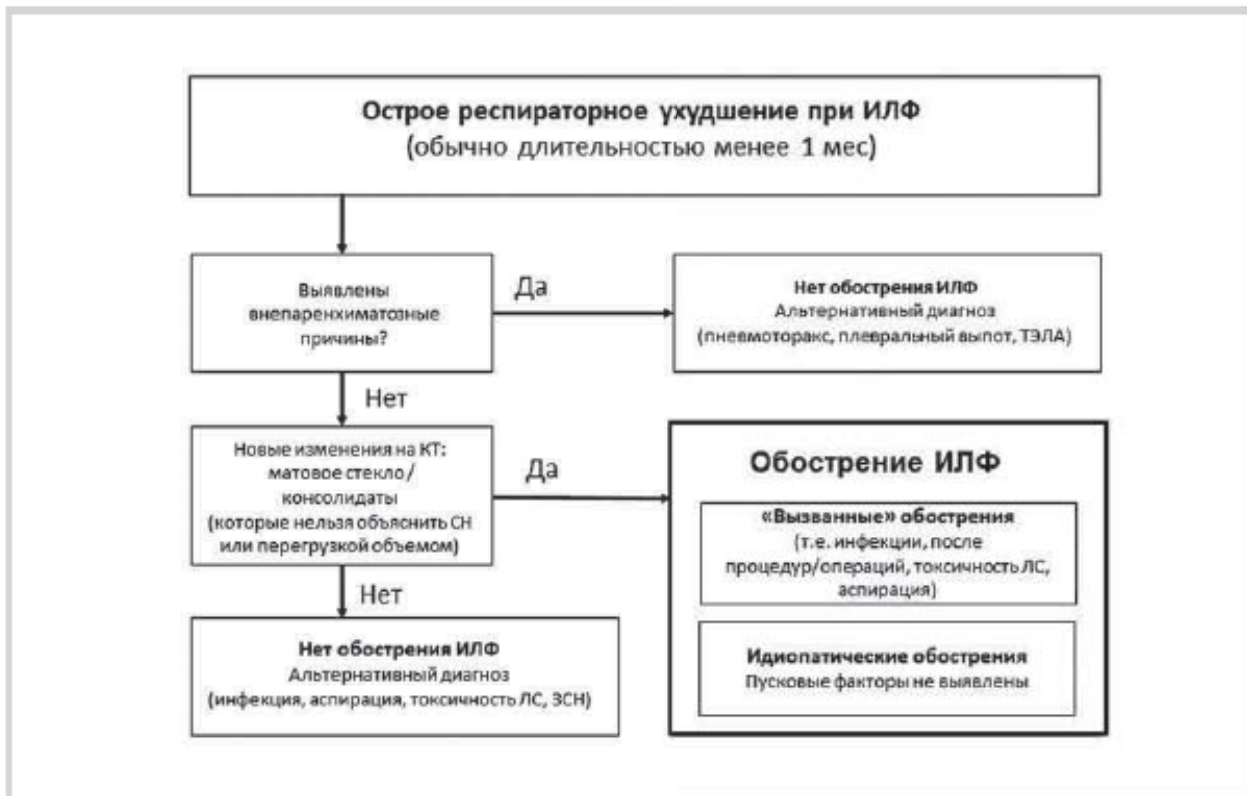


Рис. 4. Модифицированная концептуальная структура для диагностики обострения ИЛФ [61].

ЗСН — застойная СН; ЛС — лекарственные средства; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

матового стекла/консолидации, которые не могут быть объяснены наличием СН или перегрузки объемом [61]. Данное изменение не должно умалять клиническое значение выявления причинного инфекционного фактора в его присутствие, так как терапия, направленная на устранение этой инфекции, может оказать большое влияние при ведении пациента.

В настоящее время нет доказанных эффективных методов терапии обострений ИФЛ. Это оставляет возможность пациенту и врачу рассматривать лишь поддерживающую терапию и вмешательства, не имеющие доказательной базы. Многие пациенты с обострением ИФЛ по-прежнему получают системные ГКС, но нет доказательной базы по эффективности такого подхода.

Международное руководство по ведению пациентов с ИФЛ дает лишь «слабые» рекомендации по использованию системных ГКС при обострении ИФЛ, так как все данные об их эффективности получены из открытых нерандомизированных небольших исследований, в которых отмечена очень высокая летальность [2]. Таким образом, в настоящее время абсолютно необходимым является проведение хорошо спланированного клинического исследования для получения нужной доказательной базы об эффективных методах терапии обострения ИФЛ.

В настоящее время среди методов терапии обострения ИФЛ основное значение имеет так называемая поддерживающая терапия, которая направлена на облегчение симптомов и коррекцию гипоксемии с помощью кислородотерапии. Однако ведутся дебаты по поводу продолжительности поддерживающей терапии, особенно при

использовании механической вентиляции. В международном руководстве даются лишь «слабые» рекомендации против использования механической вентиляции при ИФЛ, что основано на данных об очень высокой летальности таких пациентов — более 90% [2]. В руководстве уточняется, что решение о проведении механической вентиляции должно быть по возможности заблаговременно обсуждено с пациентом, клиницистом и членами семьи пациента и иметь четкое обоснование с учетом задач терапии. Вполне возможно, что современные протоколы респираторной поддержки при острой дыхательной недостаточности, в частности ОРДС (т.е. протективная вентиляция легких) могут улучшить госпитальную выживаемость больных [68]; и это тоже требует проведения специального исследования.

В течение последнего десятилетия опубликовано несколько статей о новых потенциально эффективных методах терапии обострения ИФЛ. К сожалению, большинство данных исследований включало небольшое число пациентов и не было рандомизированными. В наблюдательных когортных исследованиях проводилось сравнение новых методов терапии с историческим контролем или с пациентами, не получавшими такой терапии; изучалась эффективность циклоsporина [69–71], комбинации плазмафереза, ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина [72], такролимуса [73], внутривенного тромбомодулина [74–76]. В большом когортном исследовании также получены данные о возможности профилактики обострений ИФЛ при назначении АРТ [55]. Несмотря на то что в большинстве приведенных исследований показано

повышение выживаемости пациентов на фоне проводимой терапии, из-за особенностей структуры этих исследований очень сложно судить об эффективности терапии. Например, пациенты с наиболее тяжелыми клиническими формами заболевания обычно не включаются в исследования, и в результате экспериментальную терапию получают больные с более легкими формами. Более того, пациенты из групп исторического контроля могут получать менее рациональную поддерживающую терапию и более часто — иммуносупрессивную. В каждом из этих случаев все эти не поддающиеся оценке различия могут

вносит вклад в положительный результат исследуемых препаратов.

Недавно проведенные клинические исследования, посвященные эффективности двух новых препаратов нинтеданиба и пирфенидона, позволяют прийти к заключению, что эти они могут предотвратить обострение ИФЛ. Профилактический эффект нинтеданиба имеет более надежную доказательную базу, так как обострение ИФЛ являлось главным оцениваемым исходом в трех плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [43–45].

ЛИТЕРАТУРА

- Ryu JH, Moua T, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES, Utz JP, and Limper AH. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evolving Concepts. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(8):1130–1142. doi:10.1016/j.mayocp.2014.03.016
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, ... Schönemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(6):788–824. doi:10.1164/rccm.2009-040gl
- King TE, Pardo A, and Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378(9807):1949–1961. doi:10.1016/s0140-6736(11)60052-4
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, ... Valeyre D. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(6):733–748. doi:10.1164/rccm.201308-1483st
- Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, and Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;66(6):462–467. doi:10.1136/thx.2010.148031
- Vancheri C, Failla M, Crimi N, and Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *European Respiratory Journal*. 2010;35(3):496–504. doi:10.1183/09031936.00077309
- Collard HR, Chen S-Y, Yeh W-S, Li Q, Lee Y-C, Wang A, and Raghu G. Health Care Utilization and Costs of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in U.S. Medicare Beneficiaries Aged 65 Years and Older. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(7):981–987. doi:10.1513/annalsats.201412-553oc
- Thomeer M, Demedts M, and Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clinica Belgica*. 2001;56(3):163–172. doi:10.1179/acb.2001.026
- Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2005;22(Suppl 1):4–8.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(2):646–664. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
- Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, Maroni B, Li Q, Lee Y-C, and Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(7):566–572. doi:10.1016/s2213-2600(14)70101-8
- Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, ... Takahashi H. Epidemiologic Survey of Japanese Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Investigation of Ethnic Differences. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(7):773–779. doi:10.1164/rccm.201403-0566oc
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, and Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(4):967–972. doi:10.1164/ajrccm.150.4.7921471
- Mannino DM, Etzel RA, and Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(5):1548–1552. doi:10.1164/ajrccm.153.5.8630600
- Johnston I, Britton J, Kinnear W, and Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *BMJ*. 1990;301(6759):1017–1021. doi:10.1136/bmj.301.6759.1017
- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, and Brown KK. Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(3):277–284. doi:10.1164/rccm.200701-044oc
- Maher TM, Wells AU, and Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *European Respiratory Journal*. 2007;30(5):835–839. doi:10.1183/09031936.00069307
- Daccord C, Maher TM. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Res*. 2016;5:1046. doi:10.12688/f1000research.8209.1
- Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K, Costabel U, Cottin V, Crestani B, ... Wells AU. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(11):933–942. doi:10.1016/s2213-2600(14)70232-2
- Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New Therapeutic Targets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Aiming to Rein in Runaway Wound-Healing Responses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(8):867–878. doi:10.1164/rccm.201403-0509pp

21. Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*. 2015;24(135):102-114.
doi:10.1183/09059180.00003214
22. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9(1):157-179.
doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104706
23. Selman M, Pardo A. Revealing the Pathogenic and Aging-related Mechanisms of the Enigmatic Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Integral Model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(10):1161-1172.
doi:10.1164/rccm.201312-2221pp
24. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, Bours D, Chambers RC, Cottin V, ... Verleden GM. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *European Respiratory Journal*. 2012;41(5):1207-1218.
doi:10.1183/09031936.00073012
25. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, ... Schwartz DA. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature Genetics*. 2013;45(6):613-620.
doi:10.1038/ng.2609
26. Noth I, Zhang Y, Ma S-F, Flores C, Barber M, Huang Y, ... Garcia JG. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(4):309-317.
doi:10.1016/s2213-2600(13)70045-6
27. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, McElwee MM, Evans SE, Boerner RM, ... Evans CM. Muc5b is required for airway defence. *Nature*. 2013;505(7483):412-416.
doi:10.1038/nature12807
28. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, ... Schwartz DA. A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(16):1503-1512.
doi:10.1056/nejmoa1013660
29. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma S-F, Garcia JGN, Richards TJ, ... Schwartz DA. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232.
doi:10.1001/jama.2013.5827
30. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WAS, Molyneaux PL, Adami H, ... Renzoni EA. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax*. 2013;68(5):436-441.
doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201786
31. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2015;45(6):1717-1727.
doi:10.1183/09031936.00163814
32. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF, Crossno PF, Markin C, Garnett ET, ... Blackwell TS. Extensive Phenotyping of Individuals at Risk for Familial Interstitial Pneumonia Reveals Clues to the Pathogenesis of Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(4):417-426.
doi:10.1164/rccm.201406-1162oc
33. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, ... Garcia CK. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(7):557-565.
doi:10.1016/s2213-2600(14)70124-9
34. Silva CIS, Müller NL. Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Journal of Thoracic Imaging*. 2009;24(4):260-273.
doi:10.1097/rti.0b013e3181c1a9eb
35. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, ... Webb WR. High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(4):488-493.
doi:10.1164/rccm.200412-1756oc
36. Arakawa H, Honma K. Honeycomb Lung: History and Current Concepts. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(4):773-782.
doi:10.2214/ajr.10.4873
37. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(10):1161-1167.
doi:10.1164/rccm.201508-1632oc
38. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, ... Collard HR. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2012;42(3):750-757.
doi:10.1183/09031936.00131912
39. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, ... Poletti V. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(7):745-752.
doi:10.1164/rccm.201504-0711oc
40. Spagnolo P, Wells AU, Collard HR. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today*. 2015;20(5):514-524.
doi:10.1016/j.drudis.2015.01.001
41. Prednisone, Azathioprine, N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1968-1977.
doi:10.1056/nejmoa1113354
42. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, ... Schönemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(2):e3-e19.
doi:10.1164/rccm.201506-1063st
43. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, ... du Bois RM. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1079-1087.
doi:10.1056/nejmoa1103690
44. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, ... Collard HR. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-2082.
doi:10.1056/nejmoa1402584
45. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, ... Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respiratory Medicine*. 2016;113:74-79.
doi:10.1016/j.rmed.2016.02.001
46. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, ... Arimura A. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone:

- Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *European Journal of Pharmacology*. 2008;590(1-3):400-408.
doi:10.1016/j.ejphar.2008.06.046
47. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, ... Noble PW. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2083-2092.
doi:10.1056/nejmoa1402582
 48. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, ... du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769.
doi:10.1016/s0140-6736(11)60405-4
 49. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, ... Montanari M. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2229-2242.
doi:10.1056/nejmoa042976
 50. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G, and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2093-2101.
doi:10.1056/nejmoa1401739
 51. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, ... Noth I. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(12):1475-1482.
doi:10.1164/rccm.201505-1010oc
 52. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, and Raghu G. Increased Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(6):1804-1808.
doi:10.1164/ajrccm.158.6.9804105
 53. Lee JS, Collard HR, Raghu G, Sweet MP, Hays SR, Campos GM, ... King TE. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *American Journal of Medicine*. 2010;123(4):304-311.
doi:10.1016/j.amjmed.2009.07.033
 54. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, ... Collard HR. Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(12):1390-1394.
doi:10.1164/rccm.201101-0138oc
 55. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, ... Raghu G. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(5):369-376.
doi:10.1016/s2213-2600(13)70105-x
 56. Raghu G, and Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *European Respiratory Journal*. 2012;39(2):242-245.
doi:10.1183/09031936.00211311
 57. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre J-M, Wahlen C, Monami B, and Jehaes C. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surgical Endoscopy*. 2005;20(1):159-165.
doi:10.1007/s00464-005-0174-x
 58. Hoppo T., Jarido V, Pennathur A, Morrell M, Crespo M, Shigemura N, Bermudez C, Hunter JG, Toyoda Y, Pilewski J, Luketich JD, Jobe BA. Antireflux Surgery Preserves Lung Function in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease and End-stage Lung Disease Before and After Lung Transplantation. *Archives of Surgery*. 2011;146(9):1041.
doi:10.1001/archsurg.2011.216
 59. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, ... Bueno R. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(2):438-446.
doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.014
 60. Raghu G, Morrow E, Collins BF, Ho LAT, Hinojosa MW, Hayes JM, ... Pellegrini CA. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):826-832.
doi:10.1183/13993003.00488-2016
 61. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, ... Martinez FJ. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(3):265-275.
doi:10.1164/rccm.201604-0801ci
 62. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *European Respiratory Journal*. 2006;27(1):143-150.
doi:10.1183/09031936.06.00114004
 63. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, and Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *European Respiratory Journal*. 2003;22(5):821-826.
doi:10.1183/09031936.03.00022703
 64. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, ... du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respiratory Medicine*. 2006;100(10):1753-1759.
doi:10.1016/j.rmed.2006.02.002
 65. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, and Shirato K. Bronchoalveolar Lavage as a Possible Cause of Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1994;174(4):379-386.
doi:10.1620/tjem.174.379
 66. Parambil JG, Myers JL, and Ryu JH. Histopathologic Features and Outcome of Patients With Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Surgical Lung Biopsy. *Chest*. 2005;128(5):3310-3315.
doi:10.1378/chest.128.5.3310
 67. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS; ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
doi:10.1001/jama.2012.5669
 68. Rush B, Wiskar K, Berger L, and Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respiratory Medicine*. 2016;111:72-76.
doi:10.1016/j.rmed.2015.12.005
 69. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, Miyake S, Isogai S, Sakashita H, ... Yoshizawa Y. Cyclosporin A Followed by the Treatment of Acute

- Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Corticosteroid. *Internal Medicine*. 2003;42(7):565-570.
doi:10.2169/internalmedicine.42.565
70. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, and Yoshimura K. Cyclosporin Treatment in Steroid-resistant and Acutely Exacerbated Interstitial Pneumonia. *Internal Medicine*. 2005;44(11):1144-1150.
doi:10.2169/internalmedicine.44.1144
71. Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kuroski A, Fujii T, and Yoshimura K. Cyclosporin A in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Internal Medicine*. 2010;49(2):109-115.
doi:10.2169/internalmedicine.49.2359
72. Donahoe M, Valentine VG, Chien N, Gibson KF, Raval JS, Saul M, ... Duncan SR. Autoantibody-Targeted Treatments for Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0127771.
doi:10.1371/journal.pone.0127771
73. Horita N, Akahane M, Okada Y, Kobayashi Y, Arai T, Amano I, Takezawa T, To M, To Y. Tacrolimus and Steroid Treatment for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Internal Medicine*. 2011;50(3):189-195.
doi:10.2169/internalmedicine.50.4327
74. Isshiki T, Sakamoto S, Kinoshita A, Sugino K, Kuroski A, and Homma S. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin Treatment for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Retrospective Study. *Respiration*. 2015;89(3):201-207.
doi:10.1159/000369828
75. Tsushima K, Yamaguchi K, Kono Y, Yokoyama T, Kubo K, Matsumura T, Ichimura Y, Abe M, Terada J, Tatsumi K. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: A proof of concept study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;29(2):233-240.
doi:10.1016/j.pupt.2014.04.008
76. Kataoka K, Taniguchi H, Kondoh Y, Nishiyama O, Kimura T, Matsuda T, Yokoyama T, Sakamoto K, Ando M. Recombinant Human Thrombomodulin in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015;148(2):436-443.
doi:10.1378/chest.14-2746

Поступила 27.10.2016