

# Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске

*А.М.Кардангушева, Х.А.Сабанчиева*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М.Бербекова»: 360004, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, 173

## Информация об авторах

**Кардангушева Аксана Мухамедовна** – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; тел.: (964) 031-10-50; e-mail: kardangush@mail.ru

**Сабанчиева Хаишат Алшагировна** – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова»; тел.: (988) 934-03-59; e-mail: shaty@inbox.ru

## Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее распространенным вариантом идиопатических интерстициальных пневмоний с крайне неблагоприятным прогнозом. В настоящее время подходы к диагностике и лечению данной патологии пересмотрены. Для постановки диагноза ИЛФ требуется тщательное исключение других известных причин интерстициальных заболеваний легких, наличие рентгенологического и / или гистологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии и обязательное мультидисциплинарное обсуждение специалистами, имеющими опыт диагностики интерстициальных заболеваний легких. С учетом новых сведений о патогенезе заболевания рекомендуется применение антифибротических препаратов. По данным представленного клинического случая продемонстрирован мультидисциплинарный подход к диагностике ИЛФ.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, обычная интерстициальная пневмония, клинический случай, антифибротические препараты, нинтеданиб.

Для цитирования: Кардангушева А.М., Сабанчиева Х.А. Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 622–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-622-625

# Idiopathic pulmonary fibrosis: possibilities of multidisciplinary diagnostic approach

*Aksana M. Kardangusheva, Haishat A. Sabanchieva*

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M.Berbekov; ul. Chernyshevskogo 173, Nalchik, 360004, Russia

## Author information

**Aksana M. Kardangusheva** – Doctor of Medicine., Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M.Berbekov; tel.: (964) 031-10-50; e-mail: kardangush@mail.ru

**Haishat A. Sabanchieva** – Candidate of Medicine, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M.Berbekov; tel.: (988) 934-03-59; e-mail: shaty@inbox.ru

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the commonest form of idiopathic interstitial pneumonias with very poor prognosis. Currently, diagnostic and treatment approaches to this disease have been revised. Confirmation of the diagnosis requires careful exclusion of other known causes of interstitial lung diseases and the presence of usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) and/or on lung biopsy. Also, multidisciplinary discussion involving experts with experience in the diagnosis of interstitial lung diseases is recommended. Given recent knowledge on pathogenesis of IPF antifibrotic drugs are recommended for the therapy of this disease. A clinical case that demonstrates the multidisciplinary approach to diagnosis of IPF is reported in this article.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, clinical case, antifibrotic drugs, nintedanib.

For citation: Kardangusheva A.M., Sabanchieva H.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: possibilities of multidisciplinary diagnostic approach. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 622–625 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-622-625

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) рассматривается как особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Распространен-

ность ИЛФ в мире составляет от 2 до 43 случаев на 100 тыс. населения [1]. Подобная вариабельность распространенности ИЛФ объясняется использованием в опубликованных работах различных диагностических критериев и методов исследования. По предварительным расчетным данным, полученным на основе результатов опроса, проведенного в крупных российских пульмонологических центрах, рас-

пространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет 9–11 случаев на 100 тыс. населения [2]. Вместе с тем в последнее время отмечается неуклонный рост заболеваемости ИЛФ. Так, ежегодная кумулятивная заболеваемость за период 2000–2011 гг. по данным *G. Raghu et al.* (2014) увеличилась с 202 до 495 случаев на 100 тыс. лиц в возрасте от 65 лет и старше [3].

Несмотря на ежегодный рост распространенности ИЛФ, причины болезни все еще не установлены. К факторам риска заболевания, кроме генетических, относятся курение, воздействие органической и неорганической пыли, гастроэзофагеальный рефлюкс и сахарный диабет [4]. Клиническая картина ИЛФ неспецифична. К основным проявлениям заболевания относится сухой или малопродуктивный кашель и прогрессирующая инспираторная одышка. У большей части больных ИЛФ функция легких снижается постепенно и с относительной постоянной скоростью, в то время как у небольшого числа больных наблюдается быстрое прогрессирование заболевания и чередование периодов стабильного течения с эпизодами острого ухудшения клинического состояния и падения легочной функции. Развитие обострений ИЛФ сопряжено с высокой краткосрочной смертностью пациентов [1, 2]. Прогрессирование ИЛФ в итоге приводит к выраженной дыхательной недостаточности и смерти пациента. Прогноз ИЛФ крайне неблагоприятный – медиана выживаемости от момента диагностики составляет 2–3 года [1].

Диагностика ИЛФ основана на исключении всех причин интерстициальных заболеваний легких, наличии рентгенологического и / или гистологического паттерна ОИП и мультидисциплинарном обсуждении специалистами с опытом диагностики интерстициальных заболеваний легких [2, 5, 6]. Приводится случай диагностики ИЛФ на примере собственного клинического наблюдения.

Пациент Б. 1947 года рождения обратился к пульмонологу в сентябре 2017 г. с жалобами на постоянный кашель с выделением слизистой мокроты в количестве 100 мл в сутки, потливость в ночное время, одышку смешанного характера при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение, изжогу, возникающую периодически 1–2 раза в месяц. Из анамнеза заболевания известно, что в мае 2015 г. внезапно появилась одышка инспираторного характера при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности, в связи с чем

пациент был направлен на дополнительное обследование. По данным рутинных тестов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) отклонений не выявлено. При исследовании функции внешнего дыхания объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составил 28 %<sub>долж.</sub>, показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – 51 %<sub>долж.</sub> По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) выявлены цилиндрические бронхоэктазы и диффузные зоны уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» на фоне сетчатого уплотнения междолькового интерстиция и линейных тяжей пневмофиброза в базальных отделах нижних долей легких; субплевральные буллы и признаки деформирующего бронхита. Проведена антибактериальная терапия – без должного эффекта. На протяжении 2 мес. постепенно уменьшилась одышка. Больному рекомендовано проведение КТВР ОГК через 6 мес. С 2015 г. ухудшения состояния у пациента не отмечено.

*Из анамнеза жизни.* Пациент работает учителем в школе. Курил в течение 24 лет, индекс курения – 30 пачко-лет. Сопутствующие заболевания и перенесенные операции: атеросклероз аорты и коронарных артерий (коронароангиография от августа 2016 г.: стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 35 %), каротидная эндартерэктомия (июнь 2016 г.), дислипидемия ПА, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), дорсопатия, хронический бронхит. Пациент получает атростатин 20 мг в сутки, омепразол 20 мг в сутки, амброксол 150 мг в сутки, азитромицин 500 мг 3 раза в неделю; проводятся ежегодная противогриппозная вакцинация и респираторная терапия с положительным давлением на выдохе.

Объективно состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное, нормостеническая конституция. Индекс массы тела – 23,4 кг / м<sup>2</sup>. Кожные покровы физиологической окраски, тургор снижен. Цианоз, периферические отеки и симптом «баранных палочек» не отмечен. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Грудная клетка обычной формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений – 16 в минуту, сатурация – 99 %. При пальпации и перкуссии изменений не выявлено. Дыхание везикулярное, на высоте вдоха с обеих сторон в подлопаточных областях определяется крепитация *velcro*.

При дополнительном обследовании выявлена дислипидемия: общий холестерин – 5,72 ммоль / л; липопротеиды низкой плотности – 3,21 ммоль / л; липопротеиды высокой плотности – 1,8 ммоль / л; триглицериды – 0,71 ммоль / л. При спирографии показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 2,79 л (130 %); ФЖЕЛ – 2,81 л (103 %); пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста – 456 м; десатурация – 93 %. При проведении электрокардиографии – признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса; по данным эхокардиографии – признаки легочной гипертензии не выявлены; по данным КТВР ОГК (см. рисунок) в базальных, кортикальных отделах легких – диффузные ретикулярные изменения, «сотовое» легкое с тракционными бронхоэктазами. При сравнении с результатами предыдущей КТВР от 30.05.15 отмечено нарастание фиброзных изменений в базальных сегментах.

Для получения экспертного мнения данные обследования больного внесены в Регистр пациентов с ИЛФ на территории РФ.



Рисунок. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациента Б.  
Figure. Chest high resolution computed tomography of the patients B.

Получено заключение эксперта о вероятной картине ОИП по данным КТВР ОГК – ретикулярные изменения в кортикальных отделах и базальных сегментах обоих легких; в зонах ретикулярных изменений – значительно выраженные тракционные бронхоэктазы, умеренно выраженное «сотое» легкое и минимально выраженные уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла»; распределение изменений – кортикальное базальное; объем нижних долей уменьшен; жировая клетчатка средостения увеличена в объеме; лимфатические узлы в средостении и корнях легких умеренно увеличены. Вероятная картина ОИП при КТВР позволяет верифицировать ИЛФ без биопсии легкого. Экспертом-пульмонологом подтверждено наличие у пациента ИЛФ и рекомендована антифибротическая терапия.

**Клинический диагноз:** основное заболевание – ИЛФ (J84.1); осложнения – дыхательная недостаточность; сопутствующие заболевания – хронический бронхит в фазе ремиссии; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ГЭРБ; атеросклероз аорты и коронарных артерий (коронароангиография от августа 2016 г. – стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии – 35%); каротидная эндартерэктомия (июнь 2016 г.); дислипидемия IIА.

На основании установленного диагноза больному рекомендован длительный прием нинтеданиба в дозе 300 мг в сутки, а для терапии ГЭРБ – прием рабепразола в дозе 20 мг 1 раз утром  $\geq 4$  нед.

В приведенном клиническом случае ИЛФ был распознан несвоевременно. К отсроченной диагностике заболевания привело проведение 1-го КТВР-исследования ОГК во время обострения ИЛФ и несвоевременное проведение рекомендованного повторного исследования. Диффузные зоны уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», выявленные у больного с неустановленным ранее диагнозом ИЛФ, несмотря на наличие признаков ОИП в виде сетчатого уплотнения междолькового интерстиция и бронхоэктазов преимущественно в базальных, кортикальных отделах легких, не позволили диагностировать ИЛФ.

Под обострением ИЛФ принято понимать острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями [2]. Критериями обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес., документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты на рентгенограмме легких при отсутствии другого объяснения (пневмоторакс, плевральный выпот, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность и перегрузка объемом) [2].

Патогенетическая терапия ИЛФ в настоящее время представлена зарегистрированными в 2014 г. антифибротическими препаратами интеданиб и пирфенидон. На сегодняшний день результаты прямых сравнительных исследований по применению антифибротических препаратов у больных ИЛФ отсутствуют, поэтому выбор препарата для патогенетической терапии в приведенном клиническом основан на результатах наиболее крупного метаанализа, проведенного *P.Rogliani, L.Calzetta, F.Cavalli, M.G.Matera, M.Cazzola* (2016) [7]. В метаанализ включены пациенты с ИЛФ ( $n = 3\ 847$ ), часть из которых получали активное лечение нинтеданибом, пирфенидоном или N-ацетилцистеином ( $n = 2\ 254$ ), а другие ( $n = 1\ 593$ ) – плацебо. Установлено, что для пирфе-

нидона и нинтеданиба характерен сходный благоприятный профиль безопасности, а также статистически значимое замедление скорости снижения ФЖЕЛ и риска снижения ФЖЕЛ на  $\geq 10\%$  за 12 мес. в отличие от N-ацетилцистеина. Вместе с тем риск наступления обострений и летальных исходов статистически значимо предотвращал только прием нинтеданиба [7].

В соответствии с современными представлениями о патогенезе ИЛФ активация путей клеточной сигнализации посредством тирозинкиназ задействована в аномальной пролиферации фиброзной ткани и ремоделировании легочной ткани [8, 9]. Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, таких как рецепторы фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов. Эффективность и безопасность нинтеданиба исследовалась в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы TOMORROW и клинических исследованиях III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2. По данным совокупных результатов этих исследований подтверждено, что при применении препарата замедляется ежегодное снижение функции легких и уменьшается риск развития 1-го обострения, что приводит к устойчивому замедлению прогрессирования заболевания [10].

Практическое значение имеют недавно опубликованные данные анализа влияния нинтеданиба на риск развития и исходы обострений ИЛФ по данным наиболее масштабных на сегодняшний день исследований INPULSIS. По результатам анализа указывается на положительное влияние нинтеданиба на частоту обострений и выживаемость пациентов после обострения ИЛФ. Так, частота подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных экспертами, составила 2,2 и 5,8 случая на 100 пациенто-лет наблюдения в группах нинтеданиба и плацебо соответственно (относительный риск – 0,37; 95%-ный доверительный интервал – 0,19–0,72;  $p = 0,003$ ). Число пациентов, умерших после возникновения 1-го обострения ИЛФ, было значительно ниже в группе нинтеданиба по сравнению с плацебо. Так, число умерших после 1-го обострения в группах нинтеданиба и плацебо в течение 30-дневного периода составило 21,4 и 36,0 %; в течение 90-дневного периода – 35,7 и 48,0 %; в течение 180-дневного периода – 42,9 и 60,0 % соответственно [11].

По данным открытого исследования INPULSIS®-ON, проведенного для оценки эффективности и безопасности препарата нинтеданиб у пациентов с ИЛФ при длительной ( $\leq 51$  мес.) терапии, продемонстрирована эффективность нинтеданиба по замедлению прогрессирования болезни при приемлемом профиле безопасности и отсутствии новых случаев нежелательных явлений [12].

## Заключение

Крайне неблагоприятный прогноз при ИЛФ диктует необходимость ранней постановки точного диагноза

с целью своевременного начала патогенетической терапии. Диагностика ИЛФ должна проводиться пульмонологом, рентгенологом и патологом с опытом диагностики интерстициальных заболеваний легких. Консультация может быть проведена экспертами, список которых указан в соответствующих Федеральных клинических рекомендациях [2], или консультантами Регистра пациентов с ИЛФ на территории РФ.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Transparency in research

This research was not sponsored. The authors did not receive fee for this research. The investigators are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication. The final draft was approved by all the authors.

## Литература / References

1. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 4 (26): 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.
3. 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.
4. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Rev. Pathol.* 2014; (9): 157–179. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
5. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brasil, Russia, India and China. *BMC Med.* 2015; (13): 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
6. Soo E., Adamali H., Edey A.J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future directions. *Clin. Radiol.* 2017; 72 (5): 343–355. DOI: 10.1016/j.crad.2016.12.014.
7. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 40: 95–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
8. Coward W.R., Saini G., Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2010; 4 (6): 367–388. DOI: 10.1177/1753465810379801.
9. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
10. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir. Med.* 2016; (113): 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
11. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601339. DOI: 10.1183/13993003.01339-2016.
12. Crestani B., Quaresma M., Kaye M. et al. Long-term treatment with nintedanib in patients with IPF: an update from INPULSIS®-ON. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): OA4960. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA4960.

Поступила 16.05.18  
Received May 16, 2018