

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФИБРОЗОМ ЛЕГКИХ

Д.В. Бестаев^{1,2}, Д.Е. Каратеев², Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное системное заболевание. К системным проявлениям РА относится поражение легких, в частности интерстициальное поражение легких (ИПЛ). По данным морфологических исследований и рентгеновской компьютерной томографии, частота встречаемости ИПЛ при РА составляет 67—70%. Высокая частота развития ИПЛ позволяет считать легочный фиброз основной проблемой патологии легких при этом заболевании.

Легочный фиброз — патологический процесс в легких, характеризующийся рефрактерностью к терапии и высокими показателями летальности, представляет гетерогенную группу нарушений с прогрессирующей и необратимой деформацией архитектоники легких, обусловленной образованием рубцов, что в итоге приводит к органной дисфункции, нарушениям газового обмена и смерти вследствие дыхательной недостаточности.

Изменения интерстициальной ткани легких, возникающие в результате местного аутоиммунного ревматоидного воспаления, развиваются в соответствии с теми закономерностями, которые характерны для идиопатического легочного фиброза, являющегося заболеванием, на базе которого моделируются, а затем экстраполируются классификация, патогенез и терапия ИПЛ, ассоциированного с РА. В обзоре рассматривается тактика ведения больных с фиброзом легких в свете решения консенсуса Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS), Японского респираторного общества (JRS) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (ALAT, 2010/2011 г.).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; легочный фиброз; интерстициальное поражение легких; консенсус Американского торакального общества, Европейского респираторного общества, Японского респираторного общества и Латиноамериканской торакальной ассоциации.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY FIBROSIS

D.V. Bestaev^{1,2}, D.E. Karateev², E.L. Nasonov^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Institute of Rheumatology of RAMS, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune systemic disease. Its systemic manifestations include interstitial lung lesions (ILL). According to morphological studies and X-ray computed tomography, the incidence of RA-associated ILL is 60-70% which gives reason to consider pulmonary fibrosis (PF) to be the main form of lung pathology in this disease. PF is a pathological process in the lungs characterized by high mortality rate and refractoriness to therapy. It is a heterogeneous group of disorders with progressive and irreversible destruction of lung architectonics due to scarification that in the end results in organ dysfunction, disturbed gaseous exchange and respiratory distress. Changes in the interstitial lung tissue resulting from local autoimmune rheumatoid inflammation develop by the same mechanisms that underlie idiopathic pulmonary fibrosis used as a model for classification, pathogenesis and treatment of RA-associated ILL. This review is focused on the therapeutic strategy for the management of PF in the context of consensus of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) and Latin American Thoracic Association (ALAT, 2010/2011).

Key words: rheumatoid arthritis; pulmonary fibrosis; interstitial lung lesions; consensus of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society and Latin American Thoracic Association.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалением суставов с постепенным их разрушением в результате деструкции хряща и костей, что наряду с внесуставными проявлениями болезни приводит к хронизации процесса, потере трудоспособности, обездвижению, преждевременной смерти; это сопровождается значительными затратами как для больного, так и для органов здравоохранения [1, 2].

К внесуставным проявлениям РА относится поражение легких, в частности интерстициальное поражение легких (ИПЛ). По данным морфологических исследова-

ний и рентгеновской компьютерной томографии, частота встречаемости ИПЛ при РА составляет 67—70%. Высокая частота развития ИПЛ позволяет считать легочный фиброз основной проблемой при этом заболевании [3, 4].

Изменения интерстициальной ткани легких, возникающие в результате местного аутоиммунного ревматоидного воспаления, развиваются в соответствии с теми закономерностями, которые характерны для идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), являющегося заболеванием, на основе которого моделируются и в дальнейшем экстраполируются классификация, патогенез и терапия ИПЛ, ассоциированного с РА.

Консенсус Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS), Японского респираторного общества (JRS) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (ALAT, 2010/2011 г.) определил ИЛФ как специфическую форму хронической прогрессирующей интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной этиологии, наблюдаемую преимущественно у лиц старшего возраста, ограниченную поражением легких и ассоциированную с гистологической и/или рентгенологической картиной обычной интерстициальной пневмонии [5].

Одним из вопросов, обсуждаемых при принятии совместного соглашения ATS/ERS/JRS/ALAT, была целесообразность использования иммунологических тестов, применяемых для диагностики системных ревматических заболеваний (СРЗ) при подтверждении диагноза ИЛФ. По мнению ведущих экспертов, в состав которых входили ученые-пульмонологи, радиологи, патологоанатомы, достоверных данных, подтверждающих необходимость проведения иммунологического скрининга у пациентов с подозрением на ИЛФ, нет. СРЗ могут быть выявлены при наличии картины обычной интерстициальной пневмонии; также описано ИПЛ как единственная манифестация СРЗ, которая может предшествовать его развернутой клинической картине.

По рекомендации экспертов, иммунологические тесты для выявления СРЗ должны быть проведены у большинства больных, но могут быть нецелесообразными у меньшинства. Эта рекомендация имеет большое значение для дифференциальной диагностики ИЛФ и СРЗ и малую значимость с учетом стоимости проведения. Иммунологические тесты должны быть проведены даже если нет клинических симптомов СРЗ и должны включать определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антиядерных антител. Необходимость рутинного определения антисинтезных антител (например, Jo-1), креатинкиназы и альдолазы, антител к SS-A/Ro(Robert), SS-B/La(Lane), склеродермических антител (Scl-70) до конца не определена, но может быть приемлема в некоторых случаях. Пациенты с ИЛФ могут иметь слабopоложительные титры антиядерных антител и/или уровня ревматоидного фактора без клинических проявлений СРЗ (например, артрита, синдрома Рейно). Если отсутствуют другие иммунологические или клинические симптомы, диагноз ИЛФ правомочен. Если в дальнейшем иммунологическое и клиническое обследование в ходе диспансерного наблюдения подтверждает развитие СРЗ, диагноз ИЛФ должен быть пересмотрен.

Медикаментозная терапия. Согласительная комиссия не выявила достаточных доказательств использования какой-либо специфической терапии при ИЛФ. Тем не менее клинические исследования эффективности некоторых препаратов предполагают возможность их использования. Приведенные ниже рекомендации основаны на доказательно-основанных подходах. Эти рекомендации могут дополняться по мере появления новых данных. Сила рекомендации отражает степень уверенности экспертов в

преобладании положительных эффектов терапии над отрицательными. Рекомендации против методов лечения — строгие, если имеется недостаточная доказательная база в пользу их применения и слабые, из-за отсутствия более качественной базы доказательств в отношении желательных и нежелательных эффектов терапии.

Терапия глюкокортикоидами. Рандомизированные клинические исследования с монотерапией глюкокортикоидами не проводились. Ретроспективные неконтролируемые исследования не показали ее преимуществ в отношении выживаемости, но учитывали, что у меньшей части пациентов, получавших монотерапию глюкокортикоидами, показатели функциональных легочных тестов (ФЛТ) улучшились; в контролируемых исследованиях выживаемость не повышалась. Отмечена значительная смертность при длительной терапии глюкокортикоидами [6—9].

Монотерапия глюкокортикоидами больным с ИЛФ не рекомендуется (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта рекомендация важна для предупреждения случаев смерти, связанных с лечением, а также в связи с незначительным улучшением легочной функции на фоне глюкокортикоидной терапии [5].

Терапия колхицином. Колхицин ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена *in vitro*. Ранее проведенные исследования показали его потенциальную эффективность у больных с ИЛФ. В нескольких проспективных клинических исследованиях сравнивали эффект колхицина в разных терапевтических режимах с оценкой его влияния на клинический исход. Ни одно из этих исследований не включало групп больных без лечения. Кроме того, ретроспективно изучали данные 487 пациентов с ИЛФ, у которых оценивали выживаемость, служившую критерием оценки лечения. В сравнении с группой больных, не получавших препарат, колхицин не оказывал влияния на выживаемость [10, 11].

Рекомендация экспертов. Лечение колхицином не рекомендуется (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта рекомендация важна вследствие очень низкого уровня доказательств, демонстрирующих отсутствие эффективности [5].

Терапия циклоспорином А. В англоязычной литературе имеются ограниченные данные о применении циклоспорина А. Ранее проведенные неконтролируемые исследования с небольшими группами больных с ИЛФ предполагали возможную пользу при применении этого препарата. Ретроспективное исследование эффективности циклоспорина у 10 пациентов с ИЛФ не показало его положительного эффекта. В двух исследованиях с малыми группами пациентов с ИЛФ после трансплантации легких, получивших терапию иммуносупрессивными препаратами, включавшими циклоспорин А, показано прогрессирование заболевания [12, 13].

Рекомендация экспертов. Лечение пациентов с ИЛФ циклоспорином А не рекомендуется (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта

рекомендация имеет большое значение для исключения побочных эффектов и малую значимость вследствие очень низкого уровня доказательств, демонстрирующих противоречивые результаты.

Комбинированная терапия глюкокортикоидами и иммуномодулятором (азатиоприном или циклофосфаном). Ретроспективное исследование показало преимущества терапии азатиоприном и глюкокортикоидами, а также комбинированной терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами. Результаты этого исследования скомпromетированы тем, что в него включали пациентов, не соответствующих недавно принятым диагностическим критериям ИЛФ. Опубликованы результаты двух ретроспективных контролируемых исследований по изучению циклофосфана. В первом исследовании (164 пациента) сравнивали группу больных, принимавших циклофосфан и глюкокортикоиды, с группой без специфической терапии; различий в выживаемости не обнаружено. Во втором исследовании (82 пациента) сравнивали терапию глюкокортикоидами и циклофосфаном с терапией только глюкокортикоидами; выявлена лучшая выживаемость при комбинированном лечении [14].

Рекомендация экспертов. Применение комбинированной терапии (глюкокортикоидами и иммуномодулятором) пациентов с ИЛФ не рекомендуется (строгая рекомендация, низкий уровень доказательств). Рекомендация имеет большое значение для предупреждения случаев смерти, связанных с лечением. Добавление ацетилцистеина к этим режимам терапии замедляет снижение показателей ФЛТ, однако эти данные имеют низкий уровень доказательств, из-за чего большинство членов комитета голосовали за строгую рекомендацию.

Комбинированная терапия глюкокортикоидами, азатиоприном и ацетилцистеином. Ацетилцистеин (Acetylcysteinum, N-Ацетил-L-цистеин) является производным аминокислоты цистеина, дает муколитический, отхаркивающий и детоксицирующий эффект. Оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать электрофильные окислительные токсины. Предохраняет α_1 -антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия НОС1-окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Обладает также некоторым противовоспалительным действием (за счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани).

Ацетилцистеин является предшественником антиоксиданта глутатиона, который может восстанавливаться в легких пациентов с ИЛФ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ), в котором сравнивали эффект высокой дозы ацетилцистеина и плацебо у пациентов, получавших комбинированную терапию глюкокортикоидами и азатиоприном, наблюдение в течение 12 мес показало, что снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ) было значительно меньше у пациентов,

получавших ацетилцистеин. Не наблюдалось различий показателей смертности, а также выраженности одышки, качества жизни, результатов радиографических исследований [15—17].

Рекомендация экспертов. Большинство больных с ИЛФ не должны лечиться комбинацией глюкокортикоидов, азатиоприна и ацетилцистеина, но эта терапия может быть рациональным выбором у меньшей части пациентов (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большое значение для предупреждения случаев смерти, связанных с лечением, и малую значимость вследствие малого количества данных, включая отсутствие представительной группы сравнения (без лечения). Этот метод терапии может быть приемлемым у пациентов, которые допускают возможные побочные явления даже если ожидаемый положительный эффект невелик [5].

Монотерапия ацетилцистеином. Большинство последних данных о монотерапии ацетилцистеином получены из РПКИ, упомянутого при описании терапии глюкокортикоидами, азатиоприном и ацетилцистеином. В этом исследовании добавление ацетилцистеина перорально к лечению глюкокортикоидами и азатиоприном ассоциировалось со стабилизацией показателей ФЛТ. Предыдущее неконтролируемое исследование, проведенное с участием 18 пациентов, принимавших ацетилцистеин перорально в течение 12 нед, продемонстрировало улучшение показателей ФЛТ, включая ЖЕЛ, ДСЛ, и парциальное давление кислорода в артериальной крови (p_aO_2). В другом исследовании были рандомизированы 30 пациентов, получавших ацетилцистеин в виде аэрозоля или плацебо на протяжении 12 мес. По данным компьютерной томографии легких, значительно уменьшилась выраженность симптома «матового стекла», отмечено также снижение уровня серологического маркера ИПЛ — гликопротеина KL-6. Не обнаружено значимых различий результатов функциональных нагрузочных тестов (теста с 6-минутной ходьбой) [18].

Рекомендация экспертов. Большинство пациентов с ИЛФ не должны применять монотерапию ацетилцистеином, но этот метод лечения может быть разумным выбором у меньшинства (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств). Эта рекомендация вызвала дебаты. Все члены комитета согласились с тем, что для окончательного ответа на этот вопрос необходимо больше данных. Недостаточно стандартизован метод приготовления ацетилцистеина в некоторых странах; способ применения препарата в разных исследованиях различается. Этот метод лечения может быть приемлемым у пациентов, которые допускают возможные побочные действия даже если ожидаемый положительный эффект невелик [5].

Терапия пациентов интерфероном 1b. Интерферон (IFN) 1b представляет собой негликолизированную форму человеческого интерферона β , в позиции 17 имеет серин. Ингибирует репликацию вирусов, снижает образование γ -интерферона и активизирует функцию

Т-супрессоров, тем самым ослабляя действие антител против основных компонентов миелина.

IFN—вещество с антифибротическими и иммуномодулирующими свойствами — оценивали в двух масштабных исследованиях после проведения пилотного исследования, показавшего его эффективность. В первом исследовании оценивали время до клинического ухудшения или смерти у 330 пациентов с ИЛФ, рандомизированных в соотношении 1:1 для получения трижды в неделю 200 мг IFN подкожно или плацебо. Пациентам позволялось получать низкие дозы глюкокортикоидов в качестве сопутствующей терапии в обеих группах. Первичная точка оценки в группах не различалась; обнаружилась тенденция к улучшению выживаемости при использовании IFN в подгруппе пациентов с лучшими физиологическими показателями в начале исследования. В следующем открытом исследовании IFN в сравнении с колхицином у пациентов с меньшими физиологическими нарушениями показан положительный эффект [19].

Рекомендация экспертов. Применение IFN в лечении больных с ИЛФ не рекомендуется (строгая рекомендация, высокий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большую значимость в отношении потенциального риска и стоимости терапии.

Терапия бозентаном. Эндотелин-1 (ЕТ-1) — мощный вазоконстриктор и фактор роста вовлекается в патогенез легочной гипертензии (ЛГ) и, возможно, ИЛФ. У больных с ИЛФ отмечаются повышенный уровень ЕТ-1 в сыворотке, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и чрезмерная экспрессия эндотелиновых рецепторов и ЕТ-1 в тканях легких. Бозентан — двойной антагонист эндотелиновых рецепторов А и В — тестировали в рандомизированном клиническом исследовании второй фазы с использованием модифицированного теста с 6-минутной ходьбой в качестве первичной точки. Первичная конечная точка не была достигнута.

У пациентов ИЛФ, диагноз у которых был верифицирован при помощи биопсии легких, бозентан замедлял прогрессирование заболевания. Отмечено уменьшение одышки и улучшение качества жизни. Вместе с тем механизмы этих эффектов не установлены, что ограничивает возможность интерпретировать результаты [20, 21].

Рекомендация экспертов. Лечение бозентаном пациентов с ИЛФ не рекомендуется (строгая рекомендация, средний уровень доказательств степени пользы или вреда). Большинство членов экспертного комитета голосовали за строгую рекомендацию [5].

Терапия этанерцептом. Этанерцепт является иммуномодулятором. Молекула этанерцепта имеет молекулярную массу около 150 кД и состоит из двух естественных растворимых рецепторов фактора некроза опухоли человека, соединенных с Fc-участком IgG₁. Она связывается с фактором некроза опухоли и уменьшает его роль в развитии нарушений, приводящих к чрезмерному воспалению у людей и животных.

Фактор некроза опухолей вовлекается в патогенез легочного фиброза. Недавно проведенное рандомизи-

рованное клиническое исследование эффективности этанерцепта у пациентов с ИЛФ не позволило показать различия в конечной точке изменения форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) через 48 нед. Незначимые изменения наблюдались в отношении ДСЛ, параметров нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой исхода заболевания [22].

Рекомендация экспертов. Применение этанерцепта у больных с ИЛФ не рекомендуется (строгая рекомендация, средний уровень доказательств). Эксперты признают, что вследствие ограниченного числа пациентов в этом исследовании нет возможности дать определенное заключение относительно эффективности.

Терапия антикоагулянтами. Антикоагуляционную терапию в лечении больных с ИЛФ оценивали в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в Японии, в котором сравнивали терапию глюкокортикоидами в сочетании с антикоагулянтами (нефракционный или низкомолекулярный гепарин на протяжении последующего наблюдения после повторной госпитализации и варфарин в период амбулаторного лечения) и монотерапию глюкокортикоидами. Показано положительное влияние терапии на выживаемость в группе больных, получавших антикоагулянты [23].

Рекомендация экспертов. Большинство больных с ИЛФ не должны лечиться антикоагулянтами, но эта терапия может быть обоснованным выбором у меньшей части пациентов (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большое значение вследствие возможного риска и стоимости лечения и малую значимость ввиду низкого качества данных, демонстрирующих преимущество. Эта рекомендация вызвала существенные дебаты. Доказательство было очень низкого уровня, и была неопределенность баланса пользы и вреда. Данная терапия может быть приемлема для пациентов, которые могут принять возможные последующие побочные явления даже при небольшом ожидаемом положительном эффекте [5].

Терапия пирфенидоном. Пирфенидон (pirfenidone) является перспективным антифибротическим препаратом. Препарат блокирует митогенные эффекты профибротических цитокинов, снижает синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты трансформирующего фактора роста β.

Пилотные исследования показали положительные свойства этого препарата. Последующее РПКИ, проведенное в Японии, было остановлено досрочно, после достижения вторичной конечной точки — обострения, которая значимо чаще отмечалась в группе плацебо. Хотя результаты РПКИ были неполными вследствие преждевременного его прекращения, показано положительное влияние терапии в отношении сатурации кислорода при проведении нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой (который был первичной точкой) и значительным уменьшением ЖЕЛ в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Второе РПКИ, проведенное в Японии, при сравнении пирфенидона с плацебо обнаружило уменьшение снижения показателя ЖЕЛ после 52-недельного лечения пирфенидоном и большую вы-

живаемость. Недавно были представлены результаты двух дополнительных международных РПКИ эффективности пирфенидона. Одно исследование (PIPF-004) достигло первичной конечной точки — повышения показателя ФЖЕЛ (в процентах от должных величин) на 4,4% в пользу группы пирфенидона по сравнению с группой плацебо. Другое исследование (PIPF-006) не достигло той же первичной конечной точки. Некоторые показатели эффективности продемонстрировали противоречивые результаты. Повышение выживаемости не установлено во всех случаях. Терапия пирфенидоном сопровождалась побочными реакциями желудочно-кишечного тракта, повышением печеночных трансаминаз, фотосенсибилизацией, сыпью [24, 25].

Рекомендация экспертов. Большинство пациентов не должны лечиться пирфенидоном, но эта терапия может быть обоснованным выбором для меньшего числа пациентов (слабая рекомендация, низкий/средний уровень доказательств). Рекомендация имеет большое значение ввиду побочных эффектов, стоимости лечения и малую значимость вследствие незначительного уменьшения темпов снижения показателей ФЛТ. Терапия пирфенидоном может быть приемлемой для пациентов, которые могут воспользоваться этим вариантом лечения, несмотря на его малую эффективность и возможные побочные эффекты [5].

Терапия силденафилом. Силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы-5 для перорального применения) изучали в малой когорте пациентов с ИЛФ и ЛГ. Терапия силденафилом привела к положительной динамике нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой и легочной гемодинамики через 8—12 нед. Пациенты с ИЛФ со значительно сниженной ДСЛ имеют повышенный риск развития легочных сосудистых заболеваний. Основываясь на этих наблюдениях, недавно проведена третья фаза РПКИ у пациентов с ИЛФ со значительно сниженной ДСЛ (уменьшение на 35% от должных величин): 180 больных были рандомизированы для приема 20 мг силденафила 3 раза в сутки или плацебо в течение 12 нед с последующей 12-недельной открытой фазой, в ходе которой все пациенты получали активное лечение. Конечной первичной точкой было изменение на 20% в нагрузочном тесте с 6-минутной ходьбой на 12-й неделе. Ключевыми вторичными конечными точками были такие показатели, как одышка, качество жизни, газовый состав крови (p_aO_2) и ДСЛ. Не отмечено различий первичной точки при активной терапии и применении плацебо. Выявлены статистически значимые различия изменения показателей одышки, p_aO_2 , ДСЛ, качества жизни, свидетельствующие об эффективности терапии силденафилом. Не отмечено различий частоты серьезных побочных явлений или смертности на протяжении 24 нед. Во втором исследовании 29 пациентов рандомизированы для приема силденафила или плацебо. В отличие от первого исследования были подобраны больные ИЛФ со средней степенью снижения ДСЛ. Первичной точкой был результат теста с 6-минутной ходьбой, оцененный через 6 мес. Не вы-

явлено значимых различий в первичной конечной точки и при оценке степени одышки при физической нагрузке [26—28].

Терапия иматинибом. Ингибитор тирозинкиназы иматиниба мезилат, проявляющий активность против рецепторов фактора роста тромбоцитов. Это свойство обусловило изучение иматиниба как антипролиферативного средства при некоторых заболеваниях, включая ИЛФ. Из пациентов с недавно (до 36 мес) диагностированным ИЛФ с умеренными изменениями показателей ФЛТ 121 больной был рандомизирован во второй фазе для приема 600 мг иматиниба 1 раз в сутки или плацебо до 96 нед. Не установлено существенных различий групп по первичным и вторичным критериям оценки эффективности терапии. Основная группа характеризовалась высокой частотой исключения из исследования в связи с побочными эффектами препарата [29].

Немедикаментозная терапия

Оксигенотерапия. Нет данных, которые непосредственно свидетельствуют об эффективности применения оксигенотерапии у пациентов с ИЛФ с гипоксемией в покое. В одном исследовании ретроспективно сравнивали выживаемость в когорте пациентов с ИЛФ, из которых 27% получали оксигенотерапию. В мультивариантном анализе не продемонстрировано преимуществ оксигенотерапии в отношении выживаемости. Это исследование ограничено ретроспективным дизайном. Имеются ограниченные данные, демонстрирующие улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов с гипоксемией в покое при использовании кислорода. Непрямые данные двух масштабных рандомизированных контролируемых исследований при хронической обструктивной болезни легких показали явное превосходство длительной оксигенотерапии. В этих исследованиях использовали разные определения гипоксемии (p_aO_2 55—65 мм рт. ст.) [30, 31].

Рекомендация экспертов. Использование длительной оксигенотерапии в лечении больных ИЛФ, имеющих в покое клинические проявления дыхательной недостаточности, рекомендуется (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большое значение в связи с данными, полученными при анализе других хронических заболеваний легких и малую значимость с учетом неудобства для пациентов и стоимости. Мнение экспертов комитета разделились по поводу определения силы этой рекомендации. Есть определенная степень неясности баланса как пользы и вреда для пациента, так и стоимости. Рекомендация определена как строгая, учитывая физиологическую целесообразность, этические аспекты, связанные с лечением без кислорода пациентов с клинически значимой гипоксемией в покое (сатурация — насыщение крови кислородом — SpO_2 в покое менее 88%), а также экстраполируя данные, полученные у больных хронической обструктивной болезнью легких, на пациентов с ИЛФ. Эксперты комитета не могут определить пределы колебаний SpO_2 для использования оксигенотерапии; в настоящий момент это должен решать лечащий врач.

Неизвестно, продлевает ли оксигенотерапия жизнь пациентам, у которых гипоксемия появляется только при физической нагрузке. Тем не менее имеются ограниченные данные, указывающие на то, что у этих пациентов с назначением кислорода повышаются показатели нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой [5].

Трансплантация легких. Пятилетняя выживаемость после трансплантации легких составляет 50—56%. Одноцентровое исследование с участием 46 пациентов с ИЛФ, направленных на трансплантацию легких, показало уменьшение риска смерти в 5-летний период у больных, подвергавшихся трансплантации. Исследования подтверждают, что пациенты с ИЛФ, подвергавшиеся трансплантации легких, имеют преимущество по показателю выживаемости по сравнению с пациентами с другими заболеваниями. Недостаточно данных для точного указания в консенсусе точного времени трансплантации, хотя были предложены критерии, основанные на показателях ДСЛ и темпах прогрессирования заболевания. Неясно, имеется ли преимущество выживаемости у реципиентов при одно- или двусторонней трансплантации [32—34].

Рекомендация экспертов. Рекомендуется проведение трансплантации у больных с прогрессирующим ИЛФ, которым она показана (строгая рекомендация, низкий уровень доказательств). Рекомендация имеет большое значение в связи с данными, показывающими преимущество в выживаемости, и малую значимость ввиду стоимости и риска самой операции. Члены экспертного комитета признают, что существуют различия программ трансплантации легких в отношении показаний и времени взятия на учет для трансплантации. Имеется ограниченное количество опубликованных данных ретроспективных исследований, посвященных легочной трансплантации при ИЛФ [5].

Реабилитация пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. Программы легочной реабилитации (ЛР) включают образовательные лекции, изменение режима питания, психосоциальную поддержку. Недавно ЛР исследовали у больных с ИПЛ. Два контролируемых исследования ЛР при ИЛФ показали улучшение результатов нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой, качества жизни. Положительные эффекты ЛР могут быть более значимыми у пациентов с исходно более низким функциональным статусом. Большинство пациентов с ИЛФ должны использовать ЛР (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большое значение ввиду среднего уровня доказательств, демонстрирующего улучшение функционального статуса и исхода, и малую значимость с учетом стоимости и неизвестной длительности положительного эффекта. Длительность позитивного влияния ЛР остается неясной. Члены комитета признают, что компоненты ЛР могут нуждаться в модификации [5, 35, 36].

Лечение кортикостероидами пациентов с обострением идиопатического легочного фиброза. Хотя глюкокортикоиды в высоких дозах обычно назначают при обострении ИЛФ, не проведено контролируемых

исследований, по которым можно было бы судить об их эффективности. Циклоспорин А и антикоагулянты также используются без убедительных результатов [37, 38].

Рекомендация экспертов. Большинство пациентов с обострением ИЛФ должны лечиться глюкокортикоидами, хотя назначение глюкокортикоидов может быть нецелесообразным у меньшей части больных (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большое значение ввиду сообщений о положительном эффекте терапии глюкокортикоидами, а также о высокой смертности при обострении ИЛФ. Рекомендации относительно дозы глюкокортикоидов, пути введения, длительности терапии не могут быть даны. Имеются данные о введении глюкокортикоидов внутривенно до 1 г в сутки в нескольких исследованиях с небольшим количеством случаев [5].

Терапия легочной гипертензии у больных с идиопатическим легочным фиброзом. Имеются ограниченные данные о терапии ЛГ (обычно определяемой наличием среднего давления при катетеризации правых отделов сердца более 25 мм рт. ст.). Проведенное исследование по оценке внутривенного и аэрозольного эпопростенола у 8 больных с ИПЛ (у 1 больного был ИЛФ) и ЛГ показало улучшение легочной гемодинамики, но увеличение шунтирования и ухудшение оксигенации. Эпопростенол — простагландин I₂, мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов: антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, которые по сути направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции.

Результаты ретроспективного исследования, в котором длительно применяли эпопростенол внутривенно или бозентан перорально у 19 больных с ИПЛ (8 пациентов с ИЛФ) и ЛГ, свидетельствовали об улучшении результатов нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой, качества жизни через 6 мес. Показано, что единичная доза силденафила улучшала легочную гемодинамику без увеличения шунтирования и ухудшения оксигенации. Два небольших неконтролируемых проспективных исследования силденафила у пациентов с ИЛФ и ЛГ выявили положительную динамику показателей нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой и легочной гемодинамики через 8—12 нед [39, 40].

Рекомендация экспертов. Большинство пациентов с ИЛФ и ЛГ не должны лечиться, но терапия ЛГ может быть целесообразной у меньшинства (слабая рекомендация, очень низкий уровень доказательств). Эта рекомендация имеет большое значение с учетом стоимости лечения и повышения смертности и очень малую значимость вследствие низкого уровня доказательств, подтверждающих возможный положительный эффект у этих пациентов. Больным с тяжелой и умеренной ЛГ, подтвержденной при правожелудочковой катетеризации (среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст.), может быть показана вазомодулирующая терапия (слабая рекомендация). Члены экспертного комитета

осознают необходимость проведения дополнительных исследований эффективности вазомодулирующей терапии у этих больных [5].

Мониторинг клинического течения болезни. При ИЛФ мониторинг необходим для активного выявления пациентов с прогрессирующим заболеванием, оценки динамики симптомов гипоксемии, определения особенностей течения заболевания или осложнений в связи с терапией. Тщательная оценка динамики течения болезни необходима для своевременной инициации надлежащих терапевтических вмешательств, включая решение вопроса о трансплантации легких.

Мониторинг прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания может проявляться респираторными симптомами, ухудшением показателей ФЛТ, прогрессированием фиброза, по данным компьютерной томографии, или острым респираторным дистресс-синдромом. При отсутствии других видимых причин о прогрессировании болезни может свидетельствовать:

- прогрессирующая одышка (объективно оцененная);
- прогрессирующее снижение абсолютных показателей ФЖЕЛ по сравнению с исходными данными;
- прогрессирующее снижение показателей ДСЛ (корректированных по гемоглобину) по сравнению с исходными данными;
- прогрессирование фиброза, по данным компьютерной томографии, по сравнению с исходным состоянием;
- смерть от дыхательной недостаточности.

Эти параметры разработаны с учетом результатов клинических исследований. Хотя прогрессирующая одышка является важным субъективным показателем, необходима ее объективная оценка (при помощи шкал измерения одышки, опросника Университета Сан-Диего). На сегодняшний день результаты нескольких клинических исследований подтверждают, что изменение ФЖЕЛ на 10% (с сопутствующим изменением показателей ДСЛ или без этого) или снижение показателей ДСЛ на 15% (с сопутствующим изменением ФЖЕЛ или без этого) является маркером риска смерти в случае, если нет других причин прогрессирования заболевания. Меньшее по величине (5—10%), но прогрессирующее уменьшение ФЖЕЛ также может свидетельствовать о прогрессировании болезни. Члены экспертного комитета не смогли определить минимальные величины изменений ФЖЕЛ и ДСЛ, которые бы определяли прогрессирование заболевания, однако изолированные изменения ФЖЕЛ менее чем на 5% и ДСЛ менее чем на 10% должны оцениваться с осторожностью. Изменения в этих пределах, вероятнее всего, могут быть связаны с вариабельностью теста. В среднем динамика болезни мониторируется от 3 до 6 мес, но существенные изменения клинических симптомов, функциональных и рентгенологических показателей на протяжении более короткого периода также могут указывать на прогрессирование болезни. Из указанных параметров показатели ФЛТ наиболее стандартизованы для объективного

мониторинга и определения прогрессирования болезни. Результаты исследования подтверждают, что прогрессирующий фиброз легких ведет к постепенному снижению показателей ФЛТ. Результаты рандомизированного контролируемого исследования, посвященного ИЛФ, показали среднее ежегодное уменьшение ФЖЕЛ приблизительно на 0,2 л у пациентов с ИЛФ с незначительным и умеренным снижением показателей ФЛТ на момент включения; степень снижения у конкретного пациента варьирует в широких пределах. Снижение абсолютных показателей ДСЛ при отсутствии других причин согласуется с прогрессированием заболевания; на результаты исследования может влиять изменение легочного кровотока в связи с сопутствующей ЛГ. С учетом указанных рекомендаций определение других показателей (например, общей емкости легких, p_aO_2) и результаты нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой имеют значительные ограничения и в настоящее время не рекомендуются для рутинного применения при мониторинге прогрессирования заболевания. Однако мониторинг десатурации во время проведения нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой полезен у пациентов со сниженной толерантностью к физической нагрузке для определения необходимости оксигенотерапии. Влияние сопутствующей патологии, такой как эмфизема легких, на прогностическую роль показателей ФЛТ не определено, но, вероятно, вносит определенные погрешности. Члены комитета считают, что наличие выраженной эмфиземы отрицательно влияет на ФЖЕЛ, и, таким образом, только изменение этого показателя не может быть надежным индикатором прогрессирования заболевания в этой ситуации. При этих обстоятельствах может быть полезной комбинация определения ФЖЕЛ и ДСЛ для мониторинга прогрессирования заболевания. Члены комитета рекомендуют для рутинного мониторинга проведение измерений в соответствии со стандартами ATS/ERS. Хотя рутинный мониторинг течения болезни определен в интервале от 3 до 6 мес, часть пациентов могут не показывать прогрессирования в течение этого времени. Оптимальный временной интервал для динамического определения ФЖЕЛ и ДСЛ не исследовали. Необходим гибкий подход к мониторингу болезни с возможностью более раннего повторения определения ФЖЕЛ и ДСЛ при наличии прогрессирующей одышки или других клинических симптомов ухудшения состояния [5, 41—45].

Мониторинг гипоксемии. Определение уровня насыщения артериальной крови кислородом (сатурация) методом пульсоксиметрии должно быть проведено у всех пациентов в исходном состоянии и при последующих визитах. Десатурация менее 88% при проведении нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой считается показанием для назначения оксигенотерапии. Пульсоксиметрию необходимо проводить во время первого визита пациента, а затем с интервалом 3—6 мес [46].

У больных с ИЛФ прогрессирование ЛГ может влиять на решение о трансплантации легких. Проведение эхокардиографии у пациентов с ИЛФ не может быть

надежным инструментом для определения тяжести ЛГ. В проведенных исследованиях показано, что уровень мозгового натрийуретического пептида коррелирует с умеренной и тяжелой ЛГ, но он не может быть окончательно утвержден как инструмент скрининга. В настоящее время для подтверждения ЛГ необходима правожелудочковая катетеризация. Поскольку у некоторых пациентов с СРЗ может наблюдаться поражение легких, характерное для ИЛФ, до развития системного поражения, необходимо предусматривать адекватный иммунологический тест для дифференциальной диагностики [47].

Между тем причины развития ИПЛ по-прежнему до конца не раскрыты, поэтому поиск доказательств, указывающих на тот или иной пусковой механизм, запускающий фибропролиферативные и воспалительные процессы в

легких, следует считать наиболее важным направлением в построении лечебной тактики заболевания. Перспективными являются генетические исследования, превентивная и восстановительная стратегия, включая изучение трансплантации стволовых клеток и генной терапии.

В заключение следует отметить, что эффективность лечения больных с ИПЛ прежде всего зависит от сроков начала терапии: назначение адекватной терапии на ранней стадии заболевания существенно повышает эффективность лечения, улучшает прогноз и качество жизни. В связи с этим наиболее важной задачей в настоящее время является ранняя диагностика ИПЛ, что в свою очередь обуславливает необходимость повышения уровня знаний пульмонологов, ревматологов и рентгенологов об этом заболевании.

Сведения об авторах:

Бестаев Давид Владимирович — докторант кафедры ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; научный сотрудник НИИР им. В.А. Насоновой РАМН; e-mail: davidbestaev@rambler.ru
Каратеев Дмитрий Евгеньевич — д-р мед. наук, зам. директора по научной работе НИИР им. В.А. Насоновой РАМН.
Насонов Евгений Львович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. каф. ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; директор НИИР им. В.А. Насоновой РАМН.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Насонов Е.Л.**, ред. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. **Feldmann M.** Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nature Rev. Immunol.* 2002; 2: 364—71.
3. **Илькович М.М.**, ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011; 18—21.
4. **Brodie M., McKean M.C., Johnson G.E.** et al. Raised interleukin-17 is immunolocalised to neutrophils in cystic fibrosis lung disease. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1378—85.
5. **Raghu G., Collard H.R., Egan J.J.** et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 14 (6): 788—824.
6. **Davies H.R., Richeldi L., Walters E.H.** Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3.
7. **Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G., Franco F.** Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD002880.
8. **Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B., Lynch J.P. III, Gross B.H., Cascade P.N.** et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1063—72.
9. **Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III, Kazerooni E.A., Gross B.H., Strawderman R.L.** et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110: 278—282.
10. **Peters S.G., McDougall J.C., Douglas W.W., Coles D.T., DeRemee R.A.** Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest.* 1993; 103: 101—4.
11. **Fiorucci E., Lucantoni G., Paone G., Zotti M., Li B.E., Serpilli M.** et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008; 12: 105—11.
12. **Homma S., Sakamoto S., Kawabata M., Kishi K., Tsuboi E., Motoi N.** Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2005; 44: 1144—50.
13. **Grgic A., Lausberg H., Heinrich M., Koenig J., Uder M., Sybrecht G.W.** Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration.* 2008; 76: 139—45.
14. **Pereira C.A.C., Malheiros T., Coletta E.M., Ferreira R.G., Rubin A.S., Otta J.S.** Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir. Med.* 2006; 100: 340—7.
15. **Demedts M., Behr J., Buhl R., Costabel U., Dekhuijzen R., Jansen H.M.** et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229—42.
16. **Hunninghake G.W.** Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2285—7.
17. **Wells A.U.** Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 664—6.
18. **Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K., Hashimoto K., Ohnishi H., Tada K.** A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2005; 10: 449—55.
19. **Ziesche R., Hoffbauer E., Wittmann K., Petkov V., Block L.H.** A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1264—9.
20. **Thannickal V.J., Flaherty K.R., Martinez F.J., Lynch J.P. III.** Idiopathic pulmonary fibrosis: emerging concepts on pharmacotherapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 1671—86.
21. **Raghu G., King T.E. Jr., Behr J., Brown K.K., du Bois R.M., Leconte I.** et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 118—23.
22. **Raghu G., Brown K.K., Costabel U., Cottin V., du Bois R.M., Lasky J.A.** et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 948—55.
23. **Kubo H., Nakayama K., Yanai M., Suzuki T., Yamaya M., Watanabe M.** Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 1475—82.
24. **Nagai S., Hamada K., Shigematsu M., Taniyama M., Yamachi S., Izumi T.** Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2002; 41: 1118—23.
25. **Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y., Ogura T., Azuma A., Suga M.** et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 821—9.
26. **Madden B.P., Allenby M., Loke T., Sheth A.** A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44: 372—6.
27. **Collard H.R., Anstrom K.J., Schwarz M.I., Zisman D.A.** Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 131: 897—9.
28. **Nathan S.D., Noble P.W., Tuder R.M.** Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 875—80.
29. **Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H., Mieras K., Gabor E., Schroeder D.R.**; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 604—10.
30. **Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.** Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391—8.
31. **Longterm domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the**

- Medical Research Council Working Party. Lancet. 1981; 1: 681—6.
32. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M., McNeill A.M., Murthy S.C., Budev M.M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84: 1121—8.
 33. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T., Whitford H., Westall G., Williams T. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. Transplant. Proc. 2009; 41: 289—91.
 34. Thabut G., Mal H., Castier Y., Groussard O., Brugiere O., Marash-Chahla R., Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 126: 469—75.
 35. Nishiyama O., Kondoh Y., Kimura T., Kato K., Kataoka K., Oga-wa T. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2008; 13: 394—9.
 36. Ferreira A., Garvey C., Connors G.L., Hilling L., Rigler J. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. Chest. 2009; 135: 442—7.
 37. Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 285—92.
 38. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A., Kurosaki A., Fujii T., Yoshimura K. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Intern. Med. 2010; 49: 109—15.
 39. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D., Schermuly R., Temmesfeld-Wollbrück B., Grimminger F. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 600—7.
 40. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. Respir. Med. 2008; 102: 1015—20.
 41. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al.; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. Eur. Respir. J. 2005; 26: 153—61.
 42. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 2005; 26: 319—38.
 43. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur. Respir. J. 2005; 26: 511—22.
 44. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2005; 26: 720—35.
 45. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948—68.
 46. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 111—7.
 47. Zisman D.A., Karlamangla A.S., Kawut S.M., Shlobin O.A., Sagggar R., Ross D.J. et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2008; 133: 640—5.

Поступила 05.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-008.922.1-008.64-092:612.014.49

АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ И ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.П. Лямина, Э.С. Карпова, Е.В. Котельникова

ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, 410028 Саратов

Благодаря проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям в настоящее время имеется доказательная база успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике. Представление о гипоксии только как о факторе повреждения претерпело существенные изменения. Перспективным подходом к решению проблемы адаптации сердца к ишемическим повреждениям является использование клеточных механизмов, реализуемых посредством феномена ишемического preconditionирования миокарда. Современные представления о механизмах формирования защитного действия ишемического preconditionирования связаны с процессами, происходящими при формировании адаптации к гипоксии, поскольку обусловлены изменениями внутриклеточного обмена, но сопровождаются более мощной активацией систем, ответственных за адаптацию. Все это дает реальную возможность изучения внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии, механизмов формирования адаптационных синдромов в клинической практике, разработки и внедрения новых научно обоснованных медицинских технологий в клиническую практику при диагностике, профилактике и реабилитации кардиологических пациентов.

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование; гипоксия; адаптация, ишемия; белки теплового шока.

ADAPTATION TO HYPOXIA AND ISCHEMIC PRECONDITIONING: FROM BASIC RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE

N.P. Lyamina, E.S. Karpova, E.V. Kotelnikova

Saratov Research Institute of Cardiology, Russia

Experimental and clinical studies of the last ten years gave evidence of successful application of the protective effect of hypoxia in clinical practice. The view of hypoxia as an exclusively injurious factor has undergone significant changes. A promising approach to solving the problem of heart adaptation to ischemic injury is the use of cellular mechanisms realized through myocardial ischemic preconditioning (IP). Modern understanding of the mechanisms of IP protective effect takes into consideration the processes underlying the development of adaptation to hypoxia related to the changes in intracellular metabolism and accompanied by a stronger activation of the systems responsible for adaptation. All this provides a real opportunity for studying intracellular functional and metabolic mechanisms of adaptation to hypoxia and ischemia, formation of adaptive syndromes in clinical practice, development and implementation of new evidence-based medical technologies for diagnostics, prevention, and rehabilitative treatment of heart pathology.

Keywords: ischemic preconditioning, hypoxia, urgent adaptation, long-term adaptation, ischemia, heat shock proteins