

# Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения

С.А.Терпигорев, А.М.Никишенков, С.А.Никишенкова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

## Информация об авторах

**Терпигорев Станислав Анатольевич** — д. м. н.; руководитель отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru

**Никишенков Алексей Михайлович** — научный сотрудник отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkov@yandex.ru

**Никишенкова Светлана Геннадьевна** — клинический ординатор отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkova@yandex.ru

## Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — тяжелое необратимое заболевание неизвестной этиологии; относится к группе диффузных паренхиматозных заболеваний легких. Медиана выживаемости больных ИЛФ без лечения составляет 3 года, однако при использовании методов современной противofiброзной терапии скорость его прогрессирования существенно снижается. Течение заболевания трудно-предсказуемо и характеризуется различными клинико-функциональными вариантами, различающимися прогнозом и реакцией на терапию. В статье приводится описание 2 клинических случаев ИЛФ, различающихся по скорости прогрессирования и эффективности терапии ингибитором тирозинкиназы нинтеданибом. У пациента с относительно благоприятным вариантом течения ИЛФ показатели функции внешнего дыхания на фоне приема нинтеданиба в течение 1 года существенно не изменились, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. У больного с признаками быстропрогрессирующего варианта заболевания, который характеризовался исходным снижением ФЖЕЛ<sub>дож.</sub> на 12,2 % за 6 мес. терапии, применение нинтеданиба оказало влияние на течение ИЛФ в меньшей степени — снижение ФЖЕЛ<sub>дож.</sub> составило 10,7 % за 6 мес. При ИЛФ динамика клинико-функциональных показателей является индивидуальной характеристикой, отражающей тяжесть его течения и потенциальную эффективность лечения. Существование быстропрогрессирующего варианта ИЛФ свидетельствует о важности раннего начала противofiброзной терапии, при этом прогноз заболевания может улучшиться. Учитывая индивидуальные особенности клинико-функциональной картины ИЛФ и выраженные различия в скорости его прогрессирования, результаты лечения целесообразно оценивать по совокупности изменений клинико-функциональных показателей.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, нинтеданиб, лечение, прогноз, варианты течения.

Для цитирования: Терпигорев С.А., Никишенков А.М., Никишенкова С.А. Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 486–492. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-486-492

## An efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (two case reports)

Stanislav A. Terpigorev, Aleksey M. Nikishenkov, Svetlana G. Nikishenkova

M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

## Author information

**Stanislav A. Terpigorev**, Doctor of Medicine, Head of Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F. Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru

**Aleksey M. Nikishenkov**, Researcher, Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F. Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkov@yandex.ru

**Svetlana G. Nikishenkova**, Resident Physician, Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F. Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkova@yandex.ru

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an irreversible progressive diffuse parenchymal lung disease with the median survival of 3 year. However, antifibrotic therapy can significantly reduce IPF progression rate. The natural course of the disease is difficult to predict in an individual patient. The prognosis and the response to therapy could differ in different IPF patients. Two clinical cases with modified rate of IPF progression under the treatment with nintedanib are described in the article. The late initiation of therapy with nintedanib in a patient with rapidly progressive disease did not slow down the progression rate, while a patient with a relatively favorable course of IPF demonstrated less rapid worsening in clinical and functional parameters under the treatment with nintedanib. Conclusion. The time-course of clinical and functional parameters is individually related to the disease severity and the potential therapeutic efficacy. The rapidly progressive course of IPF should be considered as a criterion for early initiation of antifibrotic therapy as this treatment could improve the prognosis. Effects of antifibrotic therapy should be assessed using a complex of parameters described the disease severity because IPF can differ in clinical course and progression rate.

**Key words:** Idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, prognosis, treatment.

For citation: Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Nikishenkova S.A. An efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (two case reports). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 486–492 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-486-492

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, относящееся к группе идиопатических интерстициальных пневмоний [1–3]. Летальный исход при ИЛФ в первую очередь обусловлен развитием дыхательной недостаточности. Медиана продолжительности жизни пациентов без лечения составляет 3 года, тогда как современная антифибротическая терапия позволяет существенно замедлить течение заболевания [4–6]. Нинтеданиб, относящийся к ингибиторам тирозинкиназы, в настоящее время рекомендован международными экспертными советами в качестве патогенетической терапии ИЛФ. Его эффективность при ИЛФ доказана в ряде широкомасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В исследовании TOMORROW при применении нинтеданиба в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно замедлялась скорость снижения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и снижалась частота развития обострений ИЛФ в сравнении с плацебо. По результатам исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2 с участием пациентов 40 лет и старше с исходными показателями ФЖЕЛ  $\geq 50$  %<sub>долж.</sub> и диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) 30–79 %<sub>долж.</sub> также доказано преимущество нинтеданиба перед плацебо при его использовании в течение 52 нед. При приеме нинтеданиба достоверно уменьшалась величина потери ФЖЕЛ за 1 год: при объединении результатов 2 исследований среднее различие между группами нинтеданиба и плацебо составило 109,9 мл (95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 75,9–144,0 мл). Кроме того, лечение нинтеданибом ассоциировалось с меньшим числом обострений ИЛФ (отношение шансов (ОШ) – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,39–1,05;  $p = 0,08$ ), а также с достоверно меньшей, но не достигающей степени минимальной клинической значимости величиной снижения качества жизни (КЖ), оцениваемой при помощи респираторного вопросника Клиники Святого Георгия (*The Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ*) [7, 8]. Применение нинтеданиба сопровождалось снижением риска смерти от респираторных причин [9]. Пациенты, завершившие исследование INPULSIS, получили возможность участвовать в международном (проводившемся в 24 странах) клиническом

исследовании INPULSIS ON, по данным которого подтвердились известные данные об эффективности и безопасности нинтеданиба при длительном ( $\geq 4$  лет) его использовании. Данные исследований позволяют говорить о благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости нинтеданиба. Наиболее частой нежелательной реакцией оказывалась диарея, однако коррекция диеты и использование лоперамида в большинстве случаев оказалось эффективным и позволило пациентам продолжать терапию [9]. Таким образом, в настоящее время можно говорить о позитивном опыте многолетнего использования нинтеданиба при ИЛФ. Как оказалось, при приеме нинтеданиба замедлялась скорость снижения показателя ФЖЕЛ независимо от его исходного уровня, что дает основание рекомендовать его как при самой ранней стадии болезни, еще до развития клинически значимых нарушений респираторной функции, так и при значительном снижении функциональных параметров дыхания [8, 9]. При таком универсальном подходе существенно упрощается лечение, но вместе с тем актуализируется проблема индивидуальной чувствительности к противофиброзной терапии. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о выраженном различии в скорости прогрессирования ИЛФ в разных случаях, что затрудняет прогнозирование течения заболевания и оценку эффективности проводимого лечения [10]. Замедление скорости фиброобразования трудно распознать, не имея надежного и доступного для использования в клинике биомаркера, однако его поиски пока не увенчались успехом. По данным ряда исследователей, оценка динамики клинико-функциональных параметров у конкретного пациента имеет большее прогностическое значение, нежели разовое их обследование [8].

В связи с изложенным приводятся результаты обследования 2 больных ИЛФ (пациенты Р. и М.), существенно различающихся по эффективности лечения нинтеданибом.

Диагноз ИЛФ у этих пациентов верифицирован после анализа жалоб (в обоих случаях заболевание дебютировало одышкой и кашлем), проведения компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (рис. 1–3) с после-

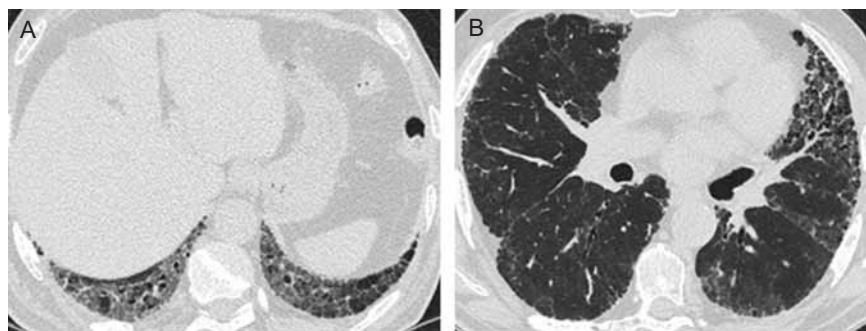


Figure 1. Baseline high resolution computed tomography of the patient M. demonstrates the pattern of usual interstitial pneumonia (heterogeneous lesions such as reticular attenuations, traction bronchiectasis under the background of small-sized ground glass opacities predominantly located in subpleural and basal lung areas). Honeycombing and signs inconsistent with UIP are not found

Рис. 1. Исходные данные компьютерной томографии высокого разрешения пациента М. Паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии (гетерогенные изменения, представленные ретикулярными затемнениями, тракционными бронхоэктазами на фоне небольших по площади затемнений по типу «матового стекла» с доминированием в субплевральных и базальных отделах легких). Отсутствуют изменения по типу «сотового» легкого и признаки, противоречащие диагнозу обычной интерстициальной пневмонии

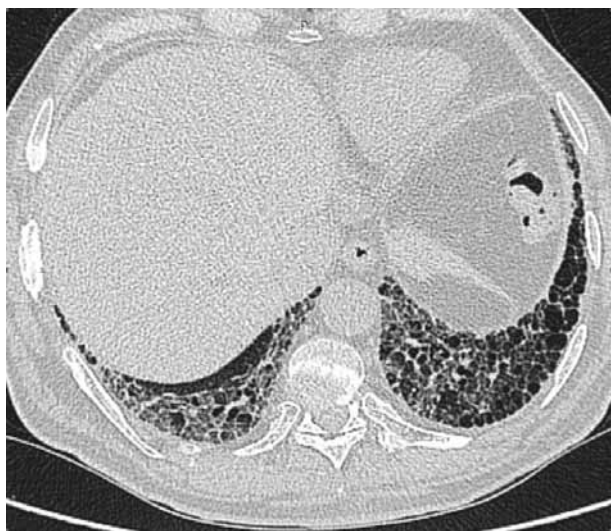


Рис. 2. Данные компьютерной томографии высокого разрешения пациента М. через 1 год. Отрицательная динамика. Визуализируются признаки «сотового» легкого в базальных отделах. Паттерн обычной интерстициальной пневмонии  
Figure 2. High resolution computed tomography of the patient M. a year later, with worsening of UIP signs. Honeycombing is seen in basal areas

дующей оценкой результатов тремя независимыми экспертами (окончательное заключение формировалось с учетом преобладающего мнения экспертов) и исключения причинного фактора заболевания. С диагностической целью уточнялись профессиональный маршрут и хобби пациентов (в обоих случаях не установлено воздействия значимых для органов дыхания вредных производственных факторов), а также данные анамнеза (воздействия лекарственных средств, токсинов, органических и неорганических аэрополлютантов в быту не установлено). Получены отрицательные результаты скрининга на аутоиммунные заболевания (проводился анализ крови на наличие антинуклеарного фактора, Scl-70, анти-Jo-1, SS-A, SS-B; ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду). Показатели клинического анализа крови, уровня печеночных трансаминаз, креатинина, глюкозы, билирубина были в норме. Кроме того, проводилась фибробронхоскопия, в ходе которой выполнялся бронхоальвеолярный лаваж с последующей оценкой цитогаммы лаважной жидкости, ее исследование на атипичные клетки, микобактерии туберкулеза и посев на флору. Также выполнялась трансbronхиальная биопсия легких. Полученные при этом дан-

ные оказались неспецифичными, не свидетельствовали в пользу другой патологии, поэтому не привели к изменению исходного диагноза.

Тяжесть течения заболевания оценивалась по результатам электронной спирометрии, исследования DLCO, показателей 6-минутного шагового теста (6-МШТ), в ходе которого определялись пройденная дистанция, уровень исходной и минимальной SpO<sub>2</sub> (min SpO<sub>2</sub>) и выраженность одышки по шкале Борга. КЖ, степень тревоги и депрессии оценивались при использовании вопросников K-BILD и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*) соответственно. Выраженность одышки также оценивалась по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*). Данные были получены до назначения нинтеданиба дважды (с интервалом в 6 мес.) и через 12 мес. от начала терапии. У больного М., получавшего терапию > 2 лет, исследование повторилось через 26 мес. Клинико-функциональные и рентгенологические данные пациентов М. и Р. представлены в табл. 1, 2. До назначения нинтеданиба оба пациента получали N-ацетилцистеин в дозе 600 мг 3 раза в сутки и курсы метилпреднизолона в дозе 12–16 мг в сутки различной продолжительности (от 2 до 6 нед.) – без явного клинического эффекта.

Лечение нинтеданибом проводилось в дозе 150 мг 2 раза в сутки. За время терапии (на момент написания статьи длительность лечения больного Р. составила 14 мес., а пациента М. – 26 мес.) появления побочных эффектов препарата, а также признаков обострения заболевания не отмечено (снижение ФЖЕЛ и увеличение одышки у пациента Р. в первые 6 мес. после установления диагноза не сопровождалось новыми изменениями легочной паренхимы на КТВР, поэтому расценивалось как признак прогрессирования болезни, но не ее обострения). Кроме нинтеданиба, в указанный период пациенты не получали других лекарственных препаратов.

Как видно из табл. 1, 2, пациент Р. был на 9 лет старше (78 лет), у него отмечены меньшая масса тела и более длительный анамнез заболевания (одышка беспокоила > 5 лет). В отличие от пациента М., у него также отмечались изменения пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», тогда как базальная крепитация выслушивалась у обоих больных. Исходные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

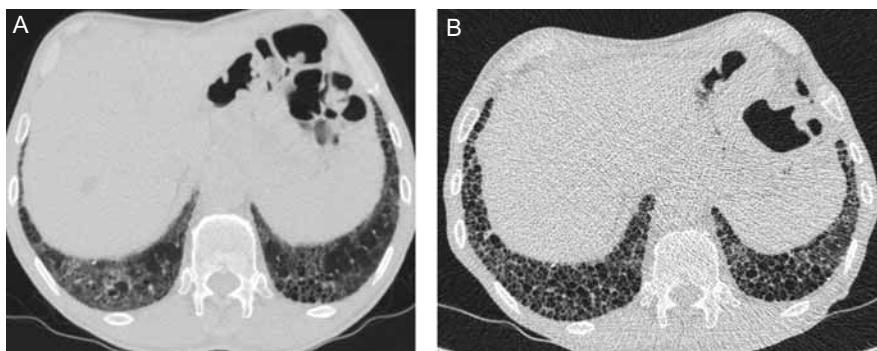


Рис. 3. Данные компьютерной томографии высокого разрешения пациента Р.: А – исходно, В – через 2 года. Паттерн обычной интерстициальной пневмонии.  
Figure 3. High resolution computed tomography of the patient R.: A, at baseline; B, in 2 years. UIP pattern is seen

**Таблица 1**  
**Клинико-рентгенологические данные пациентов Р. и М. до начала терапии**  
**Table 1**  
**Clinical and radiological findings of patients R. and M. before starting the treatment**

Показатель	Пациент Р.	Пациент М.
Статус курения	Пациент Р. Не курил	Пациент М. Не курил
Профессия	Инженер	Машинист
Возраст, годы	78	67
ИМТ на момент установления диагноза	16,1	20,1
Продолжительность кашля и одышки, годы	> 5	> 1
Длительность болезни с момента установления диагноза до начала терапии	2 года	6 мес.
Изменения пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол»	Есть	Нет
Двусторонняя крепитация в базальных отделах легких	Есть	Нет
КТ-паттерн изменений в легочной паренхиме на момент установления диагноза	ОИП	Вероятная ОИП
Динамика КТ	Нарастание признаков «сотового» легкого	Появление признаков «сотового» легкого
Признаки легочной гипертензии по ЭхоКГ	Отсутствуют	Отсутствуют
Заболевания в анамнезе	Язвенная болезнь желудка, очаговый туберкулез легких	Катаракта
Значимые сопутствующие заболевания	Варикозная болезнь нижних конечностей	Нейросенсорная тугоухость

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ЭхоКГ – эхокардиография.

**Таблица 2**  
**Динамика функциональных параметров и показателей качества жизни пациентов Р. и М. до назначения нинтеданиба и в ходе лечения**  
**Table 2**  
**Change in functional parameters and quality of life in patients R. and M. before and 24 months after starting the treatment**

Показатель	Пациент	До терапии нинтеданибом			На фоне терапии нинтеданибом			
		исходно	через 6 мес.	динамика 1*	через 12 мес.	динамика 2**	через 26 мес.	динамика 3***
ФЖЕЛ, % <sub>допж.</sub>	Р.	59,5	47,3	-12,2	36,6	-10,7	-	-
	М.	71	69	-2	65	-4	64	-1
ФЖЕЛ, л	Р.	2,2	1,75	-0,45	1,39	-0,36	-	-
	М.	2,88	2,77	-0,11	2,76	-0,01	2,71	-0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>допж.</sub>	Р.	61	47,6	-13,4	39,5	-8,1	-	-
	М.	74	72	-2	69	-3	70,8	+1,8
ОФВ <sub>1</sub> , л	Р.	1,75	1,47	-0,28	1,12	-0,35	-	-
	М.	2,29	2,28	-0,01	2,27	-0,01	2,33	+0,06
DL <sub>CO</sub> , % <sub>допж.</sub>	Р.	61,2	67,3	+6,1	62,2	-5,1	-	-
	М.	45	47	+2	44	-3	-	-
Минимальная SpO <sub>2</sub> при проведении 6-МШТ, %	Р.	92	90	-2	88	-2	-	-
	М.	95	91	-4	90	-1	91	+1
Пройденная дистанция при проведении 6-МШТ, м	Р.	360	263	-97	211	-52	-	-
	М.	313	365	+52	380	+15	303	-77
Одышка по шкале Борга при проведении 6-МШТ, баллы	Р.	2	5	+3	7	+4	-	-
	М.	1	2	+1	3	+1	3	0
Оценка по mMRC, баллы	Р.	3	3	0	3	0	-	-
	М.	1	1	0	2	+1	2	0
<b>Оценка по HADS, баллы:</b>								
• тревога	Р.	11	12	+1	12	0	-	-
	М.	6	6	0	6	0	5	-1
• депрессия	Р.	10	11	+1	11	0	-	-
	М.	11	11	0	11	0	10	-1
Оценка КЖ по шкале K-BILD, баллы	Р.	38	36	-2	30	-6	-	-
	М.	54	54	0	53	-1	52	-1

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; 6-МШТ – 6 минутный шаговый тест; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) – вопросник Королевского колледжа Великобритании для оценки качества жизни больных интерстициальными заболеваниями легких; различия между показателями: \* – исходным и через 6 мес., \*\* – через 12 мес. терапии нинтеданибом и предыдущим показателем, \*\*\* – через 24 и 12 мес. терапии нинтеданибом.

Notes. \*, comparison of parameters at baseline and in 6 months of the treatment; \*\*, comparison of parameters in 6 and 12 months of the treatment; \*\*\*, comparison of parameters in 12 and 24 months of the treatment.

(ОФВ<sub>1</sub>) и ФЖЕЛ (как абсолютные, так и %<sub>долж.</sub>) оказались ниже у больного Р., а значение DL<sub>CO</sub> — существенно выше (61,2 и 45 % соответственно), чем у пациента М. Несмотря на это, пройденная дистанция при проведении исходного 6-МШТ у пациента М. оказалась короче (313 и 360 м соответственно), однако значение *min* SpO<sub>2</sub> было ниже, чем у пациента Р. (92 и 95 % соответственно). Субъективные ощущения при нагрузке (степень одышки по шкале Борга и шкале MRC) были более выраженными у пациента Р., сочетались с более высоким показателем тревоги по шкале HADS (11 и 6 баллов соответственно) и меньшим показателем КЖ по шкале вопросника Королевского колледжа Великобритании для оценки качества жизни больных интерстициальными заболеваниями легких (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* — K-BILD) (38 и 54 балла соответственно). Изменения в легочной паренхиме на КТВР свидетельствовали о наличии выраженного фиброзного паттерна, представленного признаками «вероятной» обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) у больного М. и признаками ОИП — у пациента Р. Таким образом, исходные характеристики тяжести болезни у пациента Р. оказались более выраженными, чем у М., за исключением показателя DL<sub>CO</sub> и пройденной дистанции при проведении 6-МШТ.

Данные последующих исследований, проведенных через 6 мес., позволяют в обоих случаях говорить о прогрессировании заболевания, однако снижение функциональных показателей происходило у них с разной скоростью. Так, значение ФЖЕЛ (%<sub>долж.</sub>) у пациента Р. через 6 мес. уменьшилось на 12,2 %, тогда как у больного М. — на 2 % (снижение абсолютного значения показателя на 440 и 110 мл соответственно). Снижение ОФВ<sub>1</sub> составило 13,4 и 2 % (280 и 10 мл соответственно). Значение DL<sub>CO</sub> и пройденной дистанции при проведении 6-МШТ у пациента Р. уменьшились на 6,1 % и 97 м соответственно, в то время как у больного Р. снижения этих параметров не произошло. Вместе с тем в обоих случаях выявлялось более низкое значение *min* SpO<sub>2</sub> при проведении 6-МШТ, чем при исходном обследовании 6 мес. ранее. Динамика субъективных ощущений в виде нарастания одышки была более очевидна при использовании шкалы Борга, в то время как изменений по другим шкалам практически не выявлено. В обоих случаях на КТВР отмечалась отрицательная динамика (появление и нарастание признаков «сотового» легкого), однако оценка динамики этих изменений в баллах не проводилась.

Более существенными выглядят различия показателей у пациентов на фоне терапии нинтеданибом. Так, через 12 мес. лечения значение ФЖЕЛ у пациента Р. понизилось на 10,7 %<sub>долж.</sub> (абсолютная величина снижения ФЖЕЛ составила 360 мл), тогда как у больного М. показатель уменьшился всего на 10 мл. Через 26 мес. терапии больного М. отмечалось дальнейшее снижение ФЖЕЛ еще на 50 мл. Различия по степени снижения ОФВ<sub>1</sub> и DL<sub>CO</sub>, а также пройденной дистанции при проведении

6-МШТ между пациентами также сохранялись (см. табл. 2).

Таким образом, терапия нинтеданибом пациента М. оказалась более эффективной по сравнению с таковой у больного Р. Ряд исходных характеристик болезни (клинико-рентгенологических, функциональных) и их выраженная отрицательная динамика у пациента Р. в течение первых 6 мес. до начала терапии нинтеданибом сочеталась с тяжелым прогрессирующим течением болезни, выраженным снижением толерантности к физической нагрузке (пройденная дистанция при проведении 6-МШТ за 1 год лечения уменьшилась на 52 м, а *min* SpO<sub>2</sub> понизилась до 88 %), а также с более выраженным, чем у пациента М., снижением КЖ и более высоким уровнем тревоги. Динамика показателей ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и DL<sub>CO</sub> у пациента М. до назначения нинтеданиба была менее выраженной, чем у больного Р., а после назначения противомышечной терапии скорость снижения функциональных показателей замедлилась. Через 26 мес. терапии нинтеданибом у пациента М. значимых изменений функциональных параметров, КЖ, степени одышки, уровня тревоги и переносимости нагрузки не отмечалось.

В основе патогенеза ИЛФ лежит непрерывный процесс фиброобразования в легочной паренхиме, что в большинстве случаев приводит к развитию дыхательной недостаточности в течение нескольких лет с момента установления диагноза. Вместе с тем скорость прогрессирования заболевания у разных пациентов существенно различается, что может быть связано как с генетическими, так и эпигенетическими факторами. Непредсказуемость клинического течения ИЛФ и отсутствие в настоящее время общепринятых надежных биомаркеров, позволяющих с уверенностью судить о скорости развития легочного фиброза, существенно затрудняют оценку эффективности проводимого лечения и прогноз заболевания. В настоящее время в качестве прогностических факторов болезни рассматриваются клинические, функциональные и рентгенологические показатели. Результаты их мониторинга могут стать основой для суждения об особенностях течения ИЛФ и скорости ее прогрессирования у конкретного больного, что позволяет составить обоснованный прогноз заболевания. Пожилой возраст пациентов (старше 70 лет), низкое значение DL<sub>CO</sub> ( $\leq 40$  %), короткая (< 250 м) пройденная дистанция и уровень *min* SpO<sub>2</sub> < 80 % при проведении 6-МШТ, а также выраженные фиброзные изменения на КТВР и легочная гипертензия ассоциируются с высоким риском смерти при ИЛФ [8]. Вместе с тем важным фактором является динамика показателей — как спонтанная, так и на фоне лечения. В ряде исследований изменение показателей ФЖЕЛ > 10 % и DL<sub>CO</sub> > 15 % за 6–12 мес. рассматривается как признак крайне неблагоприятного течения ИЛФ [10]. К предикторам высокого риска смерти также относятся уменьшение пройденной дистанции при проведении 6-МШТ > 50 м, значительное увеличение одышки в течение 1 года и обострение ИЛФ. Высокая скорость прогрессирования

заболевания характерна для пациентов мужского пола, ассоциируется с курением и коррелирует с возрастом пациента [11, 12].

По данным приведенных клинических примеров вариант течения заболевания у пациента Р. можно отнести к неблагоприятным. Исходные значения ФЖЕЛ у него не являлись критически низкими, но в первые 6 мес. до начала лечения этот показатель уменьшился более чем на 20 % (с 2,2 до 1,75 л), что соответствует быстро прогрессирующему варианту течения ИЛФ. У пациента М. динамика значений ФЖЕЛ за этот период составила 3,8 % (с 2,88 до 2,77 л), что указывает на более благоприятный вариант течения заболевания. Различие по уровню ФЖЕЛ между больными стало более выраженным на фоне терапии нинтеданибом. Потеря ФЖЕЛ за 1 год лечения у пациента Р. превышала 20 % (снижение с 1,75 до 1,39 л), тогда как у больного М. утраты значений ФЖЕЛ практически не произошло (10 мл). При сравнении этих данных с результатами исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2, в которых величина снижения ФЖЕЛ в группах пациентов, получавших нинтеданиб в течение 1 года, составляла 114,7 и 113,6 мл (в группе плацебо – 239,9 и 207,3 мл соответственно), показано, что эффективность противофиброзной терапии может определяться особенностями течения заболевания, в частности, исходным состоянием пациента и скоростью прогрессирования ИЛФ на этапе, предшествующем противофиброзной терапии [8, 9, 11].

Динамика показателей пройденной дистанции при проведении 6-МШТ за 12 мес. лечения у пациента Р. была хуже, нежели за 6 мес. до этого (уменьшение на 52 и 97 м соответственно), составив в итоге 211 м. При этом уровень *min* SpO<sub>2</sub> снизился до 88 %. Эти данные также указывают на неблагоприятное течение заболевания и высокий риск смерти в течение 1 года. У больного М. наблюдался небольшой прирост пройденной дистанции при проведении 6-МШТ, однако это сопровождалось снижением *min* SpO<sub>2</sub> с 95 до 90 %, поэтому не является признаком стабилизации клинической картины, однако при этом не является также и критерием неблагоприятного течения.

У больного Р. показатель КЖ по шкале K-BILD был исходно ниже (38 баллов), а уровень тревоги – выше (11 баллов по шкале HADS), чем у пациента М., и в дальнейшем продолжал снижаться. Значимой динамики показателя КЖ у пациента М. не отмечалось как до, так и на фоне терапии. Неожиданным оказалось отсутствие у пациента Р. изменений одышки по шкале MRC при наличии признаков ее прогрессирования по шкале Борга при проведении 6-МШТ, более выраженное, чем у больного М. Данное обстоятельство свидетельствует о возможности ошибки при оценке выраженности клинических симптомов у больных ИЛФ при использовании шкал, не адаптированных для лиц с этой патологией.

Таким образом, тяжелый и прогностически неблагоприятный вариант течения ИЛФ характери-

зовался более старшим возрастом пациента, более длительным течением заболевания (поздней его диагностикой), наличием признаков ОИП на исходной КТВР, низкими исходными значениями ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и DL<sub>CO</sub> и их дальнейшим выраженным снижением, а также значительной отрицательной динамикой параметров 6-МШТ и более высокими показателями степени выраженности тревоги.

По данным представленных в настоящей статье клинических наблюдений показано, что вариант течения ИЛФ с момента диагностики заболевания оказывается стабильной индивидуальной характеристикой пациента при отсутствии обострений заболевания. Эффективность нинтеданиба при благоприятном течении ИЛФ может оказаться весьма высокой (так, прогрессирование легочной дисфункции у пациента М. оказалось меньшим, чем в исследованиях INPULSIS). При неблагоприятном течении заболевания, характеризующемся, в первую очередь, выраженным снижением функциональных показателей за 6 мес., эффективность противофиброзной терапии может оказаться существенно ниже, что подтверждает важность ранней диагностики ИЛФ и раннего начала противофиброзной терапии.

## Заключение

При ИЛФ динамика клинико-функциональных показателей является индивидуальной характеристикой заболевания, отражающей тяжесть его течения и потенциальную эффективность лечения. Существование быстро прогрессирующего варианта ИЛФ свидетельствует о важности раннего начала противофиброзной терапии, при этом прогноз заболевания может улучшиться. С учетом индивидуальных особенностей клинико-функциональной картины ИЛФ и выраженных различий скорости его прогрессирования результаты лечения целесообразно оценивать по совокупности изменений клинико-функциональных показателей.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society

- statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
  5. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
  6. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
  7. Kondoh Y., Cottin V., Brown K.K. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170050. DOI: 10.1183/16000617.0050-2017.
  8. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P. et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
  9. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
  10. Kreuter M., Swigris J., Pittrow D. et al. The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 59. DOI: 10.1186/s12931-019-1020-3.
  11. Crestani B., Huggins J.T., Kaye M. et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 60–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4.
  12. Fabrellas F.E., Sanchez P.R., Abad S.C., Juan J.G. Prognosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Med. Sci. (Basel)*. 2018; 6 (2): pii: 51. DOI:10.3390/medsci6020051.

Поступила 11.03.19  
Received March 11, 2019