

© КУДЕЛЯ Л. М., МАНАКОВА Я. Л., ХУСАИНОВА Е. С.

УДК [616.24-002.17 : 616.24-007]-06-085

DOI: 10.20333/2500136-2018-5-99-103

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИНТЕДАНИБА У ПАЦИЕНТА С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЁГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ И ЭМФИЗЕМОЙ

Л. М. Куделя^{1,2}, Я. Л. Манакова^{1,2}, Е. С. Хусаинова²

¹Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск 630087, Российская Федерация

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

Резюме. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является прогрессирующим фибротическим заболеванием легких, причина которого не известна. Оно характеризуется прогрессирующим снижением легочной функции, а при отсутствии специфического лечения неблагоприятным прогнозом. Далее представлено описание клинического случая идиопатического легочного фиброза в сочетании с эмфиземой с положительным клиническим и рентгенологическим ответом при назначении антифибротического препарата – нинтеданиба.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, эмфизема, фенотип, клинический случай, перфинидон, нинтеданиб.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Куделя ЛМ, Манакова ЯЛ, Хусаинова ЕС. Опыт применения нинтеданиба у пациента с идиопатическим лёгочным фиброзом и эмфиземой. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(5):99-103. DOI: 10.20333/2500136-2018-5-99-103

EXPERIENCE OF NINTEDANIB USE IN THE PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA

L. M. Kudelya^{1,2}, Y. L. Manakova^{1,2}, E. S. Khusainova²

¹Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk 630087, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

Abstract. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive fibrotic lung disease, the cause of which is unknown. It is characterized by a progressive decrease of pulmonary function, and by unfavorable prognosis in case of specific treatment absence. Further goes the description of a clinical case of idiopathic pulmonary fibrosis combined with emphysema with a positive clinical and radiological response for the prescribed antifibrotic – nintedanib.

Key words: interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, emphysema, phenotype, clinical case, pirfenidone, nintedanib.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kudelya LM, Manakova YL, Khusainova ES. Experience of nintedanib use in the patient with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Siberian Medical Review.* 2018;(5):99-103. DOI: 10.20333/2500136-2018-5-99-103

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это хроническое прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, которое является наиболее частой формой интерстициальных заболеваний легких, имеет гистологический и/или рентгенологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии, встречается у людей пожилого и среднего возраста и характеризуется неблагоприятным прогнозом. ИЛФ относится к группе орфанных заболеваний. Согласно исследованиям с опросом всех крупных пульмонологических центров РФ, распространенность заболевания составляет около 9-11 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание развивается преимущественно у мужчин старше 50 лет, однако, следует отметить, что наиболее часто ИЛФ встречается в возрасте 60-70 лет.

Считается, что идиопатический легочный фиброз имеет различные фенотипы заболевания. Можно выделить три фенотипа ИЛФ: комбинация легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ), комбинация высокой легочной гипертензии (ЛГ) с ИЛФ, а также быстро прогрессирующий идиопатический легочный фиброз [1].

Самым частым является сочетание эмфиземы и ИЛФ, что связано с общим фактором риска этих заболеваний – курением. При проведении компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ) у этих пациентов наряду с картиной обычной интерстициальной пневмонии обнаруживаются признаки центрилобулярной и парасептальной эмфиземы в верхних долях. Сочетание эмфиземы и ИЛФ определяет худший прогноз по сравнению с классическим идиопатическим легочным фиброзом [2].

Сочетание легочной гипертензии и ИЛФ имеет место при обнаружении у больных с легочным фиброзом среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. [3]. При прогрессировании ИЛФ распространённость ЛГ возрастает. Достоверно отмечено, что уровень давления в легочной артерии выше 17 мм рт. ст. ассоциирован с высокой летальностью в течение 5 лет у пациентов с ИЛФ [4].

Как было отмечено ранее, ИЛФ имеет прогрессирующее течение, у одних пациентов фиброз прогрессирует медленно, спустя 24 и более мес от начала заболевания, у других отмечается быстро прогрессирующее течение – менее 6 мес от появления симптомов. Это связано с различной экспрессией генов у разных групп больных. При проведении иммуногистохимического исследования легочных биоптатов у больных с быстрым прогрессированием заболевания наблюдалась выраженная экспрессия рецептора аденозина A_{2B} в клетках эпителия [5]. При увеличении содержания рецептора аденозина A_{2B} , который участвует в процессе дифференцировки легочных фибробластов в миофибробласты, возрастает скорость фиброза. Помимо апрегуляции генов у больных с быстро прогрессирующим течением ИЛФ, имеет место аутоиммунный компонент с повышением содержания В- и Т-лимфоцитов в ткани легкого [6].

Диагностика ИЛФ требует исключения известных причин интерстициальных заболеваний легких: профессиональных, бытовых воздействий [7]. Диагностический алгоритм был сформулирован в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИЛФ (2016) и включает в себя выполнение КТВР, данные функциональных легочных тестов, лабораторные исследования и результаты гистологического исследования биоптата легких, если состояние пациента позволяет выполнить хирургическую биопсию легких.

«Золотым стандартом» в постановке диагноза ИЛФ является мультидисциплинарная дискуссия, с участием опытных специалистов – клиницистов, рентгенологов и морфологов [8].

В последнее время изменилось понимание патогенеза идиопатического легочного фиброза, и связанные с ним подходы к терапии заболевания. На сегодняшний день предпочтение отдается препаратам с антифибротической и антипролиферативной активностью [5]. Нинтеданиб и перфинидон относятся к препаратам с доказанной антифибротической активностью. Нинтеданиб – тройной ингибитор тирозинкиназ, блокатор рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора роста

фибробластов и тромбоцитарного фактора роста. Перфинидон – антифибротический препарат, регулирующий профибротические и провоспалительные каскады цитокинов, уменьшающий пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [9, 10].

В качестве иллюстрации эффективности антифибротической терапии – демонстрируем опыт применения нинтеданиба у пациента с фенотипом идиопатического легочного фиброза и эмфиземы.

Больной Х. 66 лет, поступил в пульмонологическое отделение ГНОКБ 15.09.2016г. с жалобами на одышку смешанного характера с преобладанием инспираторного компонента при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель со слизисто-гноющей мокротой, слабость, быструю утомляемость. Из анамнеза известно: стаж курения более 40 лет, отказ от курения в 2014г; 8 пневмоний, с 2015г. ИБС: стенокардия напряжения, ФК1. Выполнена чрезкожная транслюминальная ангиопластика со стентированием огибающей артерии. С 2015г зафиксировано снижение функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ 3,11 – 69,7 %, ОФВ1 2,86 – 82,74 %, сатурация 98 %; при аускультации легких – двусторонняя крепитация «velcro»; пальцы Гиппократы. При МСКТ визуализировано типичное сочетание ретикулярных изменений с тракционными бронхоэктазами, зонами сотового легкого в кортикальных отделах; повышение плотности легочной паренхимы до -806HU и уменьшения объема легких до 4515мм³ (рис. 1).

При гистологическом исследовании паренхимы легкого полученной при проведении торакоскопической биопсии выявлены признаки обычной интерстициальной пневмонии. Установлен диагноз: ИЛФ. ХОБЛ 1 степени, вне обострения. ДН 0. Назначено терапия: спирива 18 мкг 1 раз в день, флуимуцил 600 мг 2 раза в день.

Для решения вопроса о назначении патогенетической терапии нинтеданиб (Варгатеф) в сентябре 2016г. оценена функциональная способность легких: бодиплетизмография (БПГ) от 02.09.2016 SR – 91,6 %, R – 80 %, ITGV – 63,8 %, RV – 53,6 %, DLCO – 48,2 %; ЖЕЛ 2,58–56 %; ОФВ1 2,53 – 74 %/75 %; ФЖЕЛ 2,70–61 %; ТТ – 124 %. Тест 6-минутной ходьбы: SpO₂ –96 % до теста, пульс – 100 в мин, дистанция – 470 метров. После теста – SpO₂ – 94 %, пульс -110 в мин. МСКТ от 11.09.16: сохраняется типичный для ИЛФ паттерн обычной интерстициальной пневмонии, плотность легочной паренхимы до -806HU, объем легких до 4515мм³. Клинический диагноз: ИЛФ, прогрессирующее течение. ДН 1. Назначено лечение – нинтеданиб (Варгатеф) 150 мг 2 раза в день (19.09.2016).

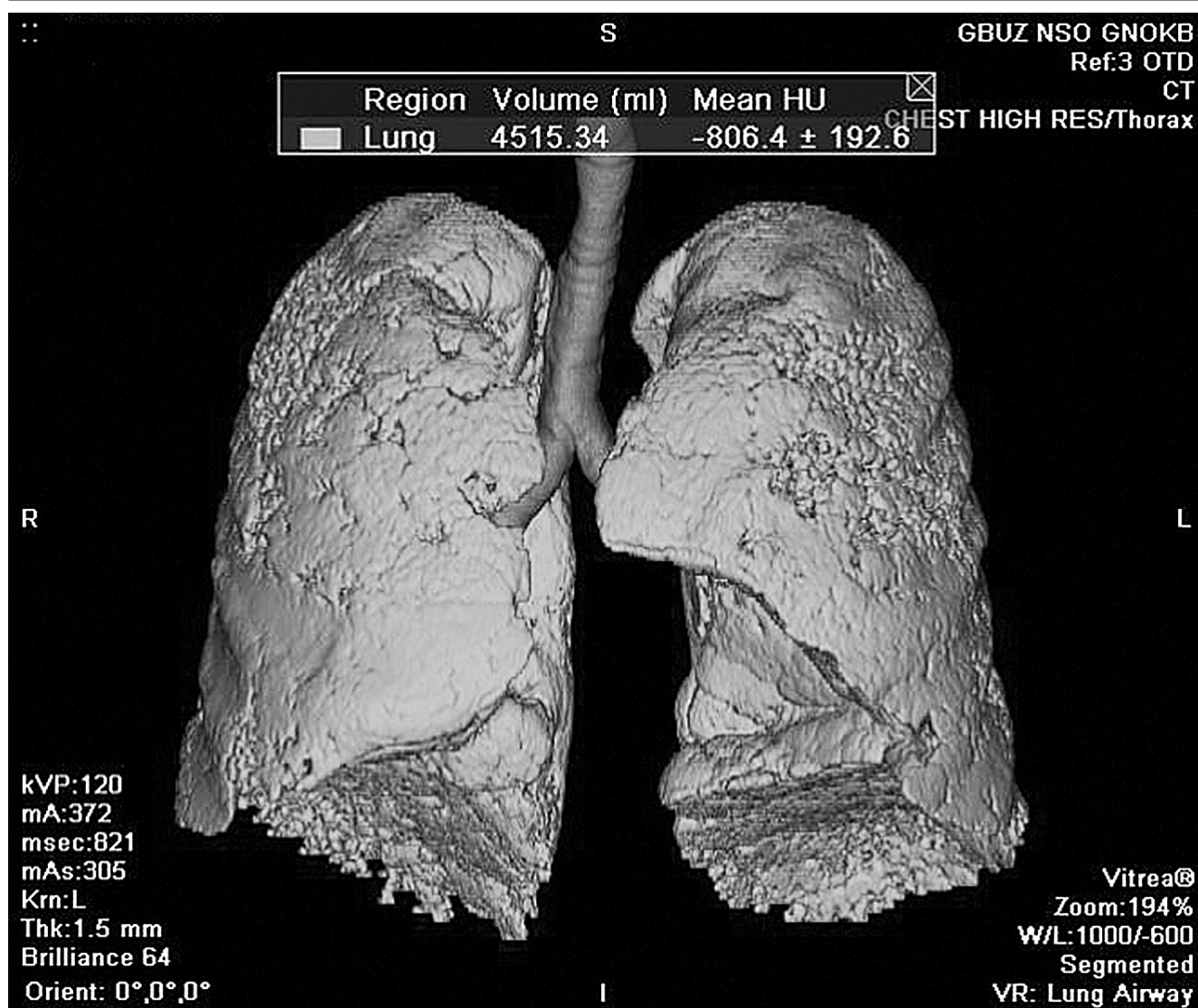


Рисунок 1. МСКТ легких больного идиопатическим легочным фиброзом от 19.09.2015.
Figure 1. MDCT of patient's lungs with idiopathic pulmonary fibrosis from 19.09.2015.

В течение последующих 1,5 месяцев наблюдалась хорошая переносимость препарата, одышка не нарастала.

В ноябре 2016г. появилась диарея, доза нинтеданиба снижена до 150 мг в сутки.

В отделение пульмонологии Университетской клинике Аахена 21.12.2016 – 12.01.2017 гг. проведено повторное обследование. На основании проведенного в России обследования: функциональной диагностики легких, компьютерной томографии, отсутствия у больного в анамнезе данных об экзогенном аллергическом альвеолите, отсутствия типичных симптомов ревматологического заболевания сделан вывод о том, что результаты соответствуют идиопатическому легочному фиброзу. Повторно проведено гистологическое исследование биоптатов ткани легкого: выявлена картина обычной интерстициальной пневмонии.

При госпитализации в пульмонологическое отделение ОКБ 21.03.-29.03.17 – одышка при физической нагрузке, стул до 6-8 раз в сутки, неоформленный, тошнота. При осмотре: зона крепитации уменьшилась, ЧДД 17 в мин, Сатурация 97 %. ЧСС 70 в мин. По результатам СПГ: ЖЕЛ 2,76 – 62,9 %, ОФВ₁ 2,46 – 72 % (от 16. 09.2016: ЖЕЛ 2,58 – 56 %, ОФВ₁ 2,53 – 74-75 %). Данные диффузионной способности легких: DLCO – 52,2 %; SReff 0,17 – 17,4 %; Reff 0,05 – 18,1 %

В терапии: доза нинтеданиба снижена до 200 мг в сутки (100 мг 2 раза в день). После уменьшения дозы – стул 2-3 раза в сутки, тошноты нет. МСКТ от 22.03.17 г.: интерстициальное поражение обоих легких с формированием картины сотового легкого, как проявление ИЛФ; плотность легочной паренхимы до -821HU, объем легких до 4793 мм³)

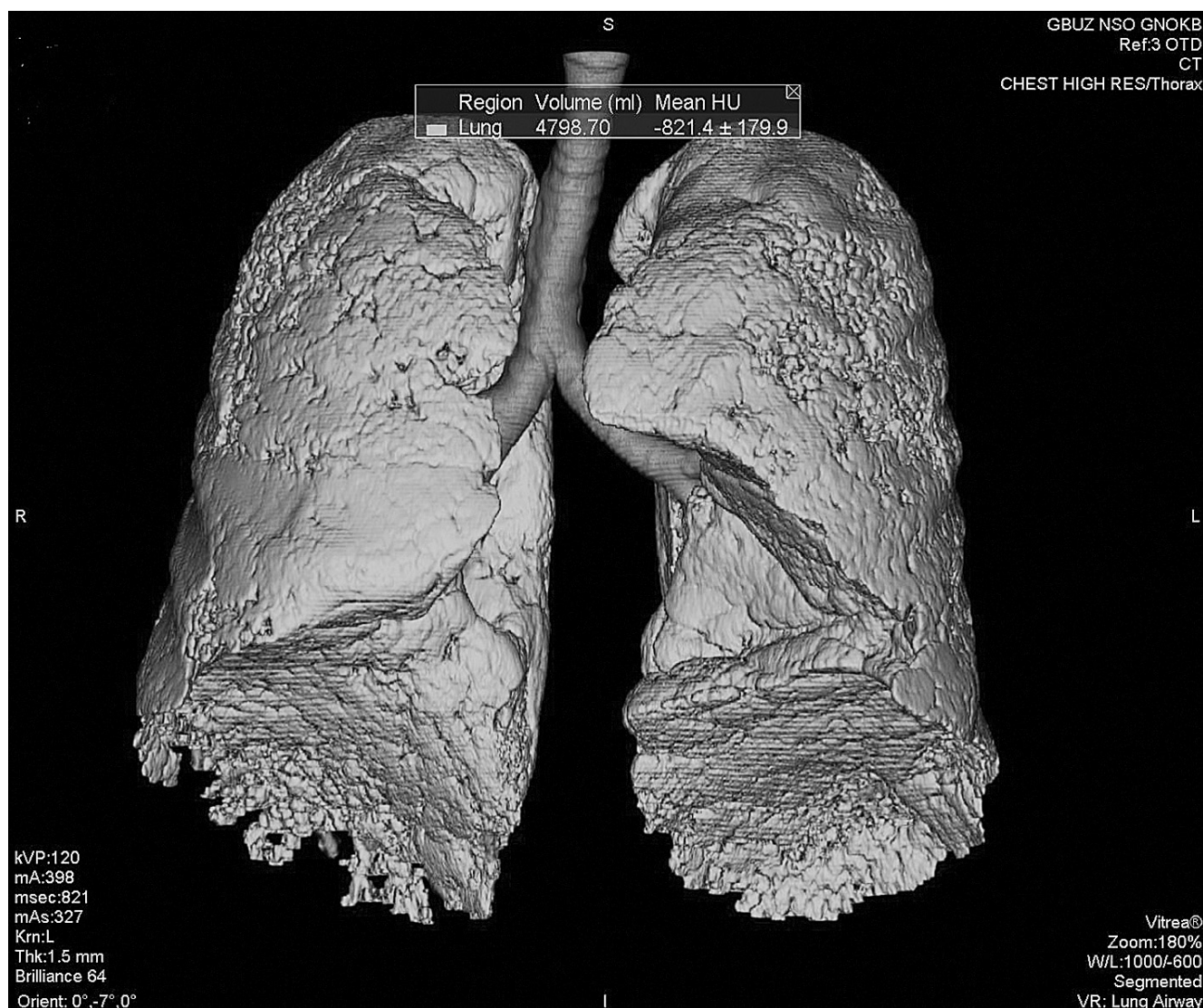


Рисунок 2. Контрольная МСКТ легких пациента с ИЛФ от 22.03.2017.

Figure 2. Check MDCT of patient's lungs with IPF from 22.03.2017.

При ретроспективном анализе МСКТ за период 2015-2017гг. выявлена следующая динамика течения процесса (рис. 2). В период с 23.07.15 по 13.02.16гг. отмечается прогрессирование заболевания, с уменьшением объема функционирующей паренхимы (увеличение плотности легочной паренхимы с -823 до -801HU и уменьшение объема легких с 5138 до 4767 мм³ вследствие фиброза, увеличение объема воздухопроводящих путей со 132 до 201 мм³ за счет формирования тракционных бронхоэктазов). На фоне приема нинтеданиба в течение 6 месяцев отмечается улучшение объективных показателей (плотность паренхимы легких уменьшилась -821 HU, объем легких увеличился до 4798 мм³, объем воздухопроводящих путей увеличился до 226 мм³).

В настоящий момент пациент принимает нинтеданиб 150 мг 2 раза в сутки.

Заключение

Назначение антифибротического препарата – нинтеданиба у пациента с идиопатическим легочным фиброзом в сочетании с эмфиземой позволило достичь положительной клинико-рентгенологической динамики.

Литература/ References

1. Selman M, Garrilo G, Estrada A, Mejia M, Baceril C, Cisneros J, Gaxiola M, Pérez-Padilla R, Navarro C, Richards T, Dauber J, King TE Jr, Pardo A, Kaminski N. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoSOne* 2007; 2(5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482
2. Mejia M, Garrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema:

decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009; 136(1): 10-15. DOI:10.1378/chest.08-2306

3. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43 (12): 40-47. DOI:10.15593/rzhbiomeh/2015.3.02

4. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T, Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3): 650-656. DOI:10.1378/chest.06-1466

5. Spagnolo P, Wells AU, Collard HR. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: un update. *Drug Discovery Today*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug-dis.2015.01.001>

6. Авдеев СН. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния. *Практическая пульмонология*. 2016; (2): 37-47. [Avdeev SN. Different variants of the course of idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbid conditions. *Practical Pulmonology*. 2016; (2): 37-47. (In Russian)]

7. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Демуря СА, Илькович ММ, Коган ЕА, Самсонова МВ, Сперанская АА, Тюрин ИЕ, Черняев АЛ, Черняк БА, Черняк АВ, Шмелев ЕИ. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399-420. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Demura SA, Il'kovich MM, Kogan EA, Samsonova MV, Speranskaya AA, Tyurin IE, Chernyaev AL, Chernyak BA, Chernyak AV, Shmelev EI. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal Clinical Recommendations. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (4): 399-420. (In Russian)]

8. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF,

Seldenrijk CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Goptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, Johkoh T, Nicholson AG, Sayer C, Edmunds L, Jacob J, Kokosi MA, Myers JL, Flaherty KR, Hansell DM. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease a care-cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2016; 4(7):557-565. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.pa3556

9. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2014; (370):2083-92. DOI: 10.1056/nejmoa1402582

10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herzeg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2014; (370): 2071-82. DOI: 10.1055/s-0035-1544829

Сведения об авторах

Куделя Любовь Михайловна, д.м.н., профессор; Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; Государственная Новосибирская областная клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; тел.: +79139399257; e-mail: oxy80@mail.ru

Манакова Яна Леонидовна, к.м.н., доцент; Новосибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; Государственная Новосибирская областная клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; тел.: +79139191240; e-mail: ymanakova@mail.ru

Хусаинова Екатерина Сергеевна, врач ординатор; Новосибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; Государственная Новосибирская областная клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; тел.: +79833214767; e-mail: Ekhus88@yandex.ru

Author information

Lyubov' M. Kudelya, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasnyy prospect Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Address: 130, Nemirovicha-Danchenko Str., Novosibirsk, Russian Federation 630087; Phone: +79139399257; e-mail: oxy80@mail.ru

Yana L. Manakova, Cand.Med.Sci., Assistant professor; Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasnyy prospect Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Address: 130, Nemirovicha-Danchenko Str., Novosibirsk, Russian Federation 630087; Phone: +79139191240; e-mail: ymanakova@mail.ru

Ekaterina S. Khusainova, resident physician; Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasnyy prospect Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Address: 130, Nemirovicha-Danchenko Str., Novosibirsk, Russian Federation 630087; Phone: +79833214767; e-mail: EKhus88@yandex.ru

Поступила 31.08.2017 г.
Принята к печати 11.09.2018 г.

Received 31 August 2017
Accepted for publication 11 September 2018