

## Гиперчувствительный пневмонит и идиопатический лёгочный фиброз - практика пульмонолога (Чикина С.Ю.)

**Гиперчувствительный пневмонит (ГП)** – воспалительное и/или фиброзирующее заболевание легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, развивающиеся в результате иммуноопосредованной реакции на очевидные или латентные ингаляционные аллергены у предрасположенного субъекта.

**Идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ)** – фатальное интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) неизвестной этиологии с прогрессирующим ↓ легочной функции, нарушением газообмена и развитием «сотового легкого».

### Эпидемиология

**ГП:** частота встречаемости 0,3-0,9 на 100 000 населения<sup>1</sup>, возраст 18-89 лет<sup>2</sup>, пик заболеваемости ≥ 65 лет.<sup>1</sup>

**ИЛФ:** частота встречаемости 2-29 на 100 000 населения<sup>3</sup>, мужчины болеют чаще, чем женщины<sup>4</sup>, возраст > 59 лет<sup>5</sup>, пик заболеваемости 65-74 лет<sup>5</sup>.

1. Raghu G et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69

2. Santos V et al. Hypersensitivity pneumonitis: Main features characterization in a Portuguese cohort. Pulmonology. 2020 May-Jun;26(3):130-137

3. Raghu G, Collard HR 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 Mar 15;183(6):788-824

4. Raghu G et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):810-6

5. Valeyre D et al. In: Respiratory Epidemiology. ERS Monograph. 2014; 65:79

### Различия в течении ГП

	Клиническая картина	ВРКТ	Гистология
Нефибротический ГП	<ul style="list-style-type: none"><li>Симптомы связаны с внешним воздействием.</li><li>Возможно полное разрешение после элиминации антигена</li></ul>	<p>Паренхиматозная инфильтрация:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>«матовое стекло»;</li><li>центрилобулярные очаги;</li><li>мозаичная плотность;</li><li>«воздушные ловушки»</li></ul>	<p>Наличие:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>гранулем;</li><li>лимфоидных инфильтратов</li></ul>
Фибротический ГП	<ul style="list-style-type: none"><li>Обратимость неполная.</li><li>Имеется риск прогрессирования</li></ul>	Преобладание фиброзных изменений	

**Salisbury ML, Gu T et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. Chest. 2019 Apr;155(4):699-711**

- ГП с фиброзными изменениями имеет более хорошую выживаемость, чем ИЛФ с фиброзными изменениями.
- По мере прогрессирования фиброза в легких и формировании «сот», выживаемость при ГП и ИЛФ становится практически одинаково низкой.

Задача врачей – дифференцировать данные заболевания на более ранних стадиях для того, чтобы иметь возможность повлиять на продолжительность жизни пациента.

### Клинические симптомы

ГП	ИЛФ
<ul style="list-style-type: none"><li>• одышка;</li><li>• кашель;</li><li>• среднеинспираторные «пищащие» или «скрипучие» хрипы;</li><li>• крепитация в базальных отделах легких;</li><li>• ↓ m тела;</li><li>• начало острое (дни, недели) или постепенное (месяцы, годы);</li><li>• рецидивы</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• одышка;</li><li>• кашель;</li><li>• крепитация в базальных отделах легких;</li><li>• начало постепенное (месяцы, годы)</li></ul>

В основе дифференциальной диагностики ИЛФ и ГП лежит анализ анамнестических данных, однако в 60% случаев антиген/воздействие не удается идентифицировать.

**Fernández Pérez ER et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest. 2013 Nov;144(5):1644-1651**

Выживаемость больных ГП зависит от идентификации антигена.

Идентификация антигена

- Анамнез (профессия, жилье, работа)
- Вопросники
- Лабораторная диагностика (исследование IgG)\*
- Провокационные тесты (естественное воздействие, ингаляционные провокационные тесты с антигенами и их экстрактами)\*

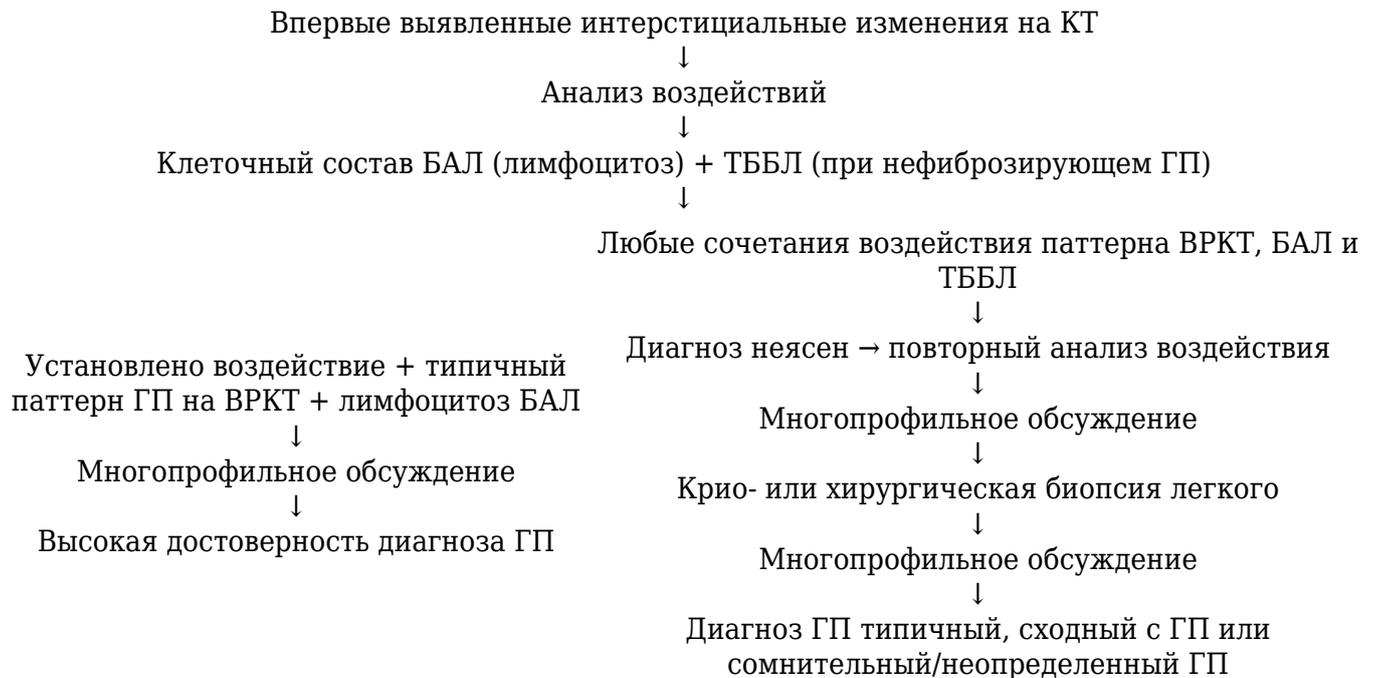
\*Метод не стандартизован.

В настоящее время все шире используются различные вопросники воздействий\* при хроническом ГП.

\*Barnes H, Morisset J et al. A Systematically Derived Exposure Assessment Instrument for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Chest. 2020 Jun;157(6):1506-1512

На ранних стадиях ИЛФ и ГП спирометрия может быть нормальной.

### Диагностический алгоритм при ГП



БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легкого

Raghu G et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69

**ИЛФ:** антифибротическая терапия с возможно более ранним началом (нинтеданиб (Варгатеф®), пирфенидон).

**Фибротический ГП:** противовоспалительная терапия (системные стероиды, цитостатики, иммуносупрессанты) → при прогрессировании фибротического ГП на фоне адекватной противовоспалительной терапии можно добавить антифибротический препарат – нинтеданиб (Варгатеф®).

Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Mod Rheumatol. 2020 Mar;30(2):225-231

Makino S. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. Mod Rheumatol. 2021 Jan;31(1):13-19

## Исследование INBUILD

В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III пациенты с фиброзирующим заболеванием легких были разделены для получения нинтеданиба (Варгатеф®) в дозе 150 мг 2 р/день или плацебо (n=663).

### Результаты

- Общая популяция: скорость ↓ ФЖЕЛ для группы нинтеданиба составила -80,8 мл/год и -187,8 мл/год в группе плацебо.
- Популяция с паттерном ОИП: ↓ ФЖЕЛ -82,9 мл/год в группе нинтеданиба и -211,1 мл/год в группе плацебо.

### Выводы

У пациентов с прогрессирующими фиброзными ИЗЛ ежегодная скорость ↓ ФЖЕЛ была значительно ниже в группе пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с группой плацебо.

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

**INBUILD** – на сегодняшний день единственное в мире исследование, в котором показана эффективность антифибротического препарата (нинтеданиба) при других прогрессирующих

фибротических ИЗЛ помимо ИЛФ.

Помимо лекарственной терапии лечение ГП включает:

- устранение контакта с антигеном;
- легочную реабилитацию;
- симптоматическое лечение терминальных стадий;
- трансплантацию легких.

*Vasakova M et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Sep 15;196(6):680-689*

### **Заключение**

- ГП крайне разнообразен по клиническим, рентгенологическим и гистологическим проявлениям.
- Фибротический ГП требует дифференциальной диагностики с ИЛФ.
- Устранение антигена часто (но не всегда) улучшает прогноз.
- Антифибротическая терапия позволяет стабилизировать течение фибротического ГП с прогрессирующим фенотипом.

Значение лучевых паттернов для прогнозирования течения фиброзирующих процессов в лёгких (Лукина О.В.)

---

Алгоритм диагностики и оценки фиброзных изменений в паренхиме легких

- Оценка качества
- Оценка паттернов поражения легочной ткани
- Определение наличия фиброзирующего процесса в легких
- Оценка динамики выявленных изменений
- Оценка вероятности прогрессирования фиброза

### Качество исследования

#### **Технические требования к ВРКТ-исследованию при ИЗЛ**

- Оптимальное качество достигается при использовании тонких томографических срезов ( $\leq 1$  мм) и алгоритма высокого пространственного разрешения.
- Требования согласно ATS, ERS, JRS, ALAT рекомендациям не  $> 1,5$  мм<sup>2</sup>.
- Изображения должны быть получены на тах глубоком вдохе.
- Спиральное (объемное) сканирование предпочтительнее пошагового.
- Сканирование в положении на животе применяется для устранения так называемого гравитационного эффекта.
- Экспираторная КТ проводится на задержанном дыхании, при глубоком форсированном выдохе.

*Разное качество исследований – лимитирующий фактор в оценке динамики.*

### Оценка паттернов поражения легочной ткани

Основные лучевые паттерны ВРКТ при фиброзирующих заболеваниях легких:

- уплотнение легочной ткани («матовое стекло», консолидация);

- ретикулярные изменения (междольковый и внутридольковый интерстиций)
- ↑ воздушности легочной ткани (тракционные бронхоэктазы, «сотовое легкое»).

Наличие тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов – ключевой признак лёгочного фиброза и важный прогностический маркер при ОИП и НСИП.

*НСИП - неспецифическая интерстициальная пневмония*

**Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигорев С.А., Ананьева Л.П., Визель А.А., Болдина М.В., Демко И.В., Лещенко И.В. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. Пульмонология. 2021;31(4):505-510**

Особое значение имеет распределение тракционных бронхоэктазов.

«Сотовое легкое» – необратимая находка при развитии интерстициальных заболеваний легочной ткани и связана с плохим прогнозом.

*Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper.2018*

Дифференцировать кисту, парасептальную эмфизему и «сотовое легкое» крайне сложно.

Следует помнить: в стенке кисты видны элементы сосудистого пучка, в участке парасептальной эмфиземы виден центральный сохраненный пучок, при «сотовом легком» между «сота́ми» видны участки тракционно расширенных бронхов и различный d «сотовых» изменений.

«Матовое стекло» отражает заболевание легочного интерстиция.

### Подтверждение фиброзирующего процесса

Для подтверждения фиброза на КТ необходимо увидеть тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения, «сотовое легкое» → ↓ объема (деформация междолевой плевры).

*Razek AAKA, El Badrawy MK, Alnaghy E. Interstitial Lung Fibrosis Imaging Reporting and Data System: What Radiologist Wants to Know? J Comput Assist Tomogr. 2020 Sep/Oct;44(5):656-666*

### Развитие паттерна ОИП

- Нормальная легочная ткань
- КТ-картина «матового стекла»
- Появление тракционных бронхиолоэктазов
- Появление мелких «сот»
- Видимое «сотовое легкое»

*Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Васильева М.А. ЛУЧЕВАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ФИБРОЗИРУЮЩИХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ: ОТ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ДО ИСХОДА. Лучевая диагностика и терапия. 2020;11(2):89-98*

### **ВРКТ-картина типичной ОИП**

#### Распределение изменений:

- преобладание изменений в базальных отделах;
- преобладание субплевральных изменений;
- возможны гетерогенные изменения.

#### Наличие признаков:

- мелкие многорядные субплевральные воздушные кисты;
- диффузные двусторонние ретикулярные изменения с периферическими тракционными

бронхо- и бронхиолоэктазами.

### Отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз.

Raghu G et al. *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68

## **ВРКТ-картина НСИП**

- «Сотовое легкое» минимальное или отсутствует.
- Распределение: преобладание в базальных отделах с диффузным и периферическим распространением; объем пораженных долей может быть ↓.
- Видны свободные субплевральные зоны.

### **Silva CI, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. *Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. Radiology. 2008 Apr;247(1):251-9***

В течение 3-х мес. у 28% пациентов ВРКТ-картина НСИП трансформировалась в картину ОИП. У 35% пациентов с НСИП динамика изменений может отсутствовать, у 65% возможно нарастание фиброзных изменений.

### Оценка динамики изменений в паренхиме легких

### **Wijsenbeek M, Kreuter M et al. *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin. 2019 Nov;35(11):2015-2024***

Выделен отдельный субтип (фенотип), определяющийся как «ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом», который встречается у 18-32% всех больных ИЗЛ.

### **Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигорев С.А., Ананьева Л.П., Визель А.А., Болдина М.В., Демко И.В., Лещенко И.В. и др. *Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. Пульмонология. 2021;31(4):505-510***

Фиброзирующий фенотип ИЗЛ:

- ↓ ФЖЕЛ > 10% по сравнению с предыдущим исследованием;
- ↓ ФЖЕЛ на 5-10% по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с ухудшением симптомов и/или ВРКТ-картины, обусловленным ИЗЛ;
- ↓ ФЖЕЛ <5% по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с ↑ объема поражения по данным ВРКТ и ухудшением симптомов;
- исходные выраженные фибротические изменения в легочной паренхиме на обычной рентгенограмме или ВРКТ в сочетании с ФЖЕЛ <70% от должной величины и/или DLCO <60% от должной величины.

DLCO - диффузионная способность легких

### **Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. *Progression of fibrosing interstitial lung disease. Respir Res. 2020 Jan 29;21(1):32***

Оценка динамики прогрессирования фиброза:

- количественная - нарастание объема поражения;
- качественная - появление более выраженной ретикулярности или бронхоэктазов на фоне «матового стекла».

### **Collard HR, Ryerson CJA et al. *Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An***

**International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Aug 1;194(3):265-75**

Острое прогрессирование фиброзирующих ИЗЛ:

- острое клинически значимое ухудшение продолжительностью <1 мес.;
- появление новых участков уплотнения по типу «матового стекла» или консолидации на фоне картины фиброзирующего ИЗЛ (включая картину ОИП/ИЛФ или «сотового легкого»);
- ухудшение полностью не объясняется сердечной недостаточностью.

Прогноз течения заболевания в зависимости от лучевых признаков

**Chung JH, Montner SM et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. Eur Radiol. 2017 Dec;27(12):5127-5135**

Наличие «сотового легкого», ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов резко ухудшает прогноз пациента с ГП.

**Kim EJ, Elicker BM et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1322-8**

У пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ревматоидным артритом, ВРКТ-картина ОИП была связана с худшей выживаемостью по сравнению с пациентами без данного паттерна (медиана выживаемости 3,2 года по сравнению с 6,6 годами). Медиана выживаемости пациентов с ИЛФ и ВРКТ-картиной ОИП составила 3,1 года.

**Динамика изменений**

- «Матовое стекло» - ↓ протяженности.
- Ретикулярные изменения - ↑ протяженности.
- «Сотовое легкое» - появление новых участков.
- Тракционные бронхоэктазы - ↑ протяженности.

↓

Необходимо назначение антифибротической терапии (нинтеданиб (Варгатеф®)).