

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНОЙ ФИБРОЗ С ЭМФИЗЕМОЙ

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

Момот Н.В. - д.мед.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

Соловьева Е.М. – зав. отделом компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

Сычева Д.Р. – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ

Бедак А.С.- ординатор кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ



СОЧЕТАНИЕ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА И ЭМФИЗЕМЫ (СЛФЭ)



Сочетание легочного фиброза и эмфиземы (СЛФЭ) на протяжении многих лет остается предметом спора – является ли это состояние отдельным заболеванием или просто коморбидностью фиброза и эмфиземы.



Впервые СЛФЭ у пациента было описано на аутопсийном материале O. Auerbach et al. в 1974 г.



В 1990 г. J. Wiggins et al. опубликовали серию случаев выявления фиброза и эмфиземы при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки

1. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. Chest 1974 Jan; 65(1):29-35
2. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. Respiratory Medicine 1990 Sep;84(5):365-9

Сочетание легочного фиброза и эмфиземы на протяжении многих лет остается предметом спора – является ли это состояние отдельным заболеванием или просто коморбидностью фиброза и эмфиземы.



В 2022 году опубликовано официальное заявление Американского торакального общества (AST), Европейского респираторного общества (ERS), Японского респираторного общества (JRS) и Латиноамериканской ассоциацией врачей (ALAT). Специально была создана рабочая группа, целью которой было пересмотр терминологии, определение характеристик патофизиологии СЛФЭ а также изучение вопроса является ли СЛФЭ синдромом или самостоятельной нозологией. В состав рабочей группы входило 19 пульмонологов, 5 радиологов, 3 морфолога, 2 методиста и 2 представителя пациентов.

1. Vincent Cottin, Moises Selman, Yoshikazu Inoue, Alyson W. Wong, Tamera J. Corte, Kevin R. Flaherty, MeiLan K. Han, Joseph Jacob, Kerri A. Johannson, Masanori Kitaichi, Joyce S. Lee, Alvar Agusti, Katerina M. Antoniou, Pauline Bianchi, Senior Vice President, Fabian Caro, Matias Florenzano, Liam Galvin, Tae Iwasawa, Fernando J. Martinez, Rebecca L. Morgan, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Mariaelena Occhipinti, Venerino Poletti, Margaret L. Salisbury, Don D. Sin, Nicola Sverzellati, Thomy Tonia, Claudia Valenzuela, Christopher J. Ryerson, and Athol U. Wells. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An official research statement from American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Am J Respir Crit Care Med. 2022 Aug 15; 206(4): e7-e41.

СОЧЕТАНИЕ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА И ЭМФИЗЕМЫ (СЛФЭ)

Распространенность эмфиземы составляет примерно 21,5 случая на 1000 человек в общей популяции, в то время как ИЛФ встречается намного реже – 14,0–42,7 случая на 100 000 населения



Сочетание легочного фиброза и эмфиземы выявляется у 8,0–51,0% пациентов с ИЛФ, в то же время легочный фиброз обнаруживается у 4,4–8,0% пациентов с эмфиземой



В 2012 г. СЛФЭ было описано в рамках поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани, чаще всего подобные изменения регистрировались у курильщиков и бывших курильщиков, страдающих ревматоидным артритом и системной склеродермией

ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ

- Пациенты с СЛФЭ имеют ограниченную способность к физической нагрузке, серьезные нарушения диффузионной способности легких по монооксиду углерода и коэффициент переноса окиси углерода, что контрастирует с относительно сохраненными скоростью воздушного потока и объемом легких. Соотношение FVC/DLCO увеличено у большинства пациентов
- По сравнению с изолированным ИЛФ у пациентов с СЛФЭ больше объем легких (FVC и TLC), в целом сопоставимый FEV1, выше остаточный объем (RV), ниже DLCO, ниже KCO и ниже PaO2 даже с учетом степени фиброза. Среднее соотношение FEV1/FVC обычно нормальное или слегка снижено, может повышаться по мере прогрессирования фиброза, но обычно ниже, чем при изолированном ИЛФ, где оно, зачастую, повышено.

ПРЕДИКТОРЫ СМЕРТНОСТИ

пожилой возраст

Осложнения (ЛГ,
рак легкого,
обострения ИЛФ)

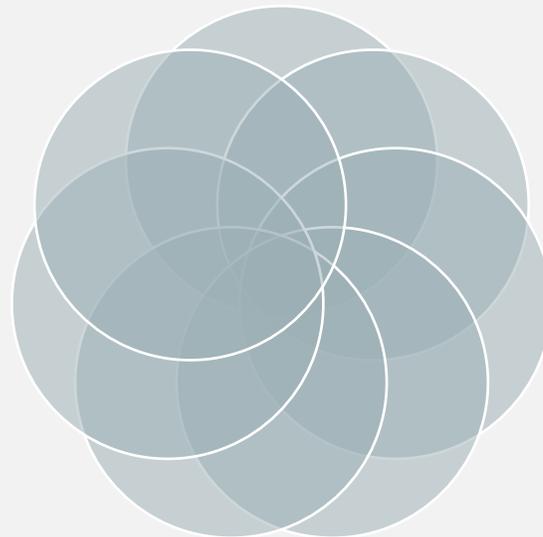
отрицательные
антинуклеарные
антитела

насыщение
кислородом
<90%

прогнозируемый
более низкий
уровень DLCO

снижение ОФВ₁ на
≥10% за 12 месяцев

ФЖЕЛ <50%



Генетическая предрасположенность

Генетическая предрасположенность в сочетании с факторами риска, включая курение, или воздействие других загрязняющих веществ, может предрасполагать людей к развитию как фиброза, так и эмфиземы 2-го типа, которые связаны со старением организма.

Генетическая предрасположенность к СЛФЭ изучена недостаточно хорошо, и лишь в некоторых случаях сообщалось о мутациях в генах, связанных с сурфактантом. Более короткие теломеры связаны как с хронической обструктивной болезнью легких, так и с ИЛФ и, таким образом, вероятно связаны с СЛФЭ. Однако. Это требует дальнейшего изучения. В случае подтверждения СЛФЭ будет представлять собой модель, вызванного курением заболевания лёгких, связанного с теломерами. Эпигенетические изменения также могут быть важны.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ И ЭМФИЗЕМОЙ:

Общие меры	<p>Отказ от курения</p> <p>Легочная реабилитация</p> <p>Вакцинация против гриппа, пневмококка и COVID-19</p> <p>Дополнительная кислородотерапия в соответствии с рекомендациями</p> <p>Рассмотреть возможность трансплантации легких</p>
Легочный фиброз	<p>Отсутствие доказательств, специфичных для СЛФЭ</p> <p>Индивидуальное ведение и решение о фармакологическом лечении (например, антифибротические препараты, иммунодепрессанты) должны обсуждаться многопрофильной командой в зависимости от типа ИЛФ, относительного преобладания фиброза над эмфиземой и прогрессирования заболевания.</p> <p>Рассмотрите возможность применения антифибротических препаратов при первом назначении пациентам с ИЛФ и с СЛФЭ и при других формах легочного фиброза с СЛФЭ, прогрессирующих, несмотря на лечение</p>
Эмфизема легких	<p>Отсутствие доказательств, специфичных для СЛФЭ</p> <p>Рекомендуется использовать ингаляционные бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды по показаниям при ХОБЛ</p>
Осложнения и сопутствующие заболевания	<p>Отсутствие доказательств, связанных с лечением ЛГ, специфичных для СЛФЭ</p> <p>Лечение сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых и рака легких</p>

1. Vincent Cottin et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An official research statement from American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Am J Respir Crit Care Med. 2022 Aug 15; 206(4): e7-e41.

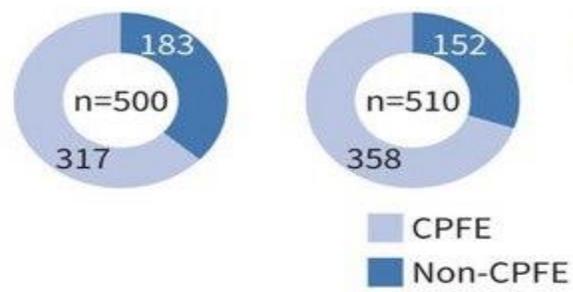
**ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ СОЧЕТАННОГО ЛЕГОЧНОГО
ФИБРОЗА И ЭМФИЗЕМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ
ПАЦИЕНТОВ**

	Частота, %
Идиопатический легочный фиброз	8-67
Идиопатическая интерстициальная пневмония	26-54
Рак легких на фоне идиопатической интерстициальной пневмонии или идиопатического фиброза легких	55-58
Ревматоидный артрит – интерстициальное заболевание легких	8-58
Системная склеродермия – интерстициальное заболевание легких	5-12
Рак легких	3-10
Скрининговое обследование для исключения рака легких	0,04
Группа, проходящая компьютерную томографию грудной клетки	3-7

Mortality surrogates in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

Cohort

Emphysema and fibrosis extents scored visually in two independent IPF cohorts

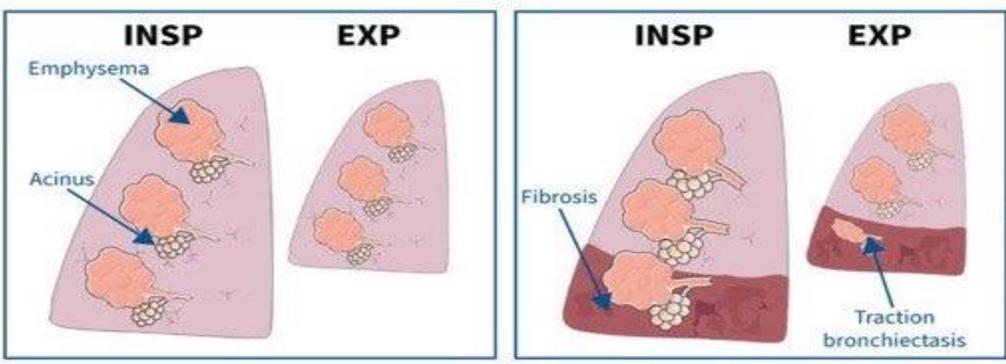
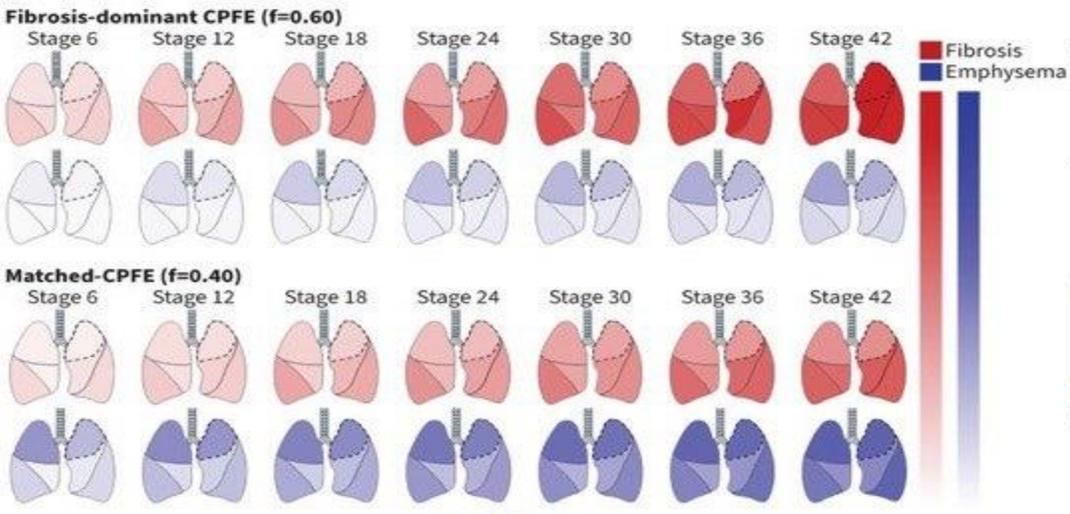


Statistical analysis

- 1st subtyping method used 10% emphysema extent
- 2nd subtyping method used machine learning algorithm SuStaln to identify unique progression trajectories. SuStaln identified:
 - fibrosis-dominant CPFE
 - matched-CPFE: fibrosis and emphysema worsening together
- Associations between 1-year relative FVC and D_{LCO} decline and mortality compared in non-CPFE and CPFE subtypes using multivariable Cox regression analysis

Results

CPFE subtypes and subtype disease progression modelled using SuStaln



- CPFE with $\geq 10\%$ emphysema or matched-CPFE: 1-year D_{LCO} decline predicts mortality better than FVC decline
- SuStaln identified matched-CPFE patients where FVC decline did not associate strongly with mortality
- In non-CPFE IPF patients, 1-year FVC decline $\geq 5\%$ and $\geq 10\%$ showed strong mortality associations

Why FVC decline might be unreliable in the presence of extensive emphysema

- In areas of emphysema, thickened airways collapse on expiration: prevents deflation of emphysematous lung
- Fibrosis distracts airways = traction bronchiectasis
- When fibrosis encroaches on emphysema, stiff distracted airways deflate emphysematous lung on expiration
- Airspace deflation increases FVC
- Impact on FVC change is stochastic: depends on relative location of fibrosis + emphysema in individual
- D_{LCO} decline may not have an equivalent stochastic effect

Conclusion: to assess disease progression in IPF: consider D_{LCO} decline if $\geq 10\%$ emphysema; and $\geq 5\%$ 1-year relative FVC decline in non-CPFE patients

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные и радиологические особенности СЛФЭ на примере ретроспективного анализа медицинской документации 66 больных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), которым проводилась биопсия легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

(ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ 2010-2024ГГ)



Всем обследованным проводилась бодиплетизмография на спирометрической системе «MasterScreen Body Erich Jaeger»



компьютерная томография выполнялась на мультисрезовом спиральном компьютерном томографе «Simens»



диффузионная способность определялась с помощью модуля спирометрической системы «VIASIS Healthcare GmbH» была проведена 10 больным

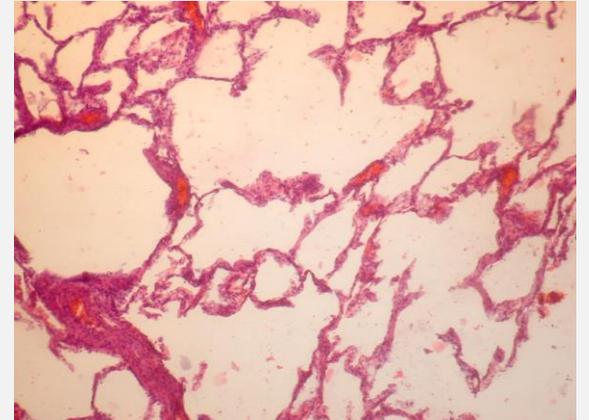
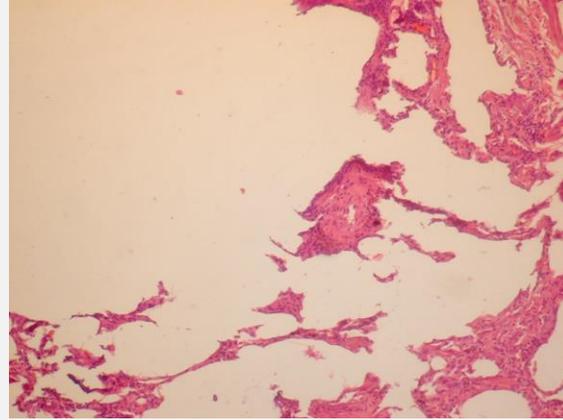
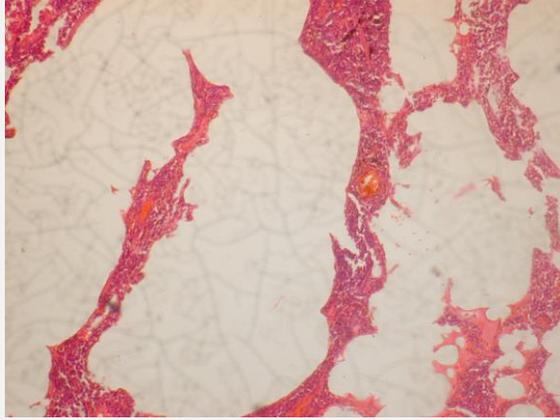
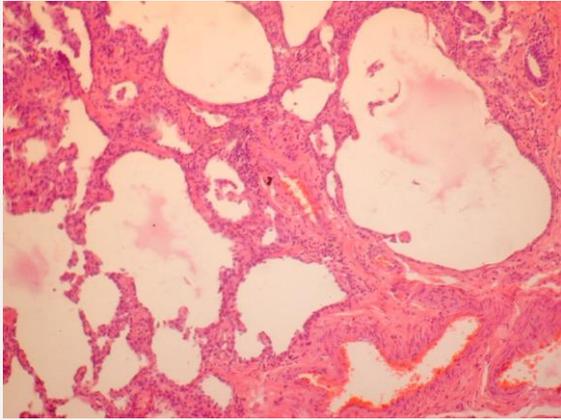


с целью дифференциальной диагностики 60-ти пациентам проводилась биопсия легкого

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ



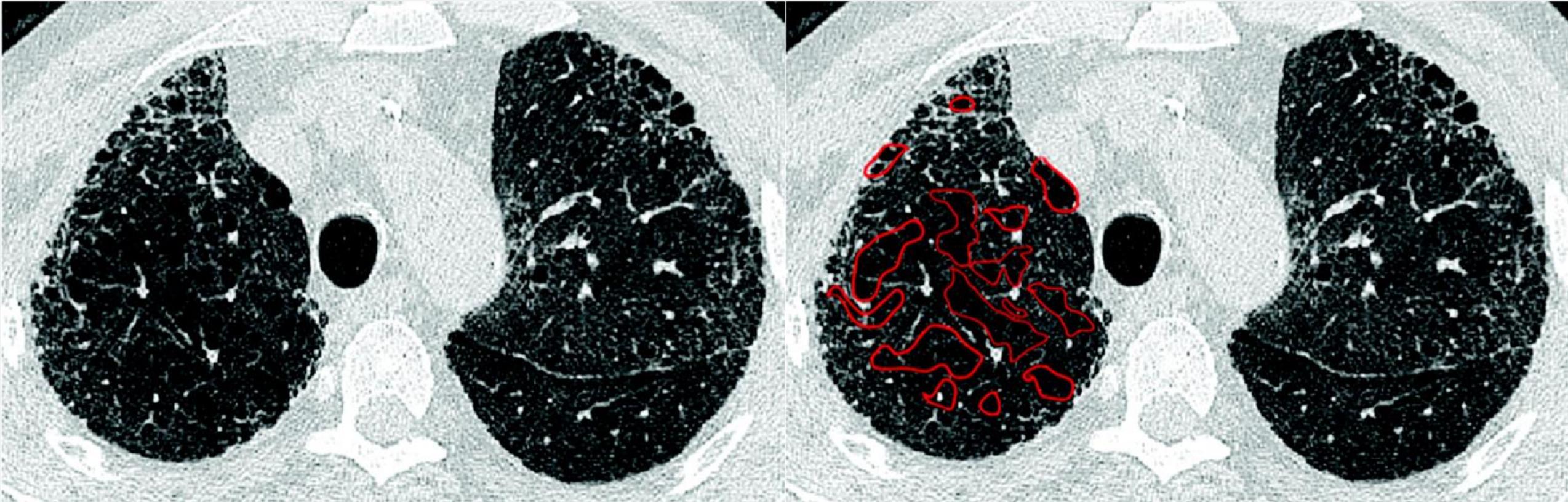
РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Морфология эмфиземы: истончение, разрыв, деформация межальвеолярных перегородок, фрагментация перегородок, удлинение, слияние альвеолярных ходов, эксцентрическое расширение просветов альвеол, булавовидное утолщение замыкательных пластинок альвеол (все эти признаки есть на фото). Макро-увеличено, воздушное, при надавливании на легочную ткань остаётся вмятина от пальца (снижается эластичность легочной ткани), положительный симптом крепитации или «хруста снега» при пальпации.

Основные гистологические критерии идиопатического легочного фиброза: интерстициальный пневмофиброз, фрагментация эластических волокон с отеком стромы, метаплазией плоских альвеолоцитов в кубический эпителий, множественные воспалительные клеточные инфильтраты в межальвеолярных перегородках, представленные лимфоцитами, макрофагами, гистиоцитами, мелкокистозное перерождение легочной ткани, ангиофиброз (все эти признаки есть на фото). Макро-«состовое» лёгкое, увеличено значительно, плотной консистенции.

КТ ДИАГНОСТИКА СЛФЭ



Визуальная
оценка
эмфиземы.

Аксиальный разрез верхних долей у
пациента с идиопатическим фиброзом
легких и эмфиземой (вверху).

Эмфизема распределена
неравномерно по долям, что
затрудняет визуальную
количественную оценку.



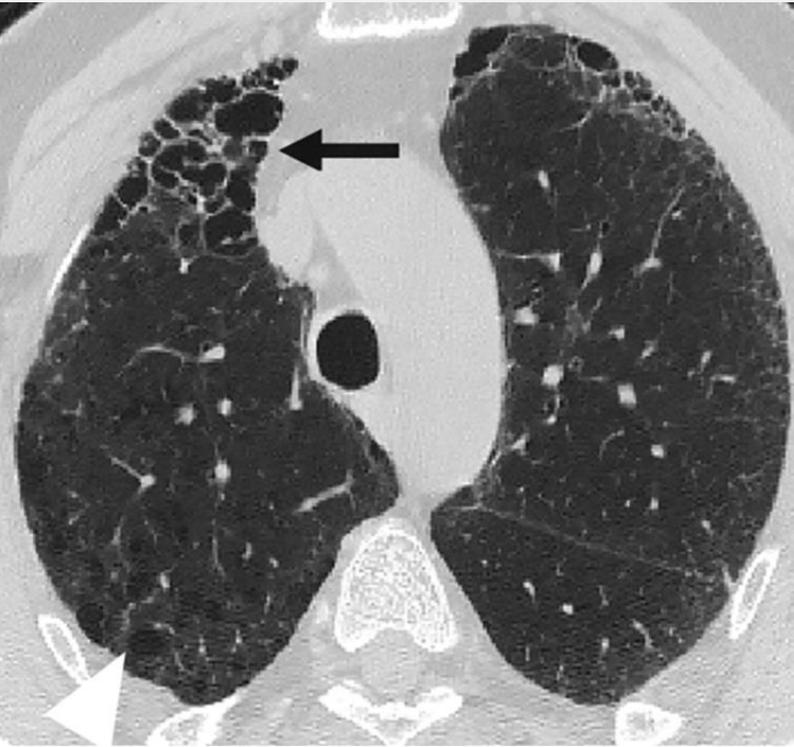
ВРКТ 65-летнего мужчины с ИЛФ, проявляющимся диффузной эмфиземой в зонах легких и преимущественным фиброзом нижних отделов.



Эмфизема правой верхней доли представляет собой комбинацию смешанной (черная стрелка) и изолированной эмфиземы (белая стрелка).



Смешанная эмфизема видна в средних зонах, в то время как в нижних зонах наблюдается смесь смешанной и изолированной парасептальной и центрилобулярной эмфиземы.



ДАННЫЕ БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ

У более чем 70% больных с наличием легочного фиброза и эмфиземы нарушений функции дыхания выявлено не было.

Близкие к норме легочные объемы были связаны с взаимным нивелированием двух разнонаправленных патологических состояний: гиперинфляции вследствие эмфиземы и рестрикции в результате легочного фиброза.

16-ти больным проводилась определение диффузионной способности легких, DLCO в среднем составил $61,4 \pm 5,1\%$, что было достоверно ниже нормальных показателей.

По сравнению с изолированным ИЛФ пациенты с СЛФЭ имеют более высокие объемы легких (FVC и TLC), как правило, сопоставимые с FEV1, более высокий остаточный объем

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1



✓ Больной Г. 69 лет

✓ Курит более 30 пачко-лет

✓ На КТ ОГК изменения по типу интерстициальной пневмонии в 2019г.

✓ При проведении спирометрии и бодиплетизмографии нарушения дыхания выявлено не было

✓ В анамнезе перенесенная COVID-19 коронавирусная пневмония в 2020г.

✓ В 2021г. на контрольной КТ отрицательная динамика

✓ После консультации пульмонолога поставлен диагноз: Идиопатический легочной фиброз, назначена антифибротическая терапия

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С 2022 года по настоящее время больной получает пирфенидон в дозировке 9 капсул в сутки.

В течение 2-х последних лет больной наблюдался в пульмонологической клинике Pafos General Hospital Department of Pulmonary Medicine, где проходил все необходимые исследования

Жалобы:

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

Результаты первичного осмотра

- Рост – 182 см, вес – 108 кг, ИМТ – 32,6 кг/м²
- Общее состояние – средней тяжести
- Сатурация в покое – 92-93%,
- 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 – 150/90 мм.рт.ст.

Анализ крови

Общий анализ крови

- Эр - 4,9
- Нб - 150 г/л
- ЦП - 1,03
- Л - $5,1 \times 10^9$ /л

Биохимические показатели:

РФ-6,8. Скрининг-ANA (антиядерные антитела)

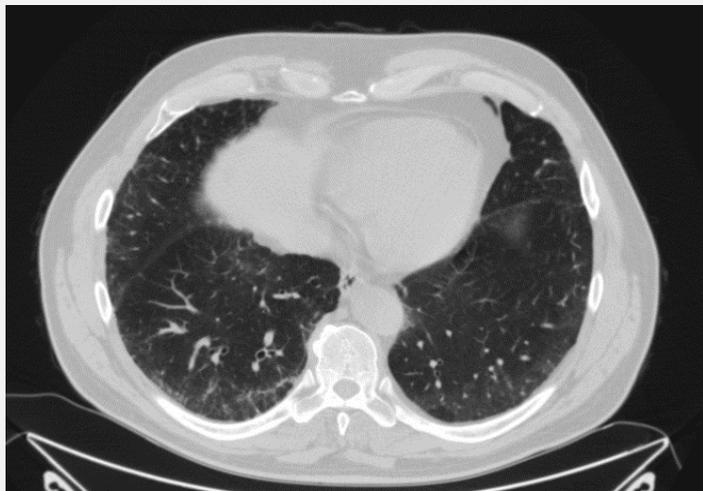
иммунофлуоресценция (РНИФ на клеточной линии HEp-2) - в реакции иммунофлуоресценции свечение не наблюдается (АС-0*), что свидетельствует об отсутствии антиядерных аутоантител.

Глюкоза крови - 6,8 ммоль/л

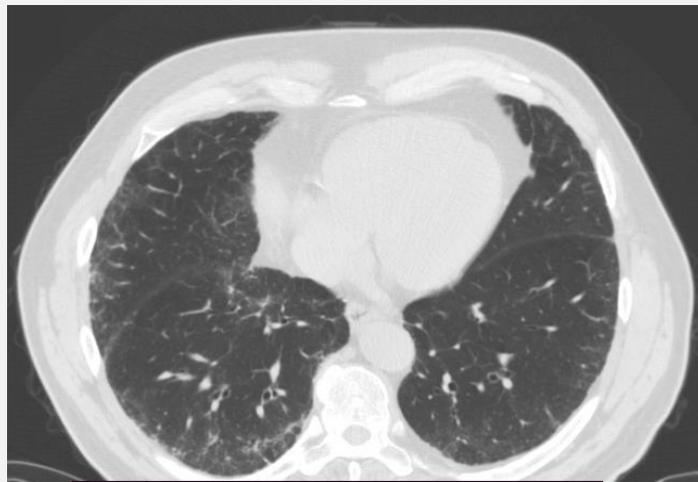
КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ

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

КТ органов грудной клетки в динамике



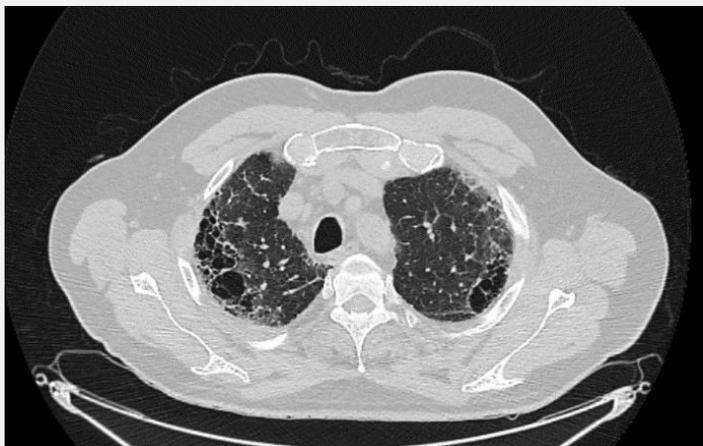
2019г.



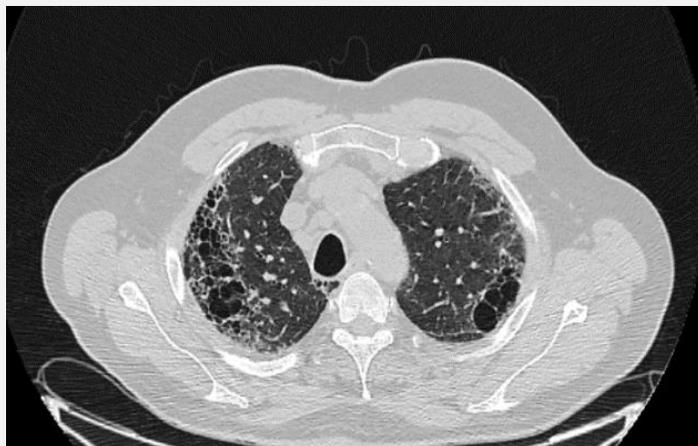
2020г.



2021г.



2022г.



2023г.



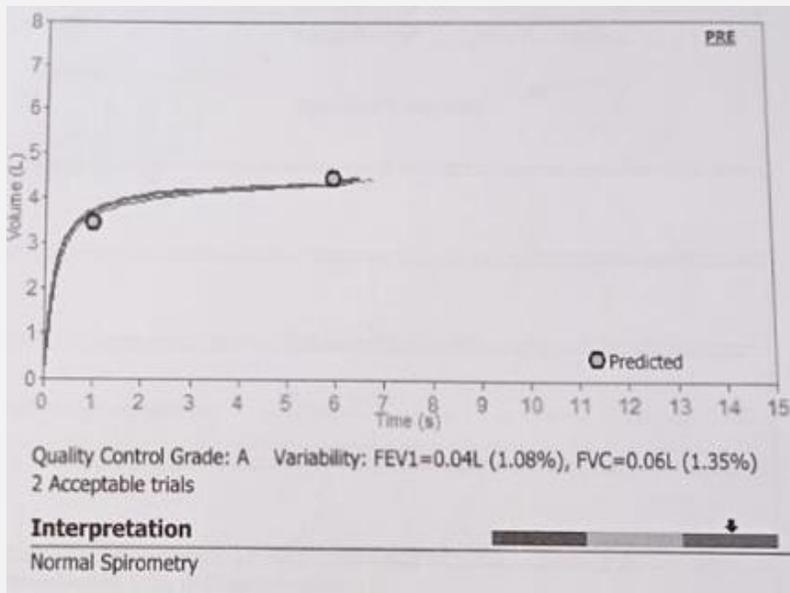
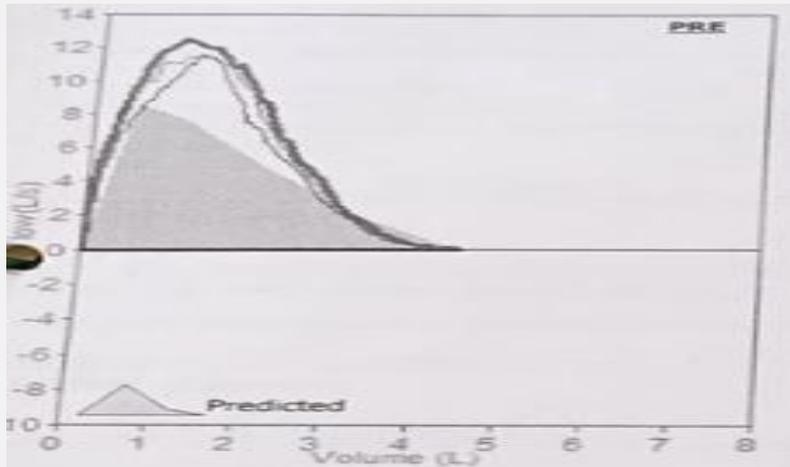
2024г.

КТ органов грудной клетки на данный момент



Бодиплетизмография

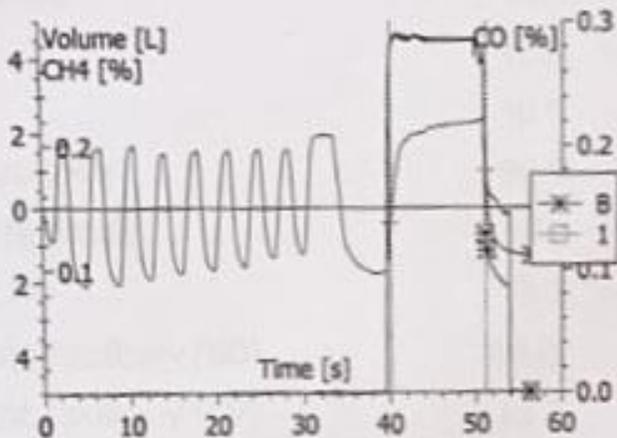
(22.06.2022г.)



		Pred	Best	% (B/P)
R eff	[kPa*s/L]	0.30	0.07	22.4
R IN	[kPa*s/L]		0.09	
R EX	[kPa*s/L]		0.12	
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.09	30.1
TLC	[L]	7.46	6.46	86.6
VC MAX	[L]	4.52	4.85	107.4
ERV	[L]	1.12	1.79	160.5
RV	[L]	2.67	1.61	60.3
IGTV	[L]	3.79	3.41	89.8
RV % TLC	[%]	40.87	24.92	61.0
FVC	[L]	4.35	4.56	104.9
FEV I	[L]	3.34	3.94	118.2
FEV I % FVC	[%]		86.43	
Fev I % VC MAX	[%]	74.79	81.23	108.6
FEF 25	[L/s]	7.47	13.87	185.7
FEF 50	[L/s]	4.41	5.81	131.7
FEF 75	[L/s]	1.62	1.17	72.4
PEF	[L/s]	8.36	13.91	166.4
MFEF 75/25	[L/s]	3.26	4.51	138.2
BF	[L/min]	20.00	22.69	113.5
VT	[L]	0.77	1.12	144.8
FVC IN	[L]	4.52	4.85	107.4

Диффузионная способность легких

(07.11.2023)



		Pred	Best	%(Best/Pred)
TLC-SB	[L]	6.29	6.54	104.1
RV-SB	[L]	2.40	2.44	101.8
FRC-SB	[L]	3.17	2.82	89.2
VIN	[L]	3.62	4.10	113.4
ERV	[L]	0.77	0.38	49.9
RV%TLC-SB	[%]	42.08	37.33	88.7
VA	[L]	6.14	6.32	103.0
DLCO/VA	[mmol/min/kPa/L]	1.41	0.75	52.8
DLCO SB	[mmol/min/kPa]	8.90	4.72	53.1
Hb	[g/100ml]		13.80	
DLCOc/VA	[mmol/min/kPa/L]	1.41	0.74	52.1
DLCOc SB	[mmol/min/kPa]	8.90	4.66	52.4

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2



✓ Большой П. 65 лет

✓ Не курит

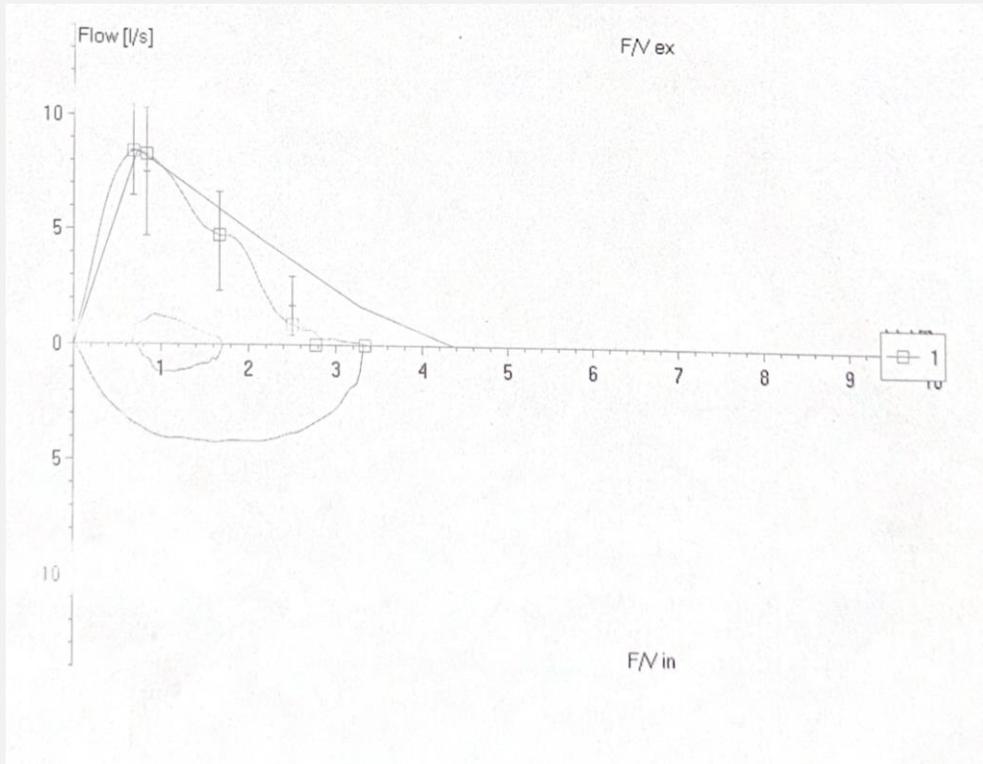
✓ В марте 2024 г. на КТ ОГК выявлены интерстициальные изменения

✓ При проведении спирометрии и бодиплетизмографии нарушения дыхания выявлено не было

✓ В анамнезе отмечает кашель и незначительную одышку в течение 4 лет

Бодиплетизмография

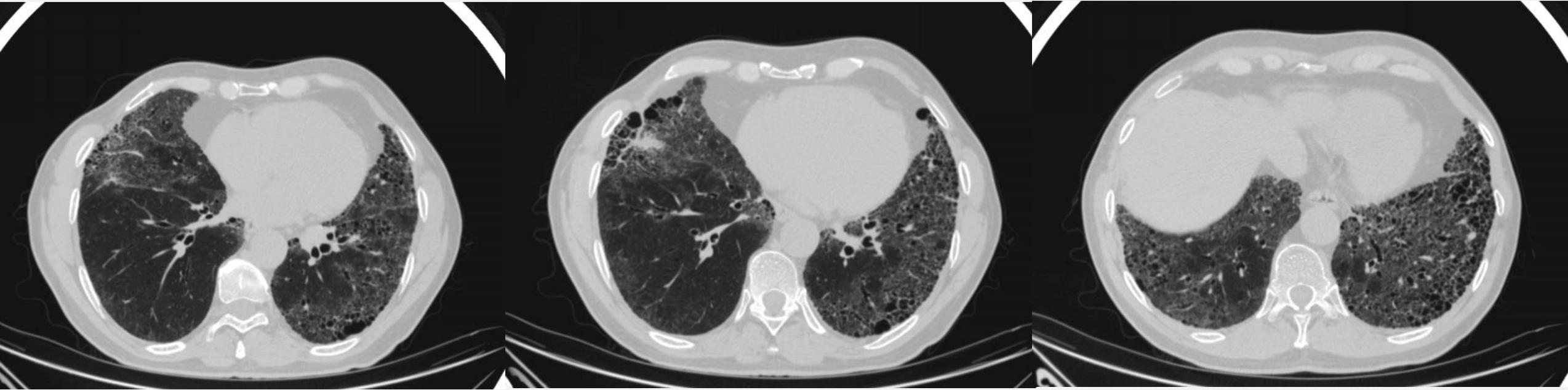
(24.07.2024Г.)



		Pred	Best	% (B/P)
R eff	[kPa*s/L]	0.30		
R IN	[kPa*s/L]		0.11	
R EX	[kPa*s/L]		0.11	
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.10	33.1
TLC	[L]	7.30	4.44	60.8
VC MAX	[L]	4.54	3.34	73.5
ERV	[L]	1.16	1.75	150.8
RV	[L]	2.54	1.10	43.5
IGTV	[L]	3.70	2.86	77.2
RV % TLC	[%]	38.92	24.87	63.9
FVC	[L]	4.36	3.34	76.4
FEV I	[L]	3.39	2.77	81.6
FEV I % FVC	[%]		83.09	
FevI % VC MAX	[%]	75.69	83.09	109.8
FEF 25	[L/s]	7.50	8.28	110.4
FEF 50	[L/s]	4.49	4.75	105.8
FEF 75	[L/s]	1.69	0.87	51.5
PEF	[L/s]	8.45	8.42	99.6
MFEF 75/25	[L/s]	3.44	3.37	97.8
BF	[L/min]	20.00	19.84	99.2
VT	[L]	0.49	0.91	185.5
FVC IN	[L]	4.54	3.30	72.8

КТ органов грудной клетки

Множественные полиморфные интерстициальные изменения легких, обусловлены сочетанием прогрессирующего фиброза (с формированием «сотового легкого») и признаков эмфиземы, в т.ч. буллезной. Периферические образования S4 справа и S9 слева, требуют динамического наблюдения. Умеренно выраженная медиастинальная лимфаденопатия. КТ-признаки легочной гипертензии. Атеросклеротическое поражение аорты и коронарных артерий.



Выводы

СЛФЭ характеризуется широким разнообразием проявлений и паттернов при КТВР органов грудной клетки и патогистологических данных. Несмотря на многочисленные описанные случаи СЛФЭ и исследования до настоящего времени многие важные вопросы остаются без ответа. Поэтому ATS/ERS/JRS/ALAT предлагают определить перспективные исследования, основные исследовательские приоритеты, которые позволили бы лучше изучить эти заболевания, понять его патогенез и определить принципы его ведения.