

# Лечение идиопатического легочного фиброза при наличии полиморбидной патологии. Клинический случай.

*Моногарова Н. Е.* – д.мед.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. А. Я. Губергрица  
ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, г. Донецк

*Закомолдина Т. В.* – врач-пульмонолог пульмонологического отделения  
ГБУ ДНР «РКБ им. М. И. Калинина», г. Донецк

*Шевченко Д. Ф.* – ассистент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица  
ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, г. Донецк

*Коринева А. И.* – студентка 5 курса лечебного факультета №2  
ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, г. Донецк

**Идиопатический легочный фиброз** – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии; возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

# Факторы риска, связанные с ИЛФ

---

- **курение**
- **внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением**  
(широкий спектр неорганических и органических пылей, в частности, с металлической (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,74 - 3,40), древесной (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,34 - 2,81) и каменной пылью (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,09 - 3,55))
- **гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)**
- **метаболические (эндокринные) расстройства**  
(сахарный диабет, гипотиреоз)
- **генетические факторы**  
(у 34% больных с семейным легочным фиброзом и у 38% пациентов с ИЛФ) встречается мутация MUC5B; реже (в 25% случаев ИЛФ и в 15% случаев семейного легочного фиброза) мутации генов, связанных с теломеразой (TERT, TERC, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN)

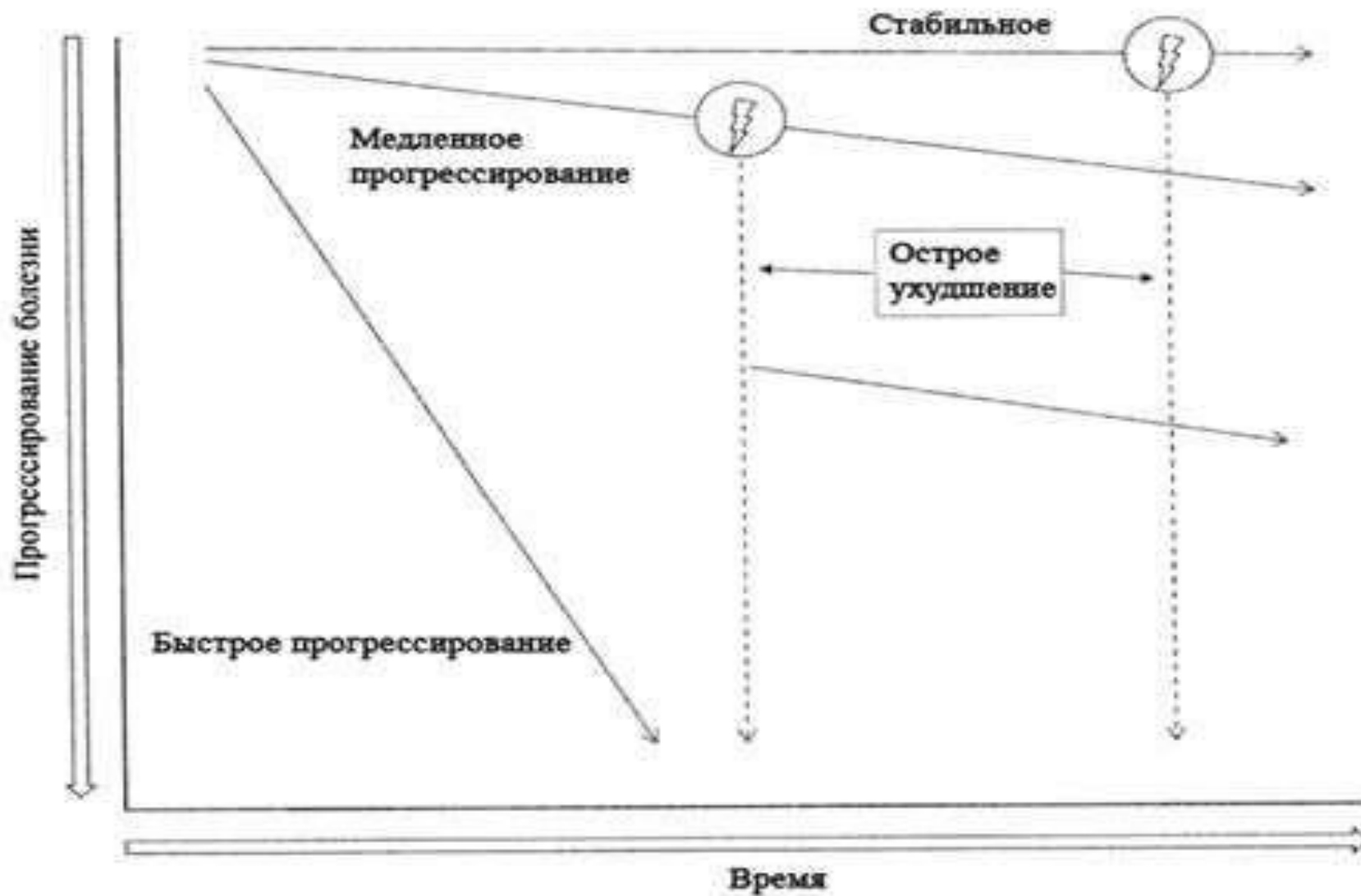
# Факторы усугубляющие течение ИЛФ

---

- ✓ Гастроэзофагеальный рефлюкс – возможный фактор риска ИЛФ
- ✓ Сахарный диабет – в последние годы рассматривается как независимый фактор риска ИЛФ
- ✓ Генетические факторы (мутация MUC5B, SPC, SPA, TERT/TERC и др.)

Вариант семейного легочного фиброза, составляющий около 5% от всей популяции больных ИЛФ, подтверждает значимость генетических факторов при ИЛФ на клиническом уровне.

# Варианты течения ИЛФ



# Коморбидные состояния

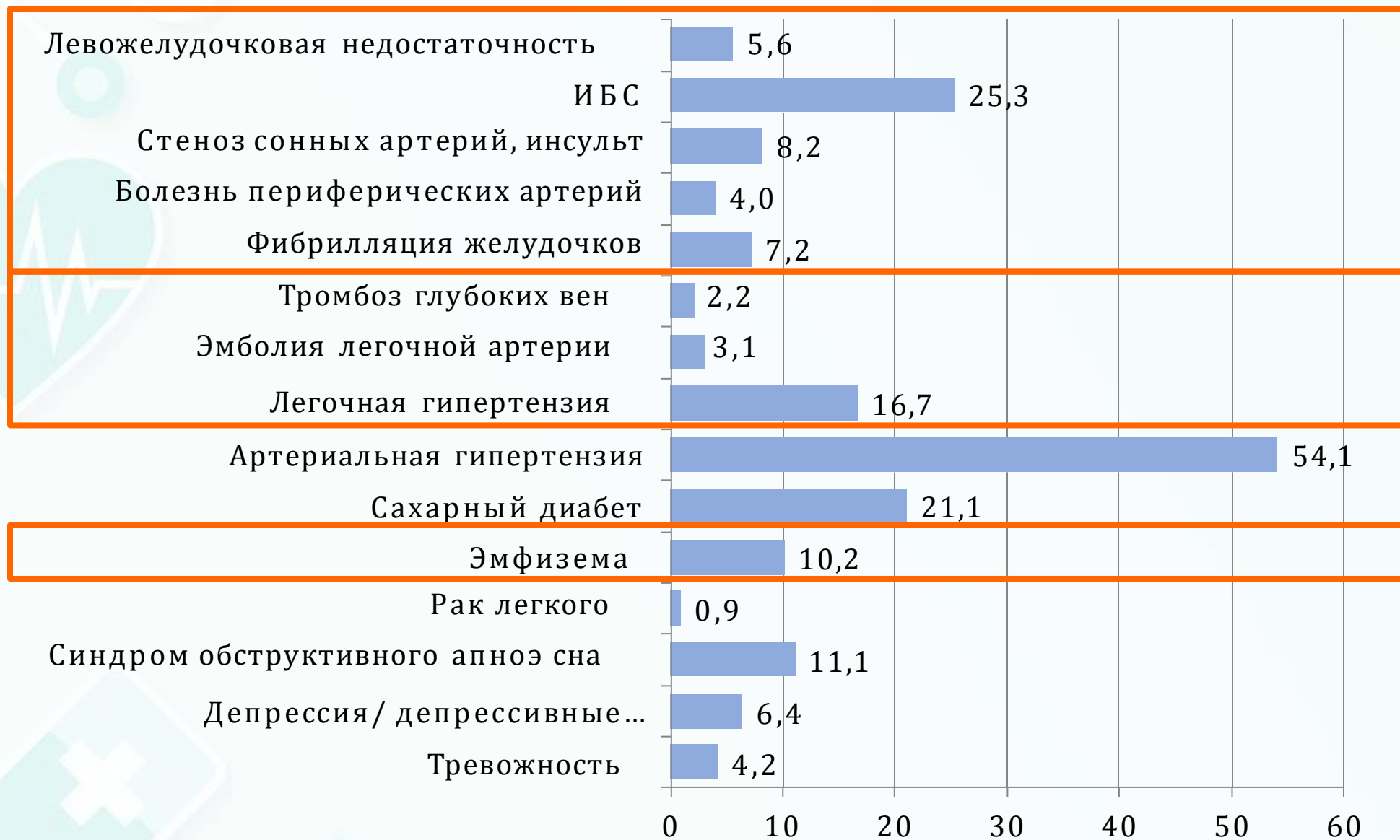
---

Основными могут быть несколько конкурирующих тяжелых заболеваний

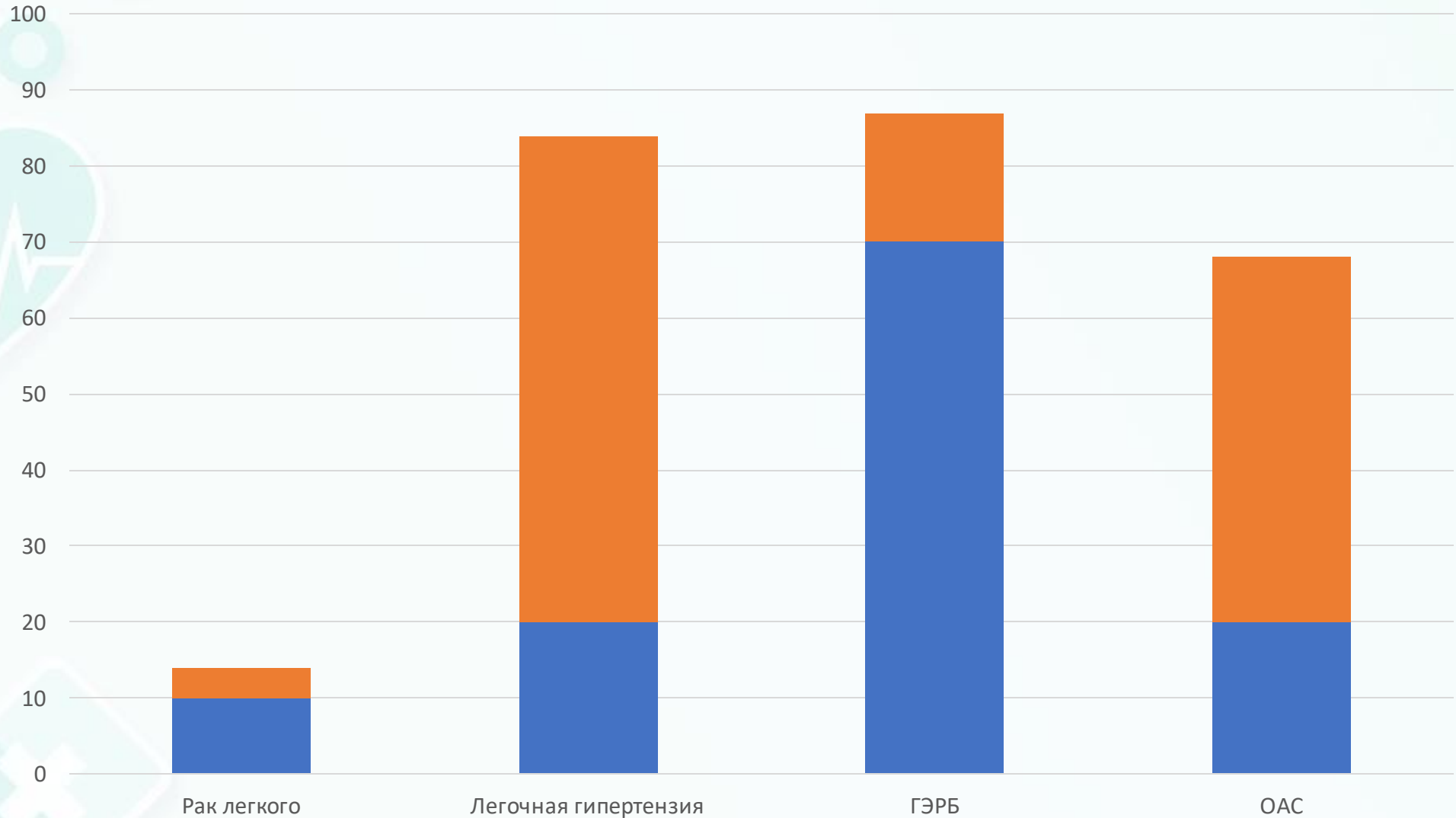
- Конкурирующие заболевания – это имеющиеся одновременно у больного нозологические формы, взаимно независимые по этиологии и патогенезу, но в равной мере отвечающие критериям основного заболевания
- Фоновое заболевание способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений

➤ Данное заболевание, также как и основное, требует безотлагательного лечения

# Коморбидные состояния при ИЛФ



# Факторы влияющие на исход ИЛФ

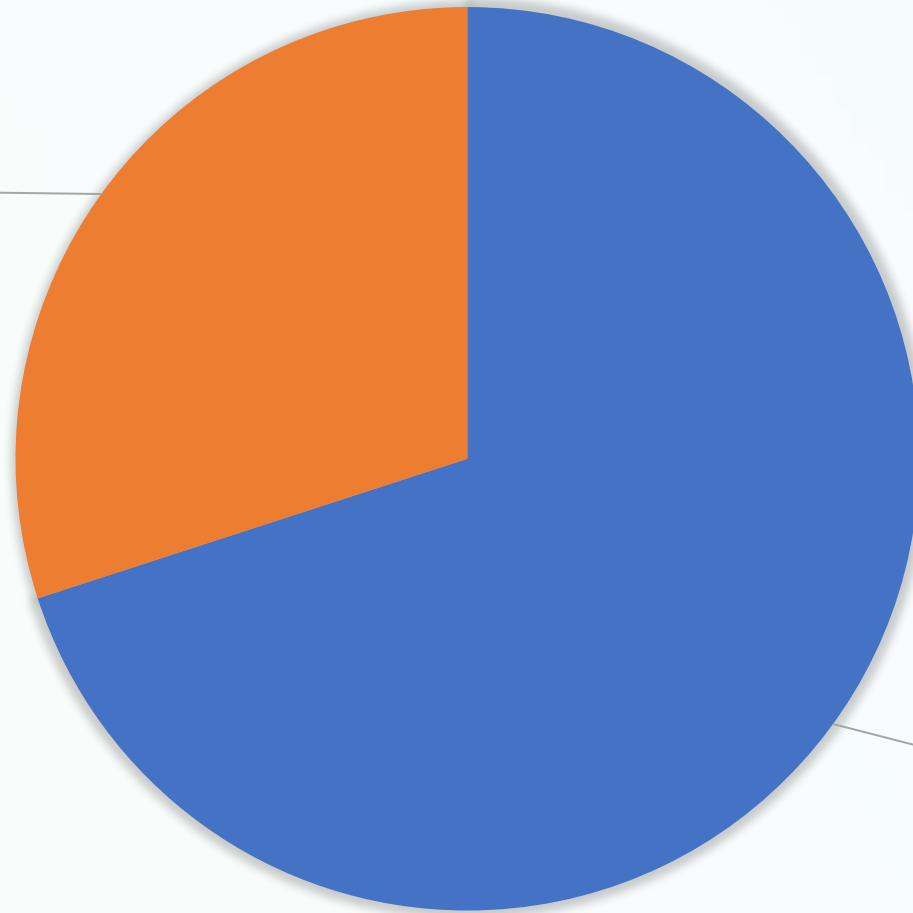




# Причины смерти пациентов с ИЛФ

---

Связанные с  
коморбидными  
состояниями  
30%



Связанные с ИЛФ  
70%

# Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ

Не назначать	Не рекомендуется	Возможно	Рекомендуется
Комбинация преднизолона, азатиоприна и НАС	ГКС	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатики		Пирфенидон
Амбризентан	Бозентан		
	Мацитентан		
	Циклоспорин А		
	Силденафил		
	НАС		

# Антифибротические препараты для лечения ИЛФ

---

## Пирфенидон

- Регистрация в РФ в
- 2017 г.
- Антифибротическое действие точный механизм не известен
- Капсулы, 267 мг., по 3 капс. 3 р/сут.
- НЯ: тошнота, сыпь, фотосенбилизация, диспепсия

## Нинтеданиб

- Регистрация в РФ в
- 2015 г.
- Ингибитор ТК, мишени: FGFR, PDGFR, VEGFR, FLT3
- Таблетки, 150 мг., по
- 1 табл. 2 р/сут.
- НЯ: диарея, тошнота

# Основные нежелательные явления (антифибротической терапии) в исследованиях CAPACITY и ASCEND

Patients, n (%)	72 недели		52 недели		Объединенная популяция	
	CAPACITY		ASCEND			
	Пирфенидон* (n = 345)	Плацебо (n = 347)	Пирфенидон* (n = 278)	Плацебо (n = 277)	Пирфенидон* (n = 623)	Плацебо (n = 624)
Тошнота	125 (36.2)	60 (17.3)	100 (36.0)	37 (13.4)	225 (36.1)	97 (15.5)
Диарея	99 (28.7)	67 (19.3)	62 (22.3)	60 (21.7)	161 (25.8)	127 (20.4)
Диспепсия	66 (19.1)	26 (7.5)	49 (17.6)	17 (6.1)	115 (18.5)	43 (6.9)
Рвота	47 (13.6)	15 (4.3)	36 (12.9)	24 (8.7)	83 (13.3)	39 (6.3)
Усталость	104 (30.1)	71 (20.5)	58 (20.9)	48 (17.3)	162 (26.0)	119 (19.1)
Высыпания	111 (32.2)	40 (11.5)	78 (28.1)	24 (8.7)	189 (30.3)	64 (10.3)
Фотосенсибилизация	42 (12.2)	6 (1.7)	16 (5.8)	1 (0.4)	58 (9.3)	7 (1.1)

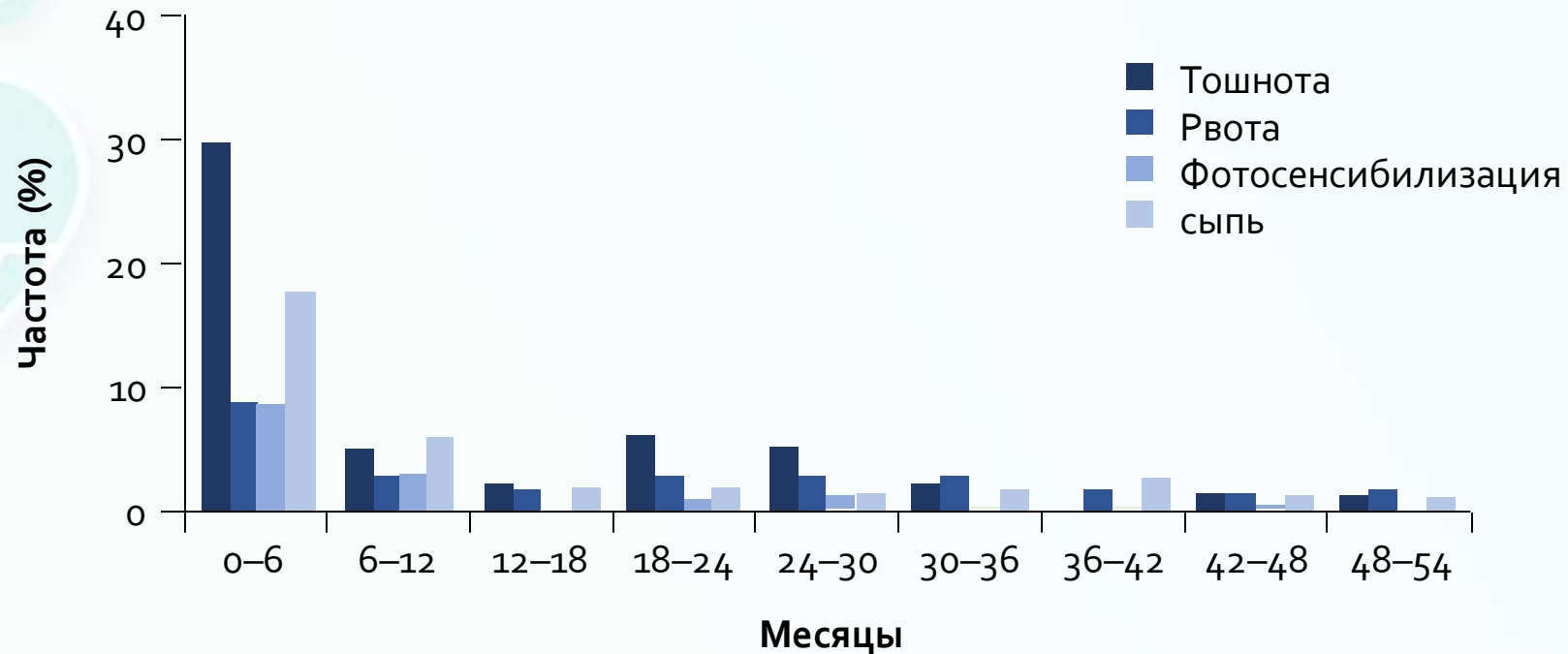
\*Пирфенидон 2403 мг/сут.

# Нежелательные явления из исследований CAPACITY и ASCEND, приводящие к прекращению лечения

Пациенты, n (%)	72 недели		52 недели		Объединенная популяция	
	CAPACITY		ASCEND			
	Пирфенидо n (n = 345)	Плацебо (n = 347)	Пирфенидо n (n = 278)	Плацебо (n = 277)	Пирфенидо * (n = 623)	Плацебо (n = 624)
Тошнота	5 (1.4)	0	2 (0.7)	0	7 (1.1)	0
Диарея	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.3)
Диспепсия	0	0	0	0	0	0
Рвота	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)
Фотосенсибилизация	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	4 (0.6)	1 (0.2)
Сыпь	5 (1.4)	0	3 (1.1)	0	8 (1.3)	0

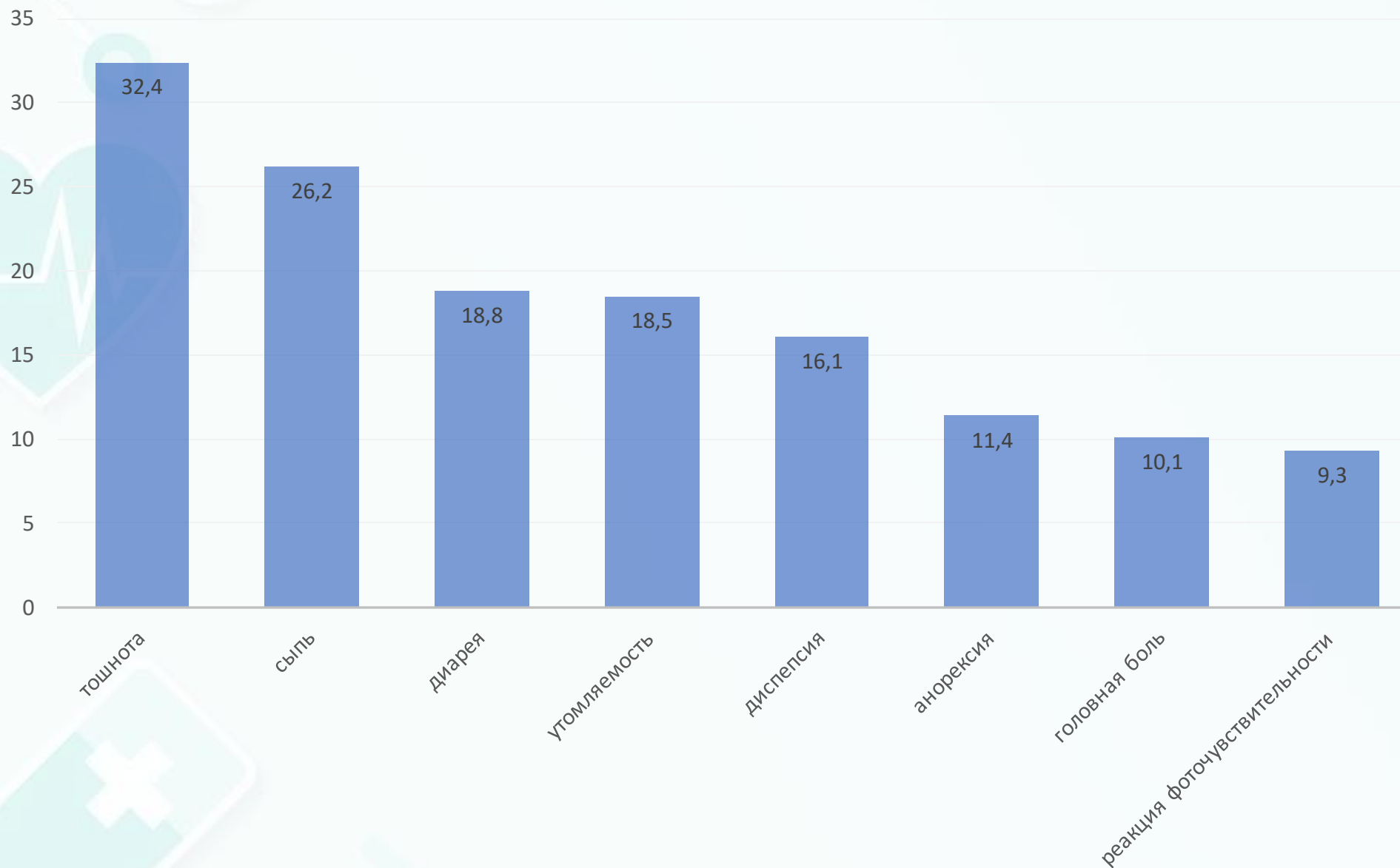
\*Пирфенидон 2403 мг/сут.

# Желудочно-кишечные и кожные нежелательные реакции возникают на ранних этапах лечения



**Анализ НЯ продемонстрировал, что частота возникновения явлений, значительно снижается через 6 месяцев терапии**

# Нежелательные реакции организма на ранних этапах лечения пирфенидоном



# Рекомендации по контролю нежелательных реакций

---



контроль

- В начале терапии в течение 14 дней доза препарата должна быть оттитрована до рекомендованной суточной дозы, равной 9 капсулам в день.
- Пациентам с возможностью развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ необходимо напомнить, что пирфенидон следует принимать во время еды.



коррекция

- В случае нежелательных реакций со стороны ЖКТ, дозу до 1-2 капсул в день, принимаемых 2-3 раза в день во время еды.
- В случае возникновения реакции фоточувствительности или сыпи, дозу уменьшить до 1 капсулы 3 раза в день во время еды.



# Рекомендации по контролю нежелательных реакций

---

Перерыв

- Если нежелательные явления сохраняются после коррекции дозы, рекомендована временная остановка терапии на 2 недели.

Возобновление

- При разрешении симптомов или при появлении толерантности к нежелательным явлениям - медленное возобновление терапии до рекомендуемой суточной дозы.

## Режим приема пирфенидона

**Дни 1-7**-1 капсула 3 раза в день

**Дни 8-14**-2 капсулы 3 раза в день

**День 15+**-3 капсулы 3 раза в день

---



# Клинический случай

# Клинический случай

---

## Жалобы:

- одышка смешанного характера при незначительной физической нагрузке и ходьбе (CAT-17, mMRS-3, Borg-3)
- периодический сухой кашель
- сухость во рту
- общая слабость

## Анамнез:

- В 2020 г. перенес Covid-19, лечился в инфекционном отделении. При проведении Ro-ОГК – пневмонии выявлено не было.
- В начале 2023 г. пациент стал отмечать прогрессивное нарастание одышки и был консультирован пульмонологом;
- Курит более 17 пачка/лет;
- С 2013 г. болен сахарным диабетом
- Состоит на диспансерном учете по поводу псориаза.

## Результаты первичного осмотра:

- Рост – 176 см, вес – 131,1 кг, ИМТ – 42,39 кг/м<sup>2</sup> (ожирение третьей степени – морбидное)
- Общее состояние – средней тяжести
- Сатурация в покое – 90-92%, ЧДД – 20 в минуту
- Перкуторно над легкими – легочный звук, укорочение в боковых отделах с обеих сторон.
- Аускультативно – дыхание везикулярное, звучная крепитация в конце выдоха в нижнебоковых отделах, больше справа
- Вспомогательная мускулатура не участвует в акте дыхания
- Границы сердца не изменены, при аускультации сердечные тоны приглушены, ритм правильный
- ЧСС – 85 уд/мин, АД – 180/100 мм.рт.ст.

## Анализ крови

### Общий анализ крови

- незначительный эритроцитоз –  $5,59 \times 10^{12}/л$
- повышение гемоглобина – 175 г/л
- повышение гематокрита – 53,4
- незначительный лейкоцитоз –  $10,8 \times 10^9/л$

### Биохимические показатели:

РФ-6,8. Скрининг-ANA (antinuclear antibodies) иммунофлюоресценция (РНИФ на клеточной линии HEp-2) – в реакции иммунофлюоресценции свечение не наблюдается (АС-0\*), что свидетельствует об отсутствии антиядерных аутоантител.

Глюкоза крови – 13,35 ммоль/л



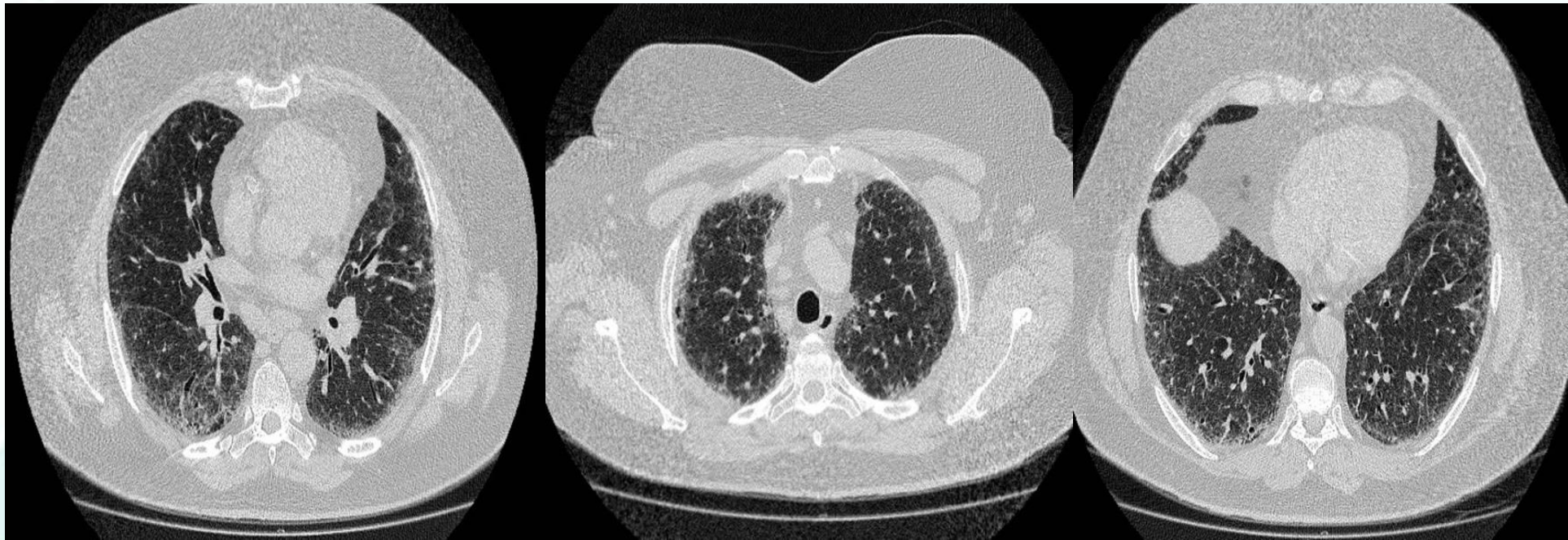
# Клинический случай

## КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ

Показатель	Результат	Единицы	Референсные значения
pH	7,44		(7,37 – 7,43)
pCO <sub>2</sub>	40	мм рт.ст.	36 – 44
pO <sub>2</sub>	54	мм рт.ст.	74 – 108
SBC	27	ммоль/л	18 – 23
%S <sub>O</sub> 2	89	%	(95 – 96)
clO <sub>2</sub>	22	мг/дл	(15 – 20)
A-aD <sub>O</sub> 2	48	мм рт.ст.	(19 – 40)

## Инструментальные методы исследования: КТ органов грудной клетки

- Диффузное интерстициальное поражение обоих легких, с фиброзом
- Формирование тракционных бронхоэктазов
- Кистозно-буллезная перестройка легочной ткани субплевральных отделов верхних долей («сотное легкое»)



# Клинический случай

## Бодиплетизмография

Значительные нарушения  
вентиляционной способности  
легких по рестриктивному  
типу.

Общая емкость лёгких – 74,7 %

	Pred	Act1	%Act1/Pred
R eff..... [kPa*s/l]	0.30	0.19	61.9
R IN..... [kPa*s/l]		0.25	
R EX..... [kPa*s/l]		0.25	
R tot..... [kPa*s/l]	0.30	0.25	82.2
TLC..... [l]	7.30	5.46	74.7
VC MAX..... [l]	4.71	3.23	68.7
ERV..... [l]	1.24	0.44	35.4
RV..... [l]	2.40	2.23	92.6
ITGV..... [l]	3.64	2.66	73.1
RV % TLC..... [%]	36.58	40.77	111.4
<hr/>			
FVC..... [l]	4.52	2.80	61.9
FEV 1..... [l]	3.57	2.48	69.6
FEV 1 % FVC..... [%]		88.71	
FEV 1 % VC MAX..... [%]	76.77	76.77	100.0
FEF 25..... [l/s]	7.68	6.21	81.0
FEF 50..... [l/s]	4.67	3.15	67.5
FEF 75..... [l/s]	1.85	0.57	30.8
PEF..... [l/s]	8.71	6.30	72.4
MMEF 75/25..... [l/s]	3.70	2.16	58.4
BF..... [1/min]	20.00	20.69	103.4
VT..... [l]	0.58	0.88	152.6
<hr/>			
FVC IN..... [l]	4.71	3.23	68.7



## Ультразвуковое исследование сердца

Исследование затруднено – большая глубина локации. Уплотнение стенок аорты, участок фиброза на некоронарной аортальной створке. Небольшая (вероятно, склеротическая) митральная недостаточность. Тенденция к увеличению левого предсердия. Полости желудочков сердца не расширены. Миокард не утолщен. Признаки кардиосклероза в толще МЖП. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Сократимость миокарда удовлетворительная. Перикард выпота не содержит. Давление в легочной артерии 27мм.рт.ст. По передне-верхушечной поверхности сердца жировая ткань 1.0 см.

## Ультразвуковое исследование ОБП

Диффузные изменения печени. Нормальная картина селезенки. Левая почка без патологических образований. Правая почка без патологических образований.

# Клинический случай

## Сомнологическое исследование

Опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний

Риск нарушений дыхания во сне (АпИ (Индекс апноэ/гипопноэ))



Риск фрагментированного сна (прерывания сна пробуждениями) (ААИ)



АпИ (индекс апноэ/гипопноэ) – 44,2/ч  
Самое продолжительное апноэ – 72 с.  
Индекс десатурации – 47,0 / ч.  
Минимальная сатурация – 51 %  
Средняя сатурация – 85 %

Заключение сомнолога:

Синдром обструктивного апноэ сна тяжёлой степени  
(ИАГ44 соб/час)

РЕКОМЕНДОВАНО:

1. ПО АБСОЛЮТНЫМ ПОКАЗАНИЯМ СИПАП-терапия ВО ВРЕМЯ КАЖДОГО СНА!
2. Снижение массы тела.

# Клинический случай

## Консультация эндокринолога

DS: Сахарный диабет тип 2 (целевой уровень гликозилированного гемоглобина  $< 7,5\%$ , гликемии натощак  $< 7,5\text{ммоль/л}$ , через 2ч. после еды  $< 10\text{ммоль/л}$ ). Ожирение 3ст., морбидное, алиментарно-конституциональное, стабильная стадия. Рек-но: стол без сахара, глимепирид 4мг. 1таб. утром, метформин 1000мг. 2р/д после еды, ингибитор ДПП-4 (янувия 100мг. или аналоги) 1таб. на ночь, через 2-3 дня от начала приема контроль гликемии 3р/д.



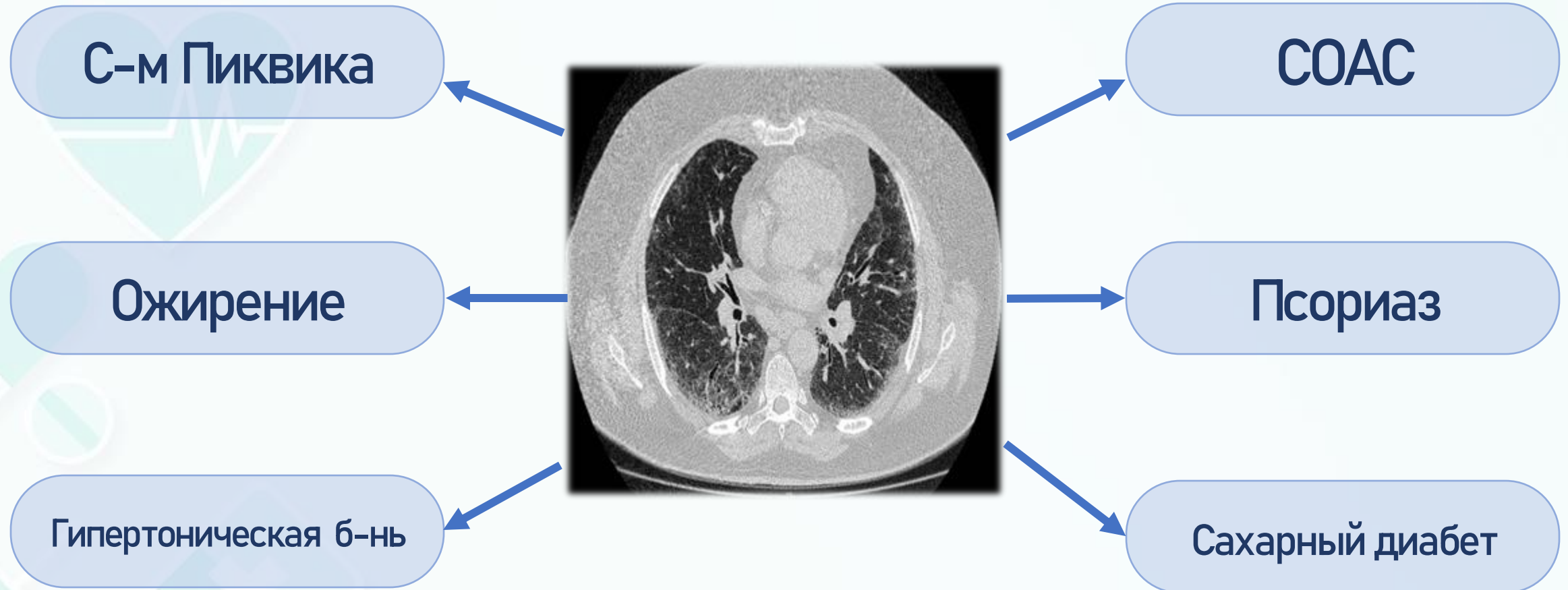
# Клинический случай



Заключение дерматолога:  
Псориаз, бляшечный, со  
склонность к эритродермии,  
псориатической ониходистрофии,  
псориатический полиартрит на  
фоне идиопатического легочного  
фиброза.

# Клинический случай

## Полиморбидность поражения у пациента с ИЛФ



# Современные подходы к ведению больного

---

Междисциплинарное сотрудничество

```
graph TD; A[Междисциплинарное сотрудничество] --> B[Пульмонолог]; A --> C[Сомнолог]; A --> D[Дерматолог]; A --> E[Эндокринолог]; B <--> F(Коррекция лечения); C <--> F; D <--> F; E <--> F;
```

Пульмонолог

Сомнолог

Дерматолог

Эндокринолог

Коррекция лечения

# Клинический случай

---

## Окончательный диагноз

Идиопатический легочный фиброз, прогрессирующее течение.  
Дыхательная недостаточность II степени. Синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение 3 степени, морбидное, алиментарно-конституциональное, стабильная стадия. Псориаз, бляшечный, со склонностью к эритродермии, псориатической ониходистрофии, псориатический полиартрит на фоне идиопатического легочного фиброза

## Лечение

### Медикаментозное лечение:

- Антифибротическая терапия (пирфенидон по схеме)
- Небулайзерная терапия: беродуал, пульмикорт
- гипогликемическая терапия
- обработка пораженных участков кожи

### Немедикаментозное лечение:

- СИПАП-терапия





# Клинический случай

Фармакотерапевтическая группа	Иммунодепрессивное средство
Наименование	ПИРФАСПЕК, 267 мг., твердые желатиновые капсулы, 270 шт. в уп.
Срок годности	2 года
РУ	ЛП-007859-040222
Показания к применению	Идиопатический Легочный Фиброз (ИЛФ) у взрослых
Способ применения	3 капсулы (801 мг) 3 раза в день (2 403 мг/сутки)
Годовой курс лечения в уп.	Капсулы по схеме: 1-7 день - 1 кап. 3 раза в день; 7-14 день - 2 кап. 3 раза в день; с 15 дня - 3 кап. 3 раза в день.

ПИРФАСПЕК  
(ООО "Аспектус фарма")  
(МНН Пирфенидон)





1. Ранняя диагностика и своевременное назначение антифибротических препаратов (АФП) позволяют увеличить качество и продолжительность жизни пациентов с ИЛФ.
2. Диагноз ИЛФ стоит считать абсолютным показанием для назначения АФП.
3. Целью назначения АФП при ИЛФ является замедление прогрессирования заболевания.
4. Наличие коморбидной патологии не должно являться противопоказанием для назначения АФП (для коррекции лечения целесообразно междисциплинарное взаимодействие)



**Спасибо за внимание!**