

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ)

Профессор О.А.Цветкова

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ
ЛЕГКИХ – гетерогенная группа
заболеваний, характеризующихся
поражением респираторных отделов
легочного интерстиция с развитием
воспаления (альвеолита) и
необратимого фиброза («сотовое
легкое»), проявляющиеся дыхательной
недостаточностью и вентиляционными
нарушениям с преобладанием
рестрикции.

ATS, 2000-2006, ERS, 2003, BTS, 2006



«...фибриноидные изменения, первоначально вовлекающие окружающую бронхи и кровеносные сосуды ткань, междольковые перегородки, альвеолярные стенки или плевру....».

Osler W. The principles and practice of medicine. New York:D Appleton; 1892. p. 1079.

Н., 47 лет,
рабочий

1932

25. XI

16. XII

I

III

22. III

Госпиталь John Hopkins

39 °C

КАШЕЛЬ

ОДЫШКА

ОТЕКИ

анасарка

БРОНХОПНЕВМОНИЯ (?)
ТУБЕРКУЛЕЗ (?)

И. Ф. А.

СМЕРТЬ

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

ОТЛИЧИЯ «ОСТРОГО ДИФФУЗНОГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА» ОТ БАНАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, УСТАНОВЛЕННЫЕ НАММАН А.Л. (1934)

- Инфекционная этиология не обнаруживалась
- Преобладающие симптомы - дыхательная недостаточность, приводившая к смерти; признаки интоксикации были слабо выражены
- На аутопсии – выраженный диффузный интерстициальный фиброз

СОВЕТСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Н. ШАБАНОВ (редактор),

А. Д. АДО, М. И. БАРСУКОВ, А. Ф. БИЛИБИН (зам.
В. И. БОДЯЖИНА, А. И. ДОБРОХОТОВА, В. В. ЕРМАКОВ,
И. Е. КОЧНОВА, Н. И. КРАКОВСКИЙ, П. Е. ЛУКОМСКИЙ,
В. В. МИХЕЕВ, Б. М. ПАШКОВ, Н. А. ПЛЕТНЕВА, М.
Б. Г. СТОЯНОВ (секретарь), Е. М. ТАРЕЕВ (зам.
В. К. ТУМАНСКИЙ (секретарь)

ГОД ИЗДАНИЯ XXI

8

АВГУСТ

МЕДГИЗ—1957—МОСКВА

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА МЕДИЦИНЫ

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Действительный член Академии медицинских наук СССР проф. Е. М. ТАРЕЕВ,

В. А. НАСОНОВА (Москва)

Изучение клинических проявлений таких системных васкулитов, как узелковый периартериит, системная красная волчанка, геморрагический васкулит, системная склеродерма и отчасти ревматоидный артрит, приобретает в настоящее время весьма существенное значение, поскольку повсеместно отмечается значительное учащение этих заболеваний. Особенно важны вопросы раннего распознавания еще до развития системного поражения многих органов — множественных висцеритов, столь свойственных большинству так называемых «коллагенозов».



ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ИБЛ
известной
природы
и при СЗСТ

Идиопатические
интерстициальные
пневмонии

Гранулематозы

неустановленной
(саркоидоз) и
известной
этиологии
(грибковые
поражения,
бериллиоз)

Пневмокониозы

Экзогенный
аллергический
альвеолит

Радиационный
пневмонит

Лекарственные
Паранеопластиче
ские

Поражение
легких при РА,
СКВ, ССД, сухом
синдроме,
васкулитах и т.д.

Идиопатический
легочный фиброз
(обычная
интерстициальная
пневмония)

?

Другие типы идиопатических
интерстициальных пневмоний
**(НЕ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ
ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ)**

Редкие ИБЛ
(гистиоцитоз,
альвеолярый
протеиноз, ЛАМ)

ATS/ERS, 2001

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ

ДЕСКВАМАТИВНАЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ
ПНЕВМОНИЯ

ОСТРАЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ
ПНЕВМОНИЯ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ
ПНЕВМОНИЯ

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ
ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ
(ОБЫЧНАЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ
ПНЕВМОНИЯ)

лимфоцитарная
интерстициальная
пневмония

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ
БРОНХИОЛИТ
С ОРГАНИЗУЮЩЕЙСЯ
ПНЕВМОНИЕЙ

Liebow A.A., Carrington C.B. The interstitial pneumonias. In: Frontiers of pulmonary radiology, 1st edition. New York: Grune & Stratton; 1969. p. 102–141.

ПЕРЕСМОТРЕННОЕ АМЕРИКАНСКИМ ТОРАКАКАЛЬНЫМ ОБЩЕСТВОМ / ЕВРОПЕЙСКИМ РЕСПИРАТОРНЫМ ОБЩЕСТВОМ КЛАССИФИКАЦИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Основные идиопатические интерстициальные пневмонии

Идиопатический легочный фиброз

Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония

Респираторный бронхиолит - интерстициальная болезнь легких

Десквамативная интерстициальная пневмония

Криптогенная организирующая пневмония

Острая интерстициальная пневмония

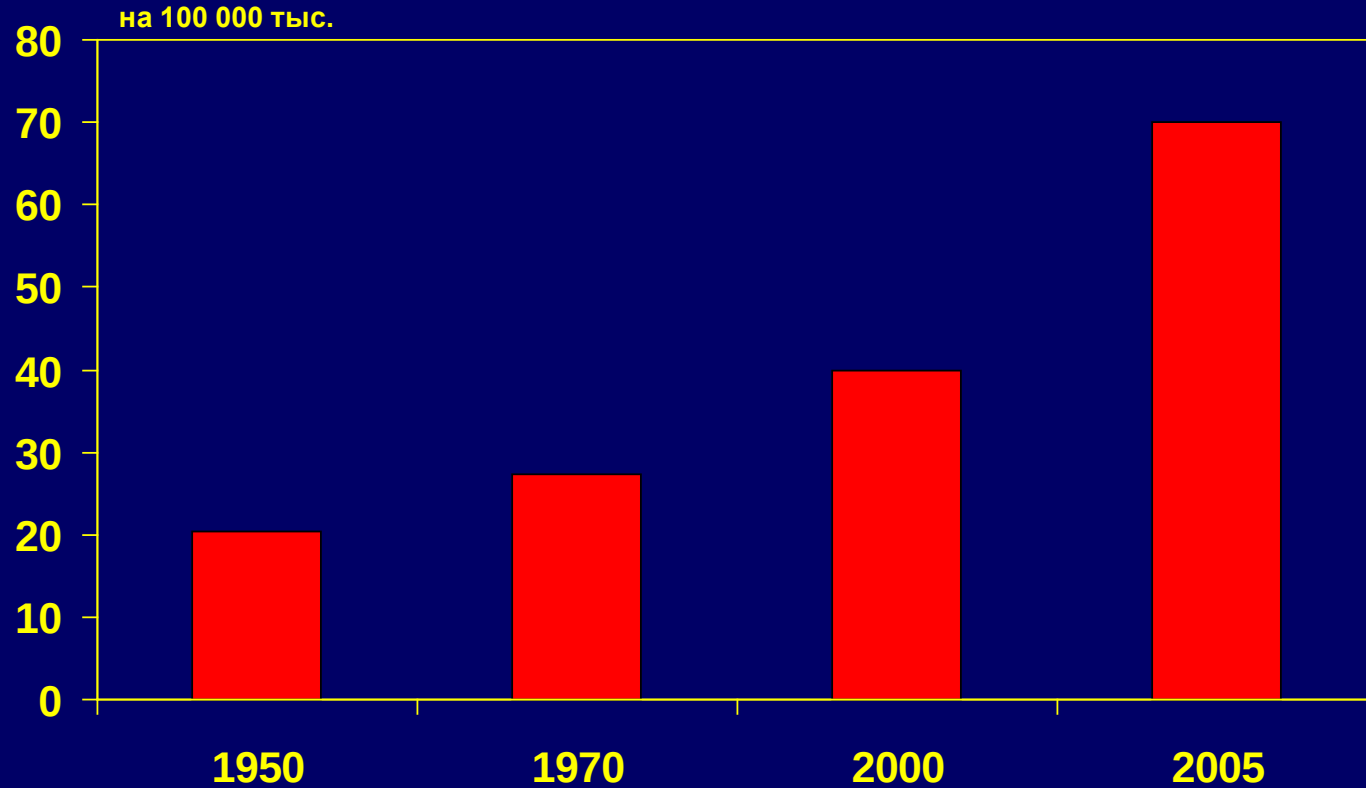
Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии

Идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония

Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз

Неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии

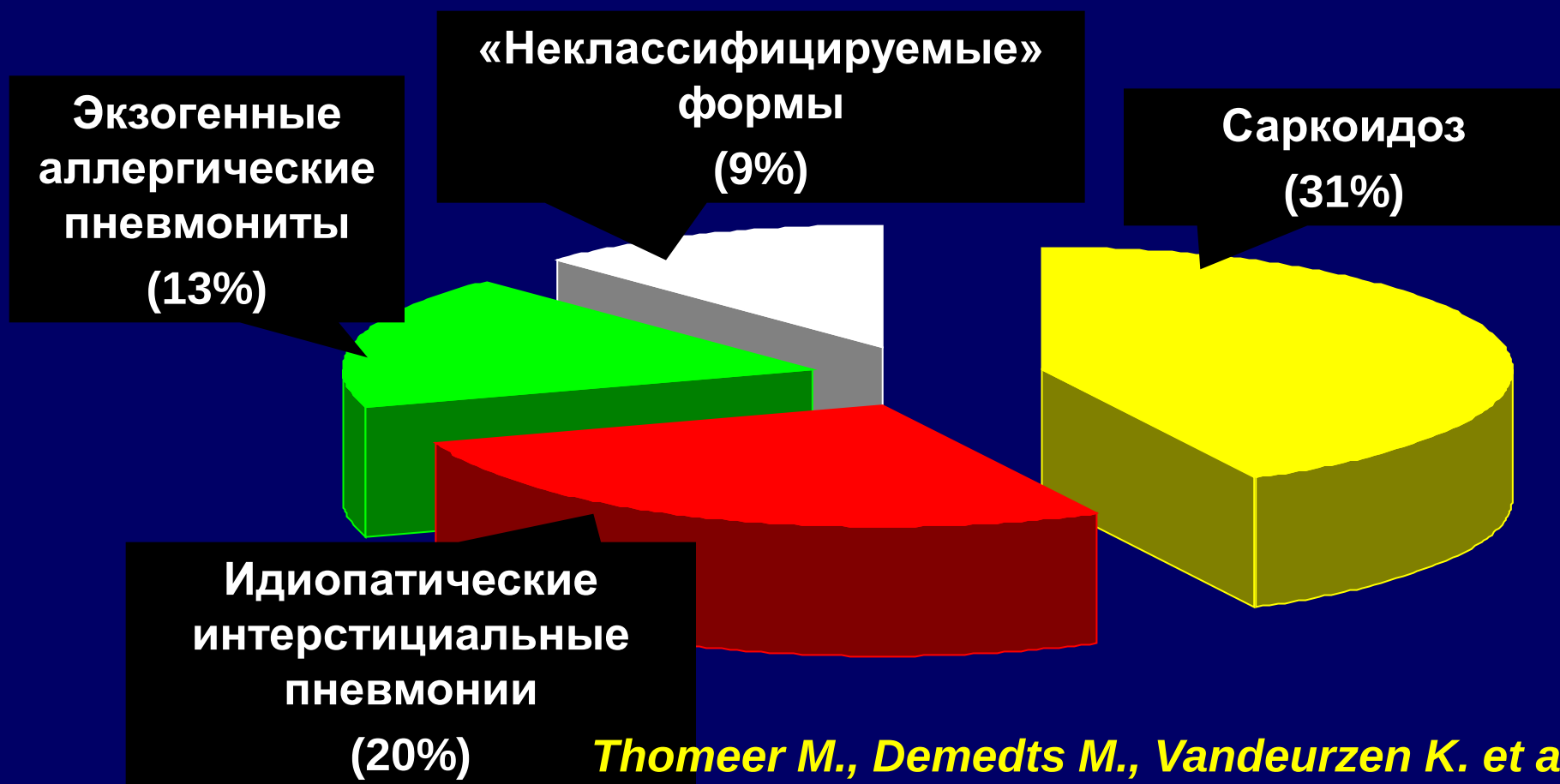
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ



King TE et al Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol.164. – P.1171-1181.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ФОРМЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

(регистр Фландрии, 20 клинических центров, n=362, 1992 – 1996 годы)



*Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al.
Acta Clin. Belg. 2001; 56(3): 163 - 172*

ТЕРМИНОЛОГИЯ

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ
(ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ,
КРИПТОГЕННЫЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ)



ИДИОПАТИЧЕСКАЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ



ДОПУСТИМО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ТЕРМИНА «ПНЕВМОНИТ»

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ТОКСИНЫ

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ АГРЕССИЯ

1. Автомобильные и производственные выхлопы

- Газы (озон, оксид азота, оксид серы, хлор и т.д.)
- Пары, аэрозоли, дым (оксид кадмия, кислотные аэрозоли и т.д.)
- Неорганические частицы (комплексы никеля, асбестовые нити, кремний и т.д.)

2. Органические частицы

- злаковые, пищевые добавки, хвойные, продукты переработки топлива, органических соединений

3. Радиоактивные частицы

4. СИГАРЕТНЫЙ ДЫМ

5. ЛЕКАРСТВА

4. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

5. ВИРУСЫ

6. СОСУЩЕСТВУЮЩИЕ БОЛЕЗНИ

ГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ИБЛ

- ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ – полиморфизм гена АПФ, ФНО-альфа (Schurmann и соавт., 2001, Rossman и соавт., 2003)

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАНЯТОСТЬ – ветераны войн, моряки, пожарники, преподаватели ВУЗов, воспитатели дошкольных учреждений, медицинские работники (Keller AZ., 1971)

ОБСУЖДАЕТСЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИНСОЛЯЦИЕЙ,
ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕМ

ЛЕКАРСТВА КАК ПРИЧИНА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

- Антиаритмические и другие кардиотропные (амиодарон, блокаторы АПФ и т.д.)
- Противоопухолевые (блеомицин, нитрозмочевина)
- Противовоспалительные и антиревматические (метатрексат)
- Антибиотики (сульфасалазин, нитрофураны)
- Антидепрессанты (карбамазепин)
- Мочегонные (тиазидовые диуретики)
- Антицитокиновые (антитела к колониестимулирующему фактору роста, противовирусные и т.д.)
- ?

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПНЕВМОПАТИЯ

КОНТРАЦЕПТИВЫ

ЛЕГОЧНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ

САЛИЦИЛАТЫ

ДИФфузные ЛЕГОЧНЫЕ
ГЕМОРАГИИ

НИТРОФУРАНЫ

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ
ПНЕВМОНИТ, ЛЕГОЧНЫЙ
ВАСКУЛИТ, ГЕМОРАГИИ

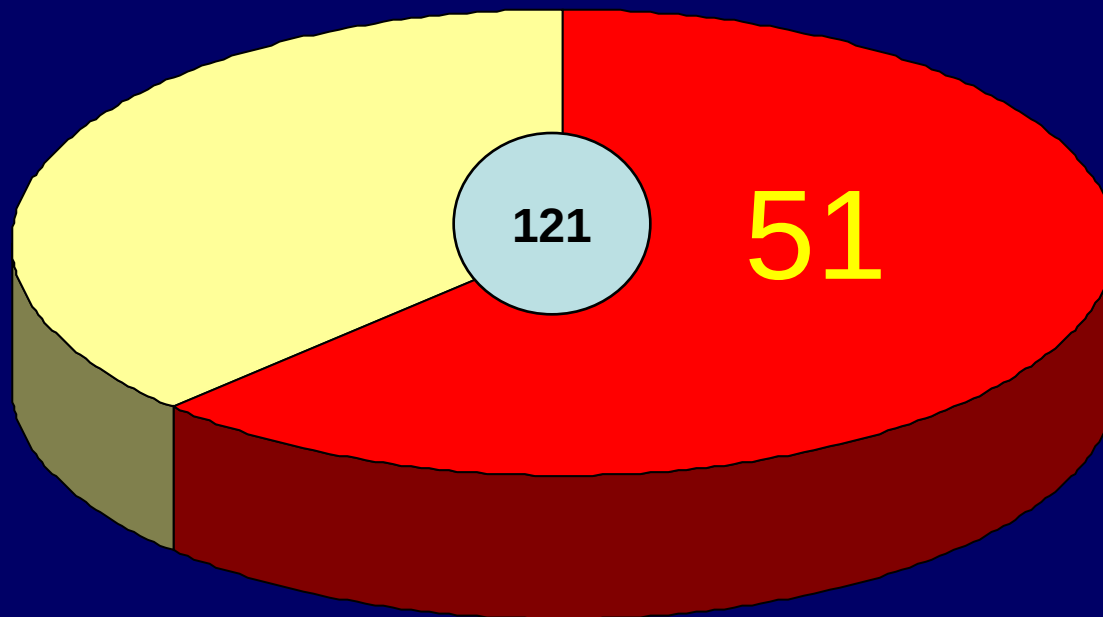
ЦИТОСТАТИКИ
(ЛЕЧЕНИЕ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ
ПНЕВМОНИТ, ВАСКУЛИТ,
ФИБРОЗ

Mehta S. Drug therapy for pulmonary arterial hypertension: what's on the menu today? Chest 2003;124:2045-2049.

Woman`s health and diseases: 21 century, 2005

ОСТРЫЙ ПНЕВМОНИТ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКЕМИЕЙ
ЧЕРЕЗ 30 ДНЕЙ ОТ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ
ЦИТАРАБИНОМ (ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ)



Andersson BS, Luna MA, Yee C et al. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. Cancer 1990;65:1079-1084

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

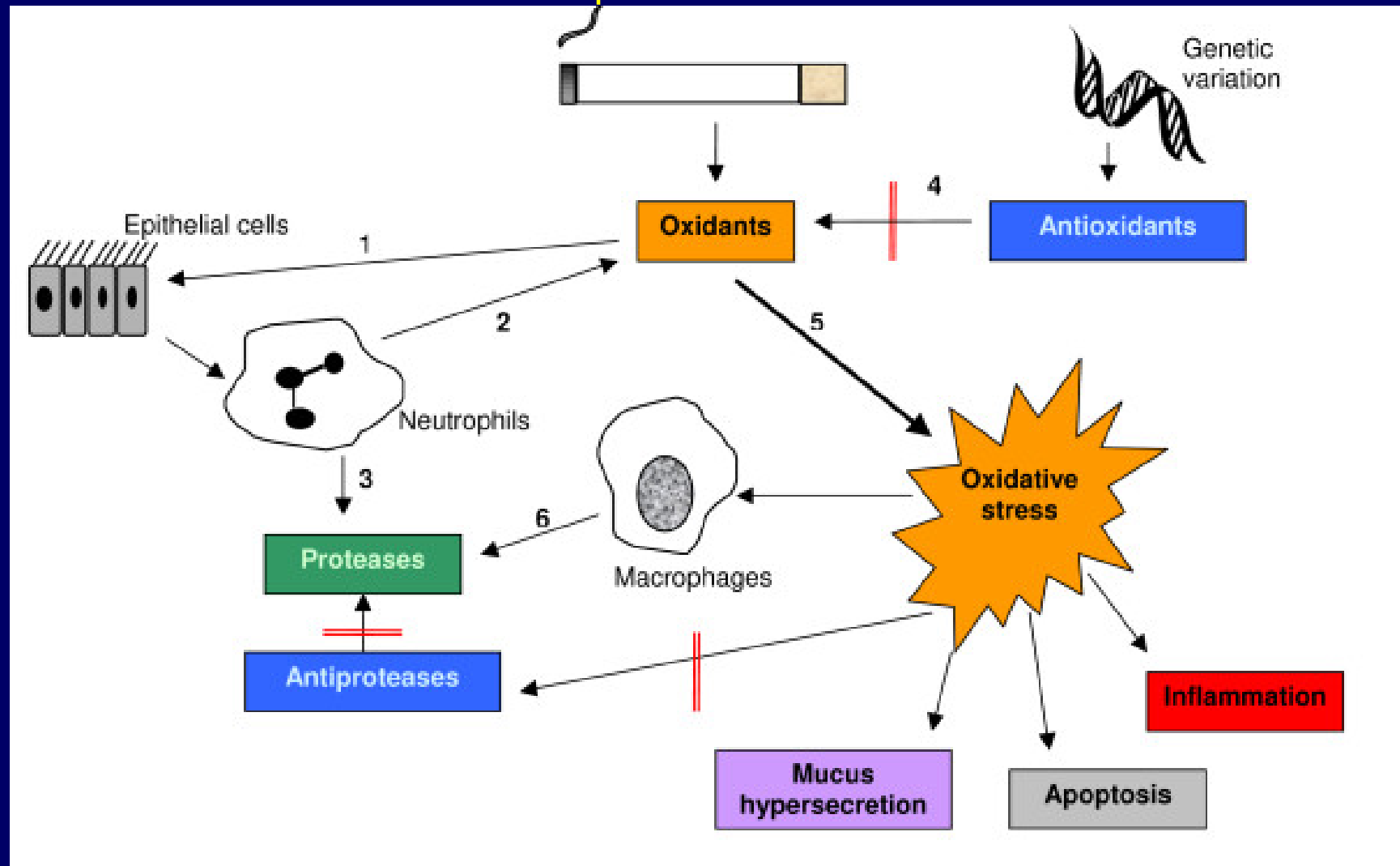


*Vassalo R., Advances in the treatment of
Rheumatic ILD// Curr.Opin.Rheumatol, 2004,
16(3):181-191*

«НОВЫЕ» ВАРИАНТЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

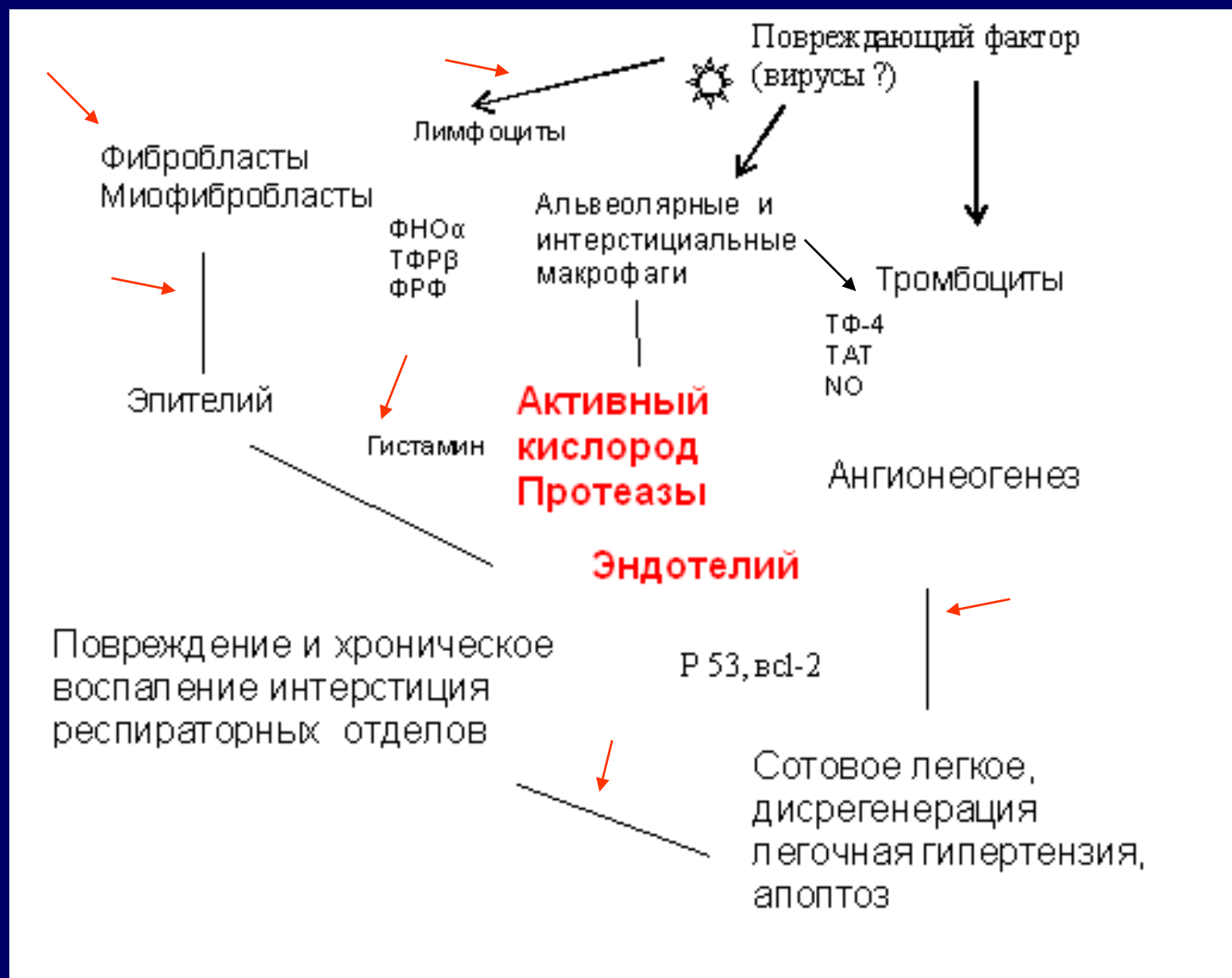
- «Нейлоновое» легкое – лимфоцитарная пневмония (Bankier A., 2004)
- Болезнь изготовителей поп-корна – облитерирующий бронхиолит (Aspınar-Elci M., 2004)
- Радиационный пневмонит – различные варианты интерстициальных пневмоний (Чучалин А.Г., 1998)

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И БОЛЕЗНИ КУРЯЩЕГО ЧЕЛОВЕКА



Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:136–147. [

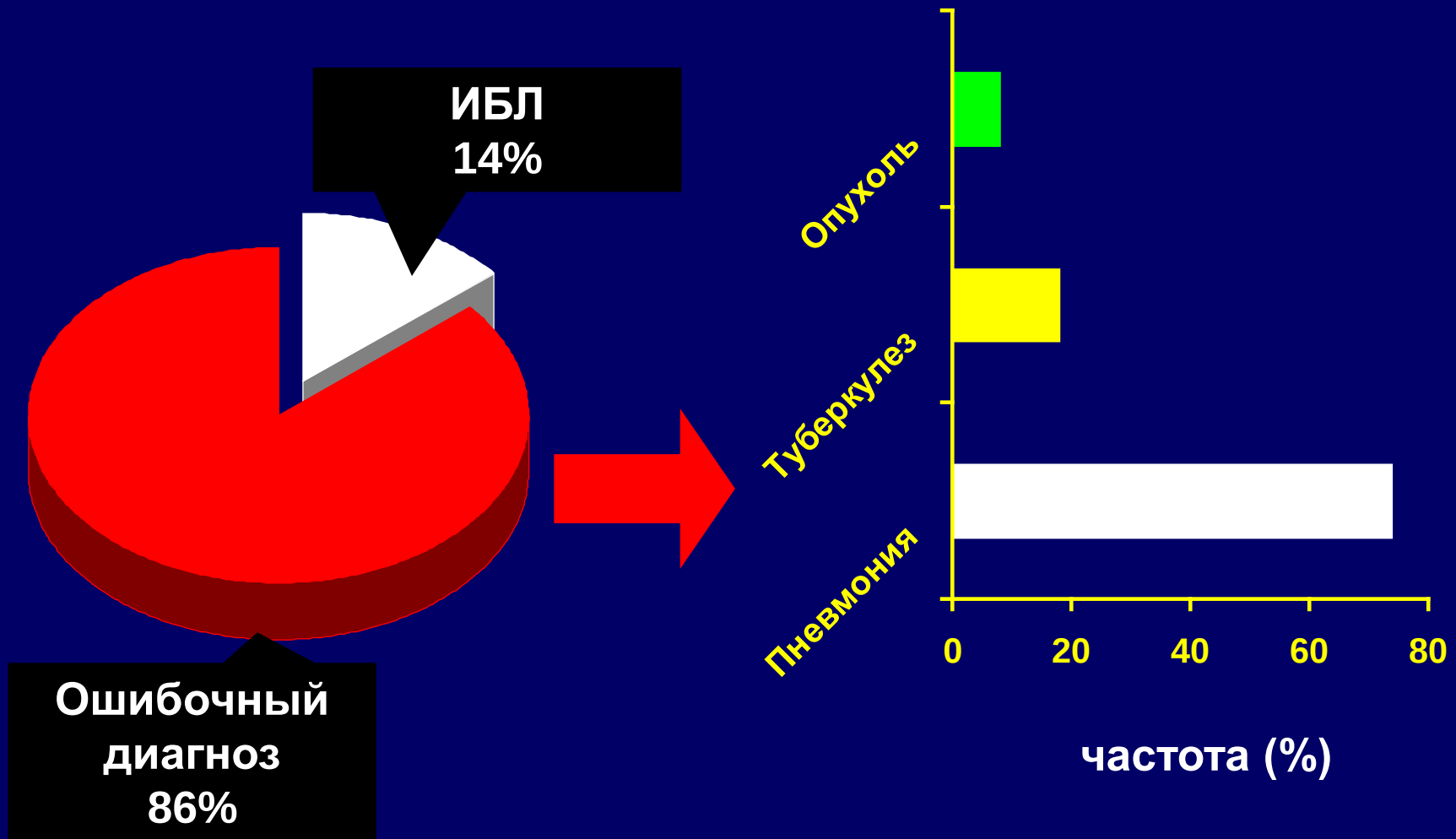
ПАТОГЕНЕЗ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ



«СОТОВОЕ ЛЕГКОЕ»



ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИБЛ



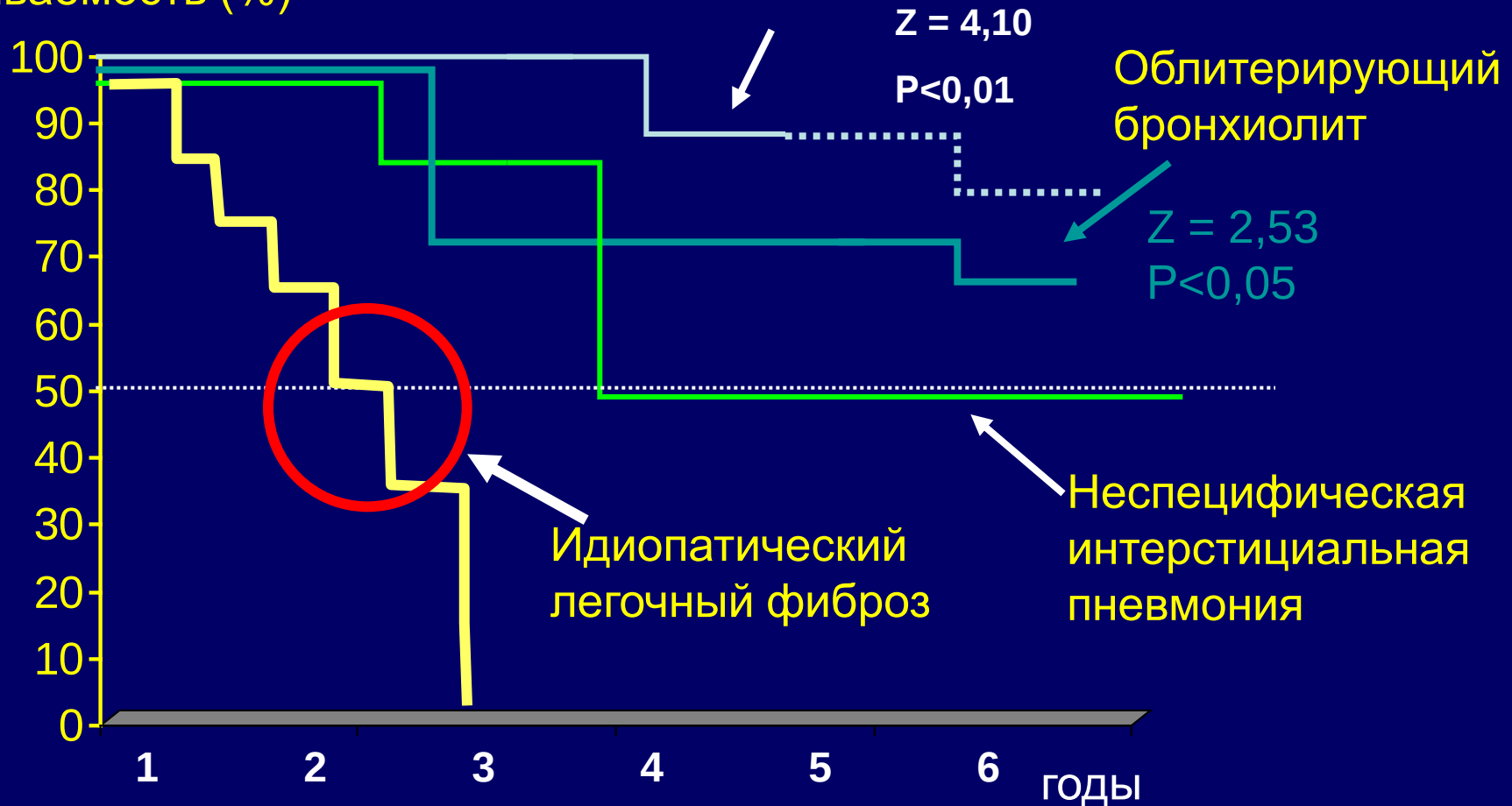
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

- ATS/ERS 2015 – рекомендации по ИБЛ
- ATS/ERS 2015 интернациональный междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению идиопатических интерстициальных пневмоний
- ATS/ERS 2011 – рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза

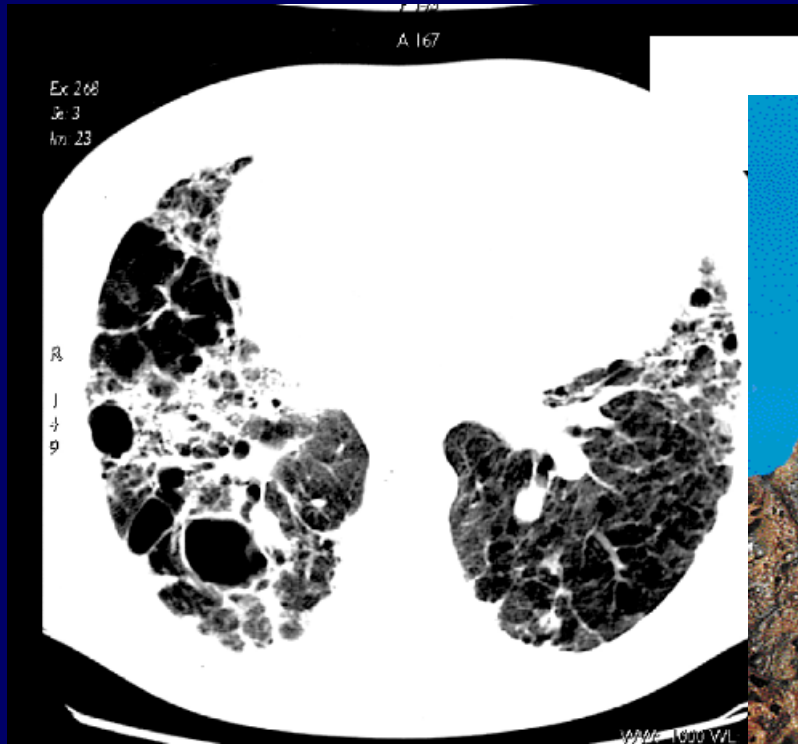
ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Десквамативная
интерстициальная пневмония

Выживаемость (%)



ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ - МНОГООБРАЗИЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

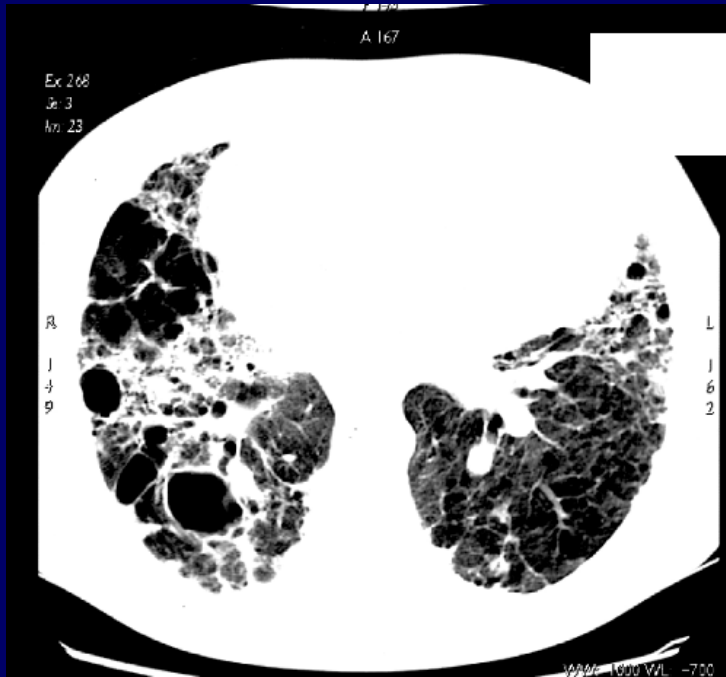


ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ



Десквамативная пневмония

ИСХОД ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ – «СОТОВОЕ ЛЕГКОЕ»



- Обычная интерстициальная пневмония
- Облитерирующий бронхиолит

Типичный больной с ИЛФ



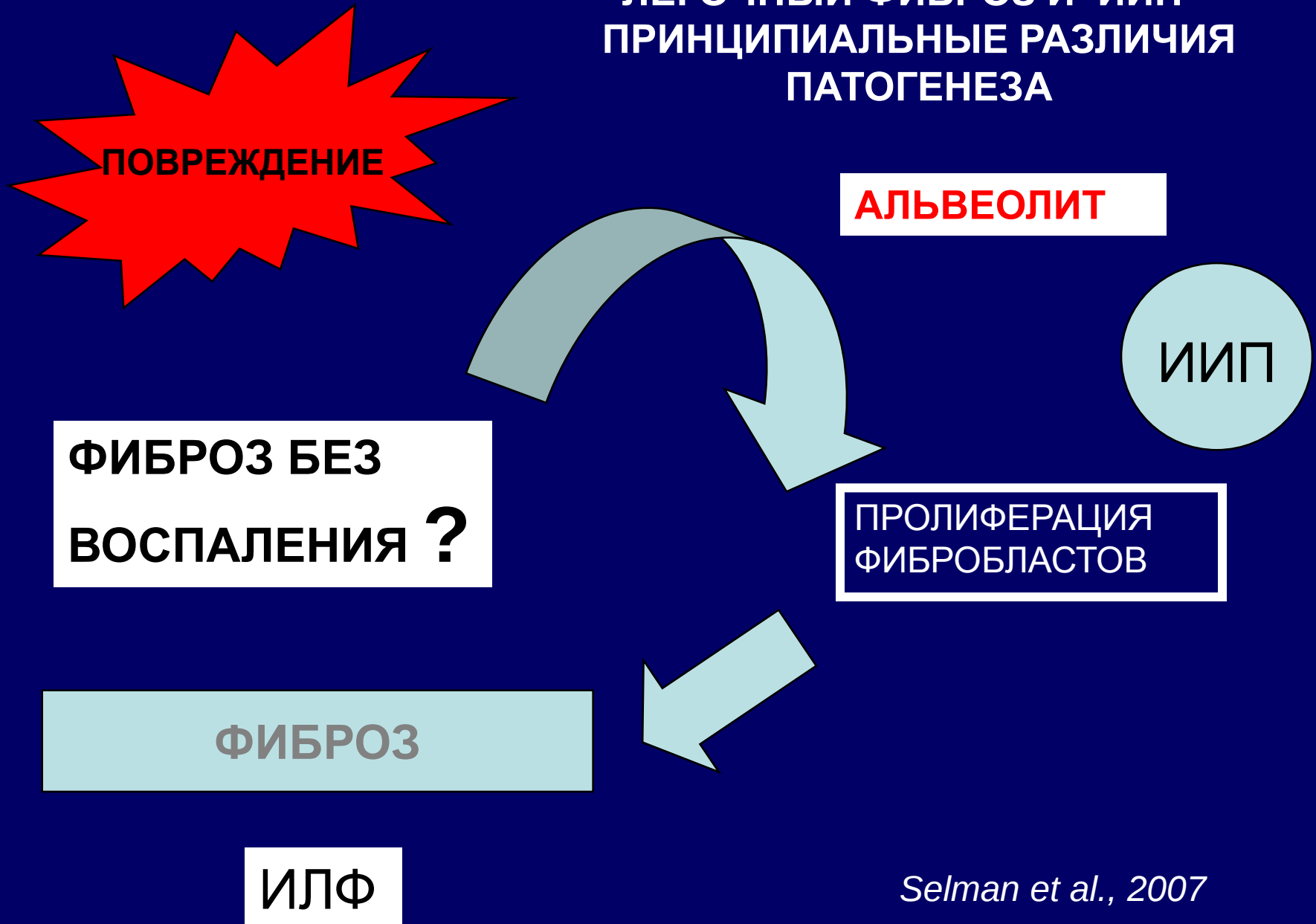
- Мужчина
- 65-68 лет
- Курильщик или бывший курильщик
- Сухой кашель
- Одышка при нагрузке
- Различные диагнозы в анамнезе
- Выживаемость после установления диагноза ИЛФ составляет 3-5 лет

КЛИНИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА и ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

- Кашель
- Одышка
- Цианоз
- Барабанные палочки и часовые стекла
- Суставной синдром
- Крепитация

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА и
ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ
ПНЕВМОНИЙ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И ИИП – ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПАТОГЕНЕЗА



Selman et al., 2007

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

- Вирусная инфекция как триггер болезни
- Чаще заболевают женщины
- Молодой и средний возраст больных

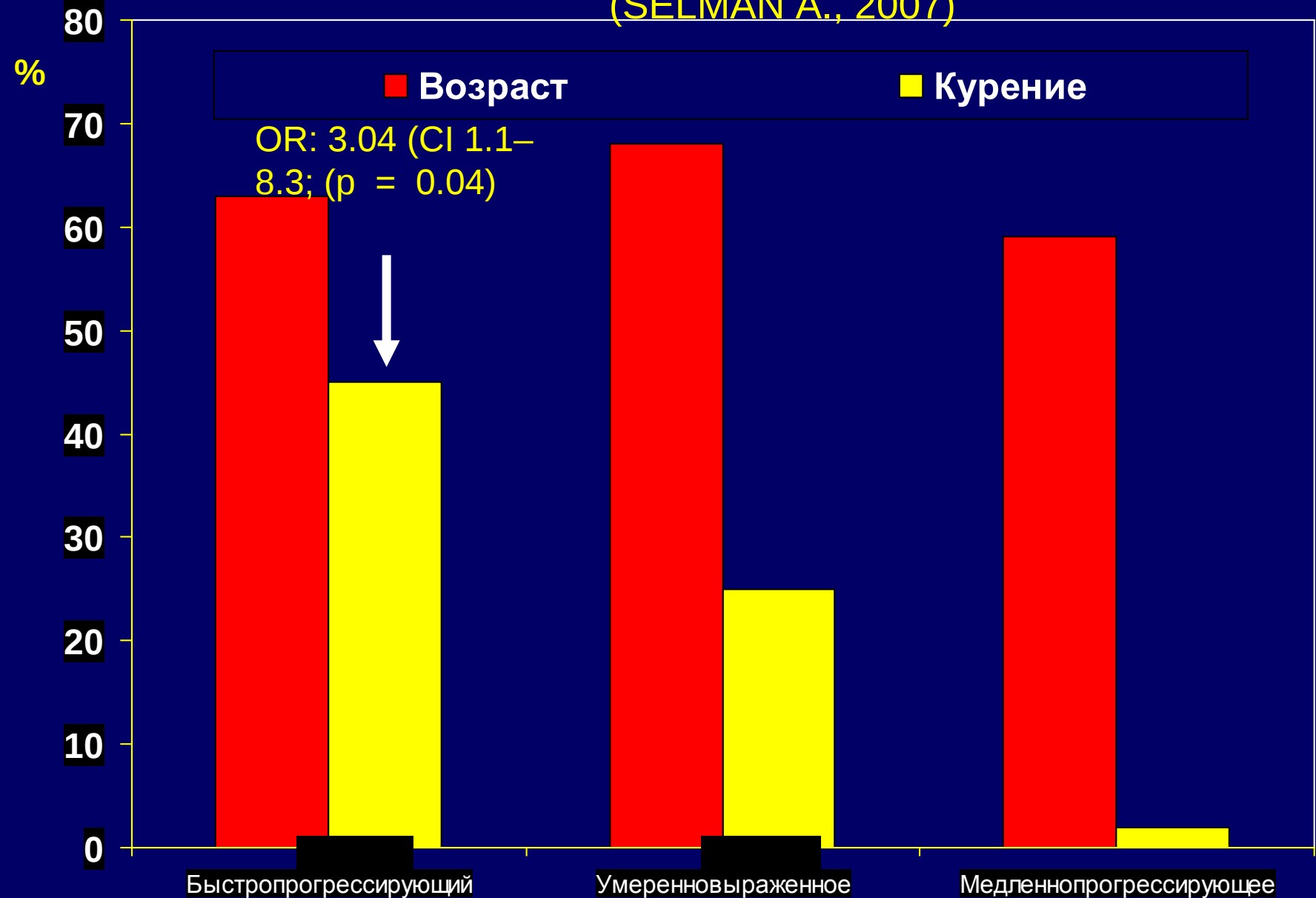
5-летняя выживаемость ИЛФ



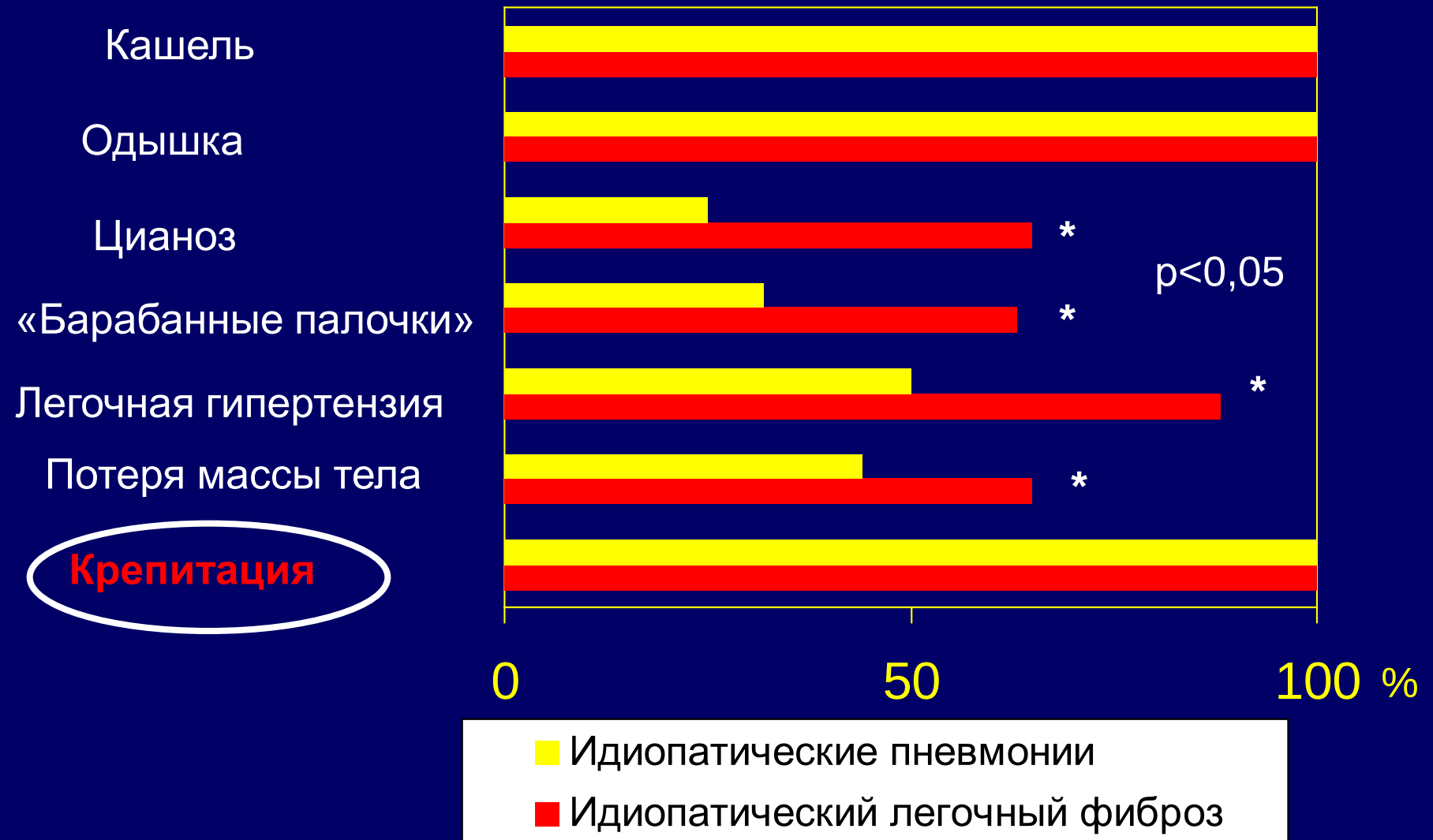
ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ



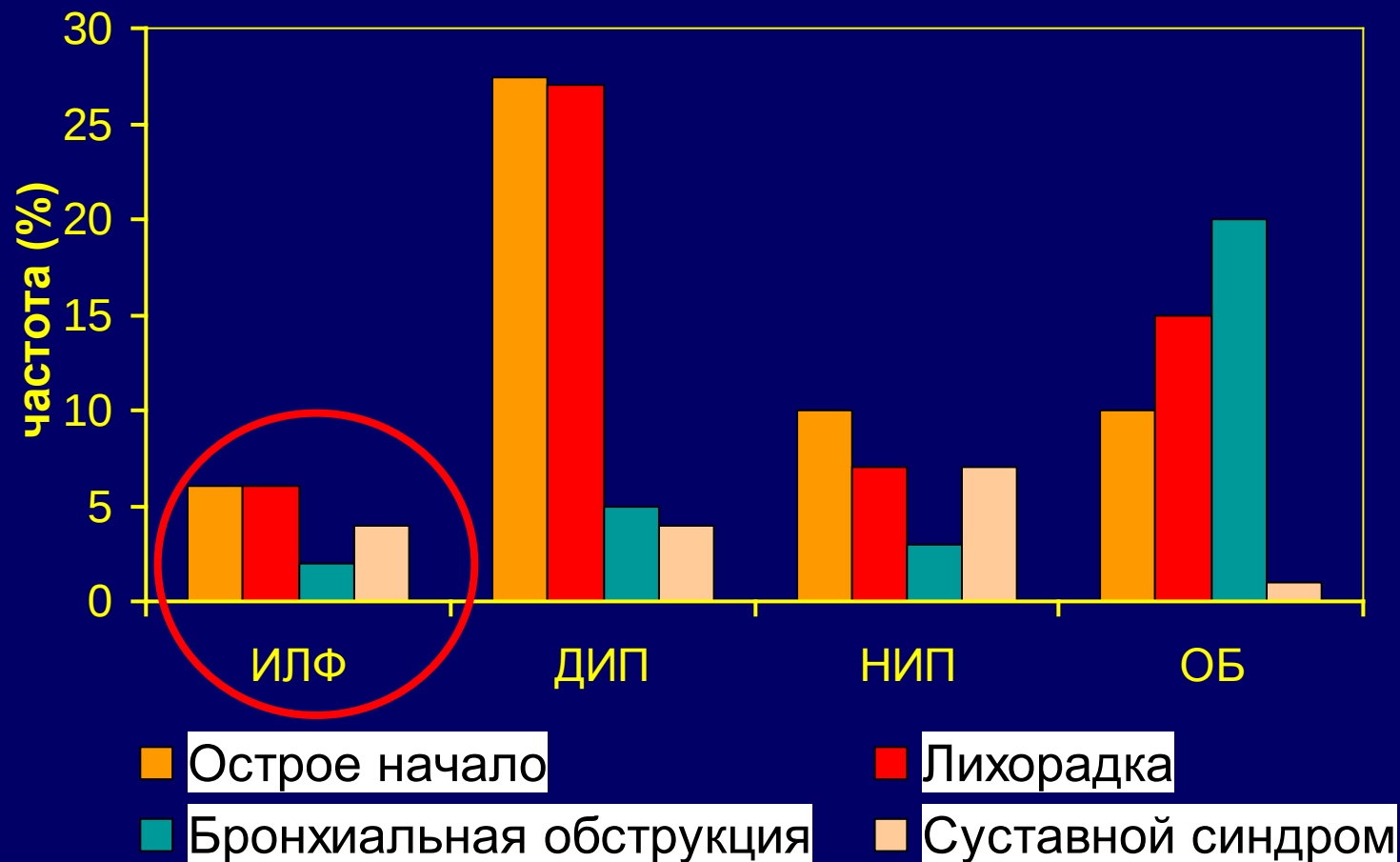
БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ВАРИАНТ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ У КУРИЛЬЩИКОВ (SELMAN A., 2007)



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ и ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

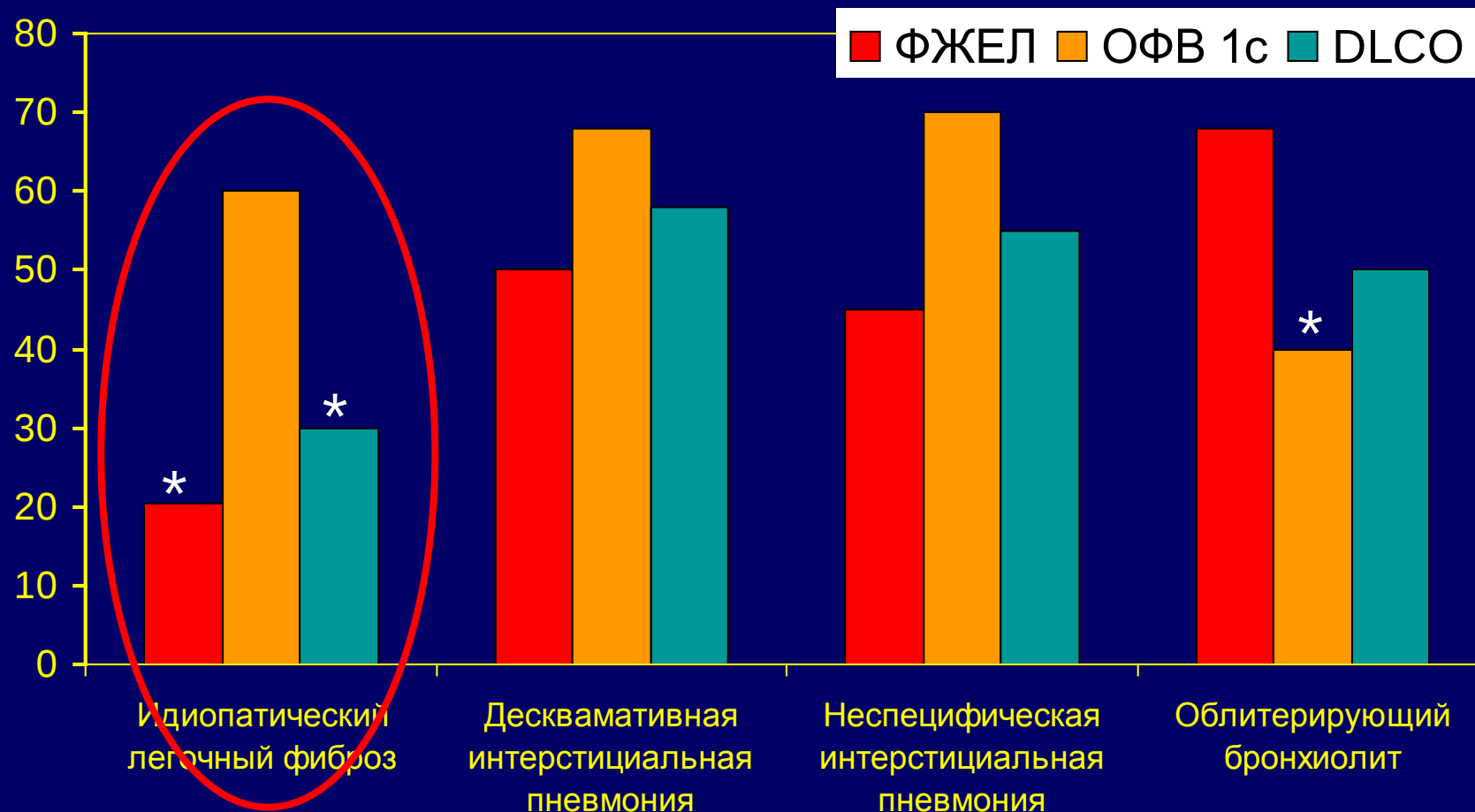


КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА И ДРУГИХ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ



НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФВД ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

% от должного



* $p < 0,05$ по сравнению с другими группами

Предикторы тяжести течения и прогрессирования ИЛФ

Тесты/клинические показатели	Критерии включения в исследование	Исследование конечной точки
FVC	✓	✓
DL _{CO}	✓	✓
6MWT	✓	✓
Легочная гипертензия	✓	
Шкала одышки		✓
госпитализация		✓

Биомаркеры ИЛФ

- Подтвержденной доказательной базы
 - CCL18 сыворотки
 - LOXL2
 - теломераза
 - Сурфактантные белки А и D типов
 - KL-6
 - Матриксные металло-протеиназы (MMP1/MMP7)
 - Циркулирующие фиброциты
 - Клинические параметры
- Находящиеся на стадии обоснования доказательной базы
- Не имеющие широкого применения

КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

БОЛЬШИЕ ПРИЗНАКИ:

Снижение ФВД
Снижение DLCO
Сокращение дистанции
при 6-ти минутном
тесте с нагрузкой
(норма 280-300 м)
Р ср. ЛА (легочная
гипертензия)
Двусторонняя
инфильтрация в
базальных сегментах
легких

МАЛЫЕ ПРИЗНАКИ:

Крепитация
Кашель
Цианоз
Хрипы
Пальцы Гиппократата
Отеки
Лихорадка

ПРИОРИТЕТЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ИБЛ

- Визуализирующие методы исследования (КТ легких, КТ в режиме высокого разрешения, рентгеноконтрастные методы и т.д.)
- Морфологическая верификация диагноза

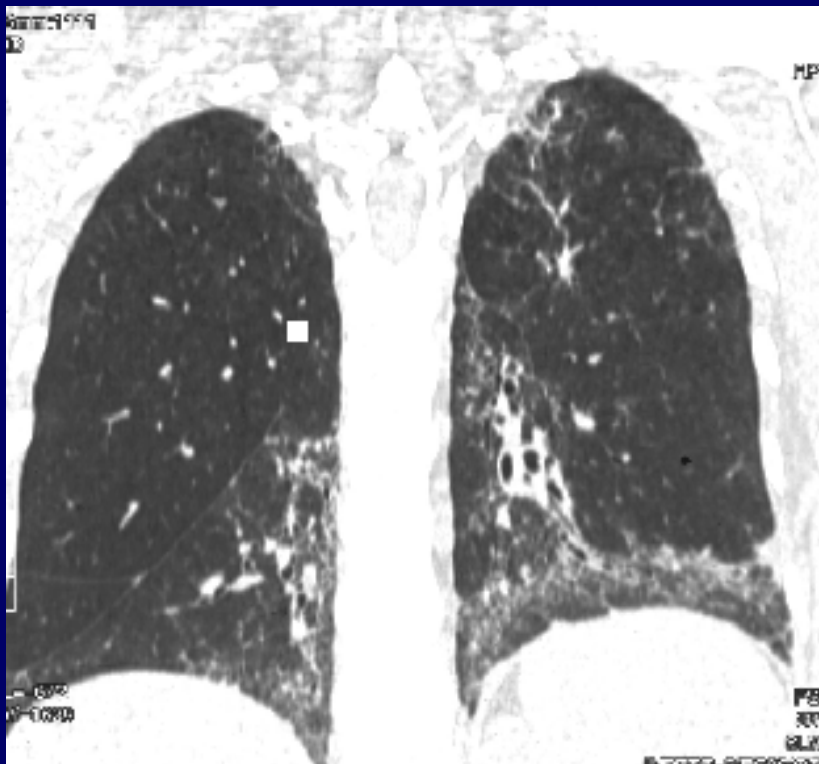
ДОСТАТОЧНО ЛИ ТОЛЬКО
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ?

КТ-КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

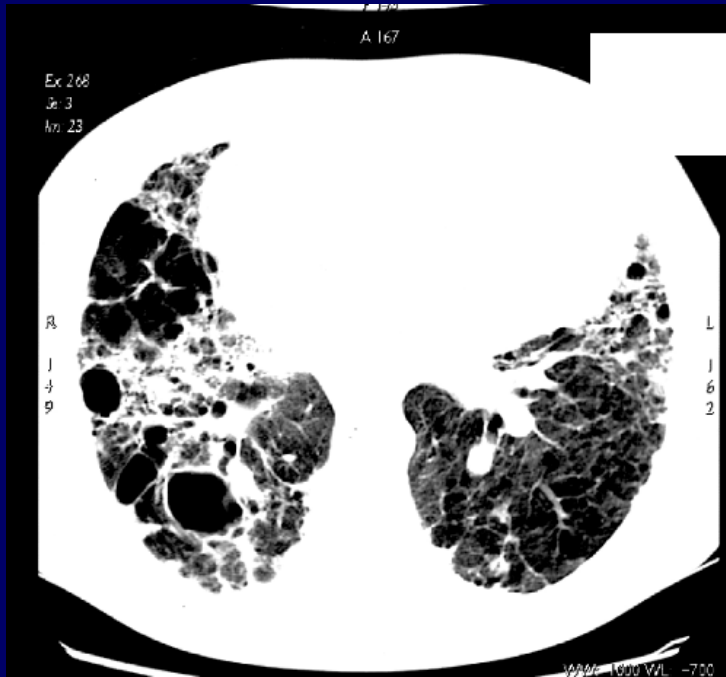
- Утолщение межалвеолярных перегородок
- Сетчатая деформация легочного рисунка
- «Матовое стекло»
- «Сотовое легкое»
- Очаговые изменения

*W.D. Travis et al Handling and Analysis of Bronchoalveolar Lavage and Lung Biopsy Specimens With Approach to Patterns of Lung Injury ARP Atlases. 2007;1:17-47. American Registry of Pathology
Posted 04/19/2007*

Локализация поражения лёгочной ткани у больных ИБЛ



КЛЮЧЕВЫЕ КТ-КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА – «СОТОВОЕ ЛЕГКОЕ»



- Обычная интерстициальная пневмония
- Лимфангиолейомиоматоз

КТ-КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ И ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

«Матовое стекло»

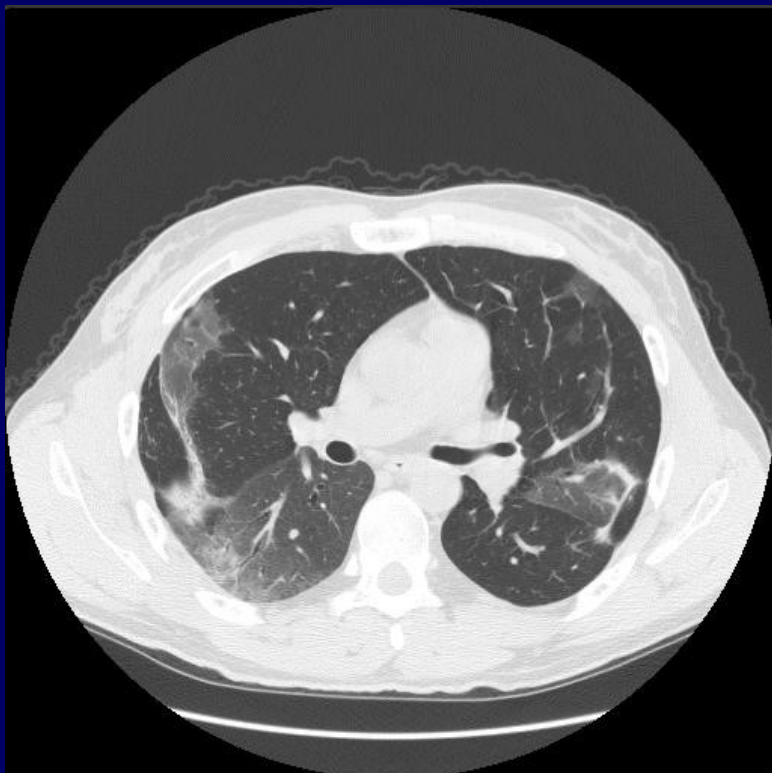


Десквамативная
интерстициальная
пневмония

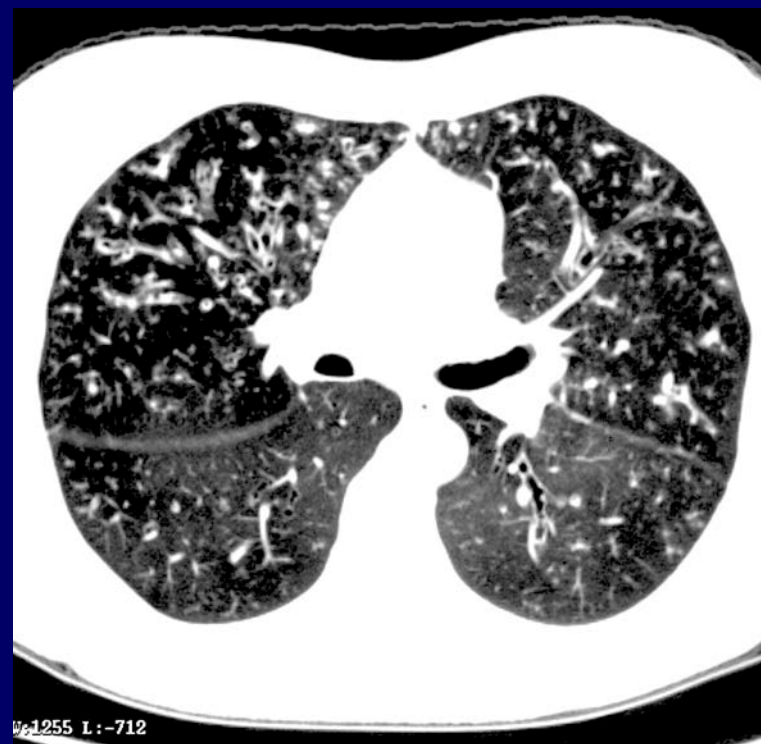
Экзогенный
аллергический альвеолит

Лимфоцитарная
интерстициальная
пневмония

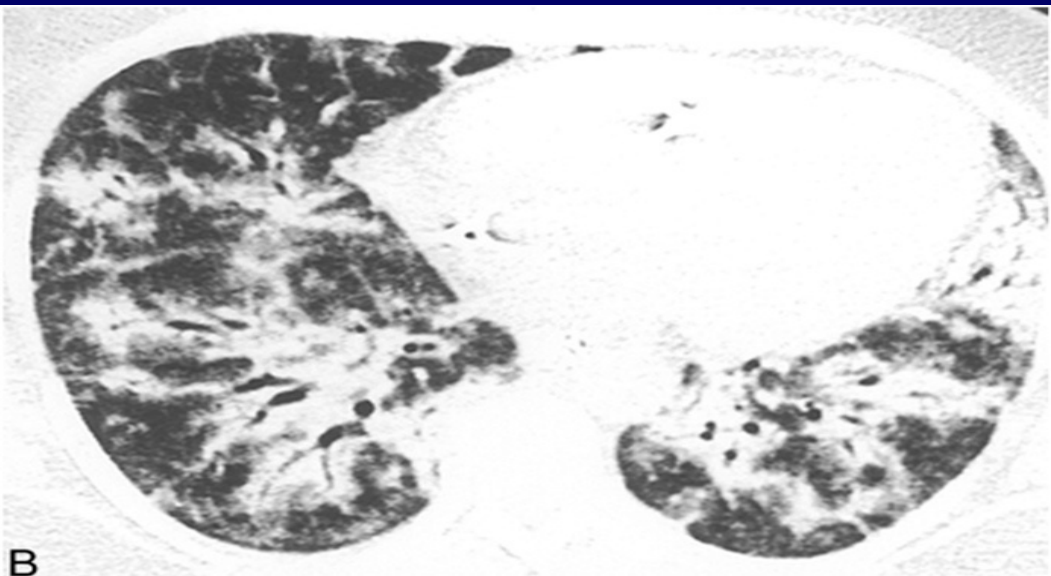
Альвеолярный протеиноз



Облитерирующий бронхиолит («дерево в почках»)



Криптогенная пневмония



МОЛЕКУЛЯНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИБЛ

- ВРОЖДЕННАЯ МУТАЦИЯ
- УСИЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА
- СУППРЕССИЯ ИЛИ УДАЛЕНИЕ ГЕНА



ПОВРЕЖДЕНИЕ АЛЬВЕОЛОЦИТОВ 2 ТИПА, НАРУШЕНИЕ
ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ, ГЕМОМРАГИИ,
ДИСТРЕСС,
ФИБРОЗ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ТКАНИ ЛЕГКОГО

O.Rosas ,N.Kaminski

*When It Comes to Genes--IPF or NSIP, Familial or Sporadic--They're All the Same
Am. J. Respir. Crit. Care Med., January 1, 2007; 175(1): 5 - 6.*

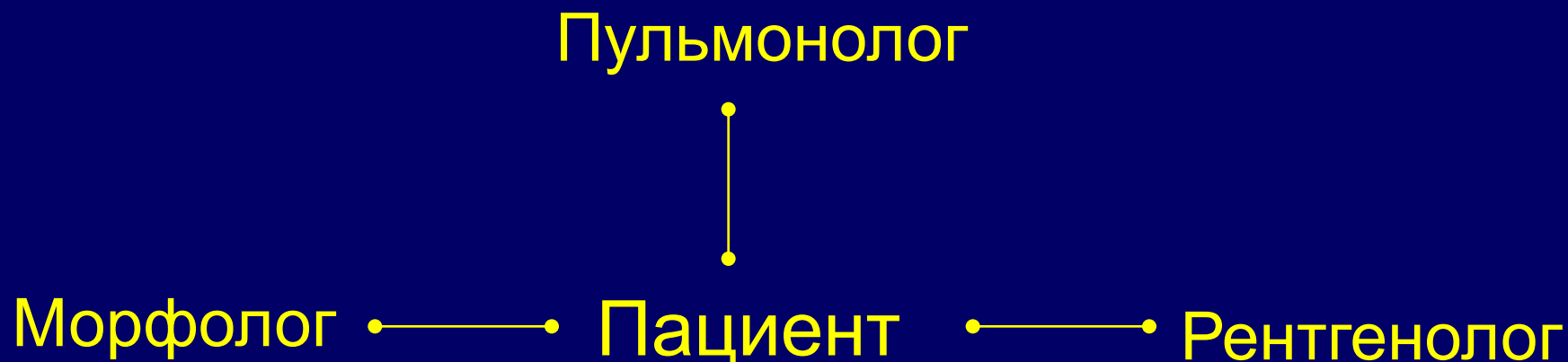
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

- Цитологическое и морфологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа
- Трансбронхиальная биопсия
- Открытая биопсия легкого
- Торакоскопическая биопсия
- Игловая биопсия
- Биопсия плевры

Преимущества биопсии легкого для диагностики ИБЛ

- Высокая информативность
- Позволяет прогнозировать исход
- Расширяет возможности для изучения механизмов прогрессирования идиопатических интерстициальных пневмоний

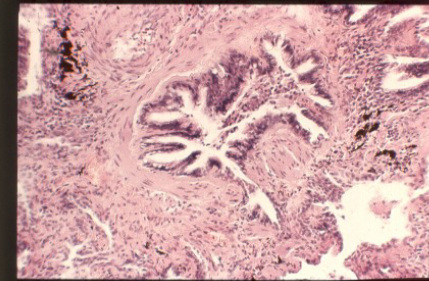
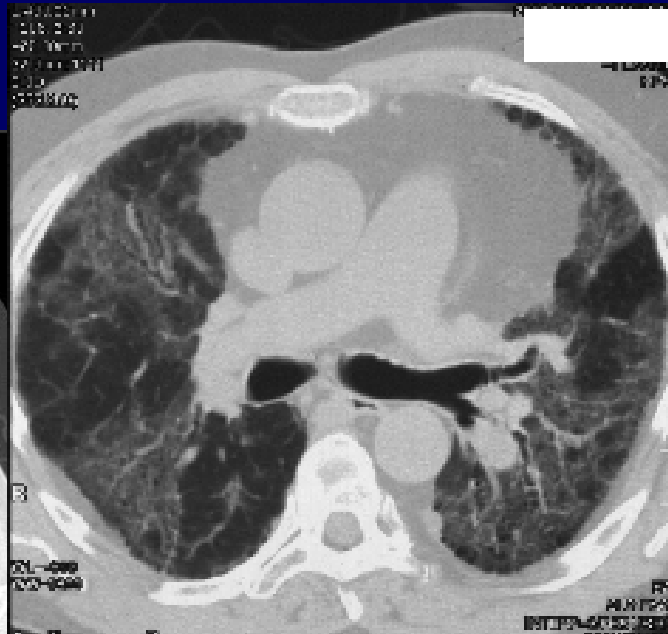
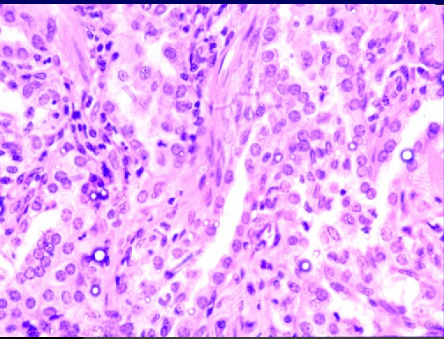
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ



Десквамативная интерстициальная пневмония

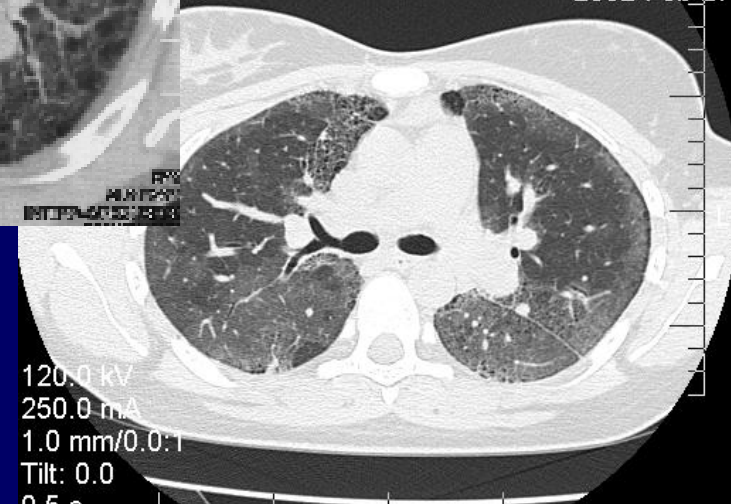
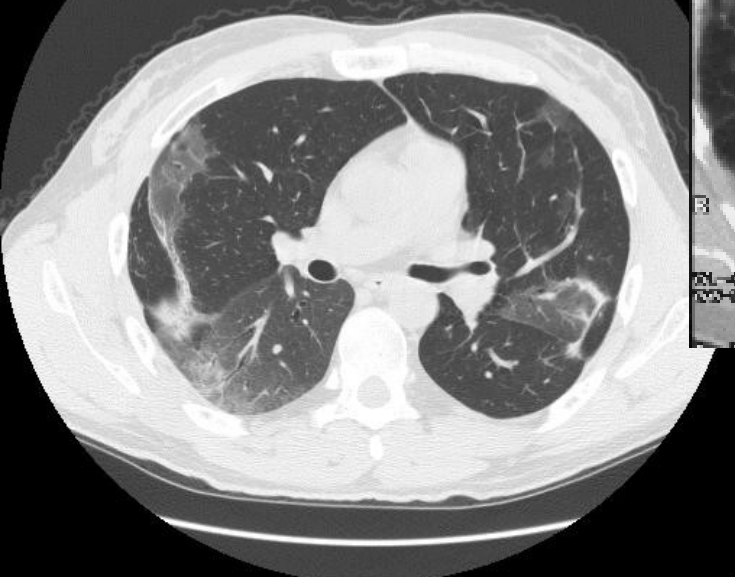
КТВР: Симптом «матового стекла».

Гистологические признаки: Альвеолы, заполненные макрофагами, интерстициальная воспалительная инфильтрация



A

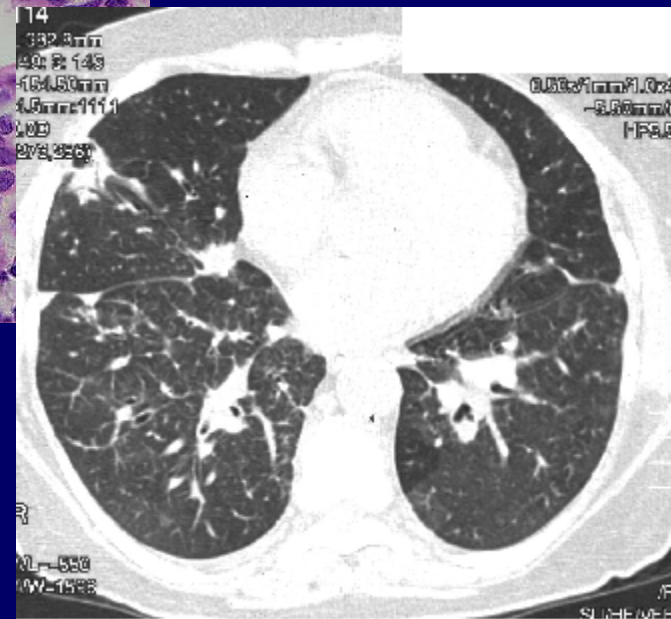
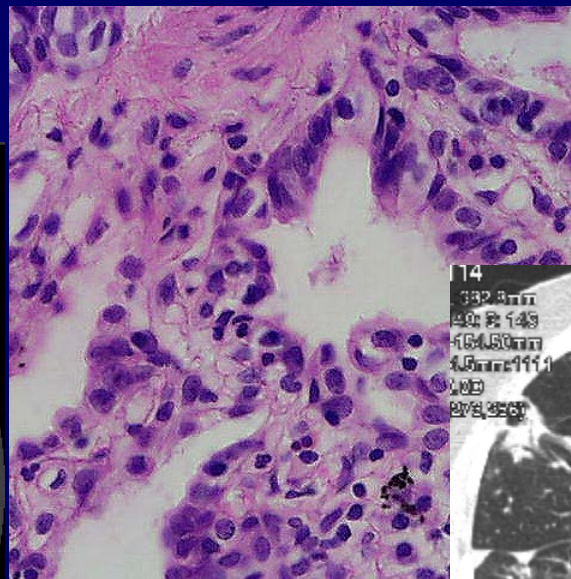
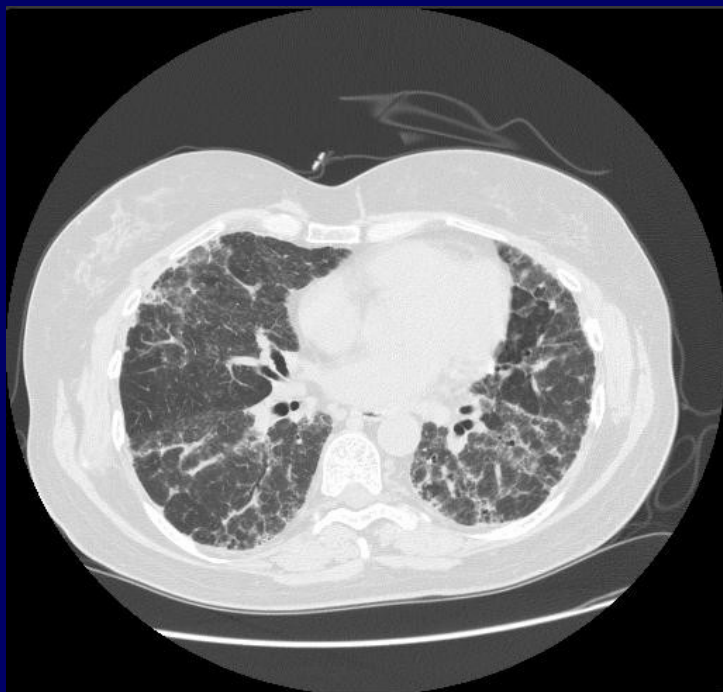
2002 Feb 27



Неспецифическая интерстициальная пневмония

КТВР: Уплотнение междольковых и внутридольковых перегородок.
Симптом «матового стекла»

Гистологические признаки: Воспалительные изменения альвеолярных
перегородок, фиброз



ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКИХ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ-
ВОЗМОЖЕН ЛИ УСПЕХ?

ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

- Кортикостероиды
- Цитостатики (циклофосфан)



**1 мг/кг в сутки в сочетании с
«пульсовым» введением до 1000 мг**

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ КАРДИНАЛЬНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА?

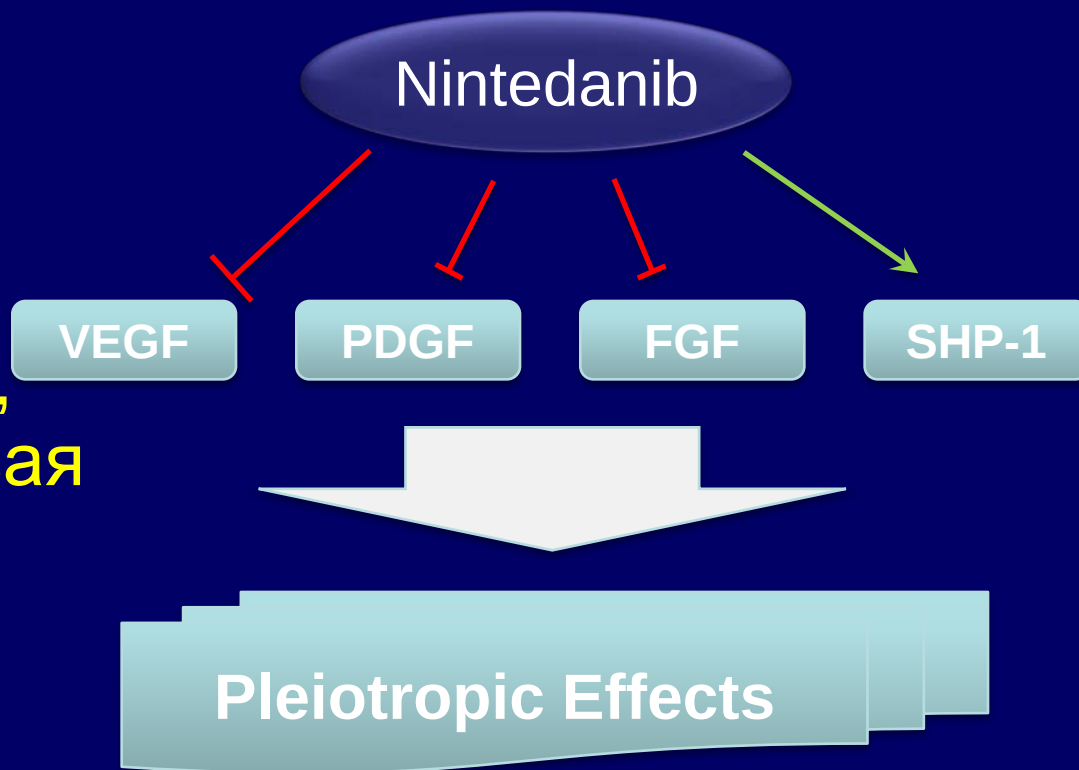
- «Золотого стандарта» диагностики и лечения не существует
- Трансплантация легких?

Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ

Не назначать	Не рекомендовано	Возможно	Рекомендовано
Комбинация преднизолона, азатиоприна и NAC	ГКС	Антирефлюксная терапия	<u>Нинтеданиб</u> – ингибитор тирозинкиназы
Антикоагулянты Амбрисентан	Цитостатики Колхицин Циклоспорин А Интерферон- γ -1b Бозентан Мацитентан Этанерцепт Силденафил Иматиниб NAC		Пирфенидон моделирование трансформирующего фактора роста ТФР

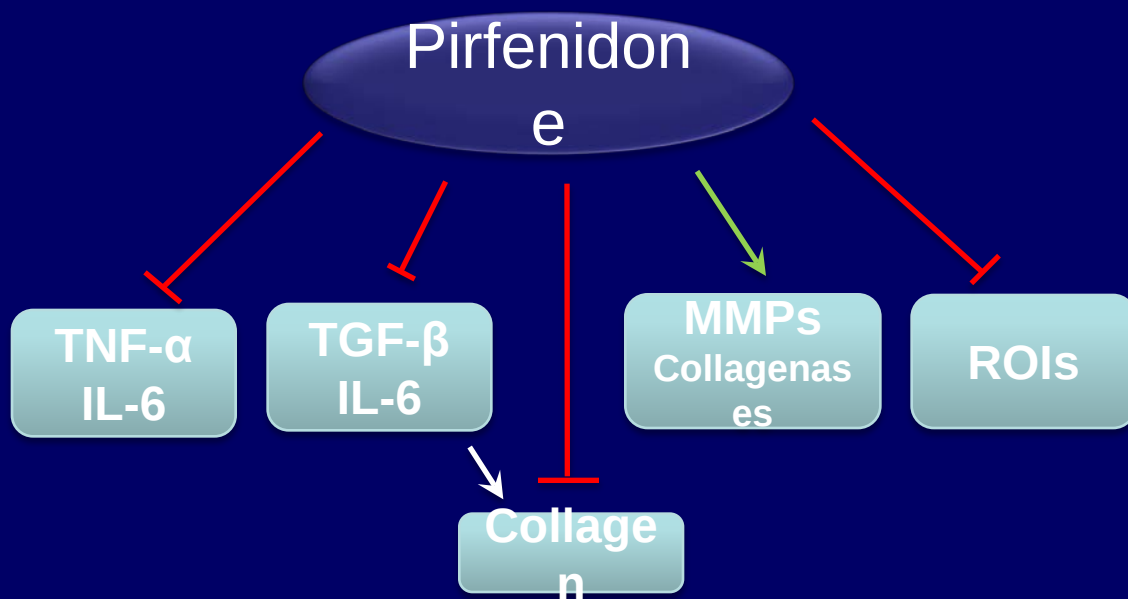
Возможные механизмы действия нинтеданиба

- Ингибитор тирозинкиназы
- Активатор фосфатазы
- Антиангиогенная, противоопухолевая активность



Возможные механизмы действия пирфенидона

- Антифиброзные
- Активен на нескольких животных моделях фиброза (легкие, печень, почки)



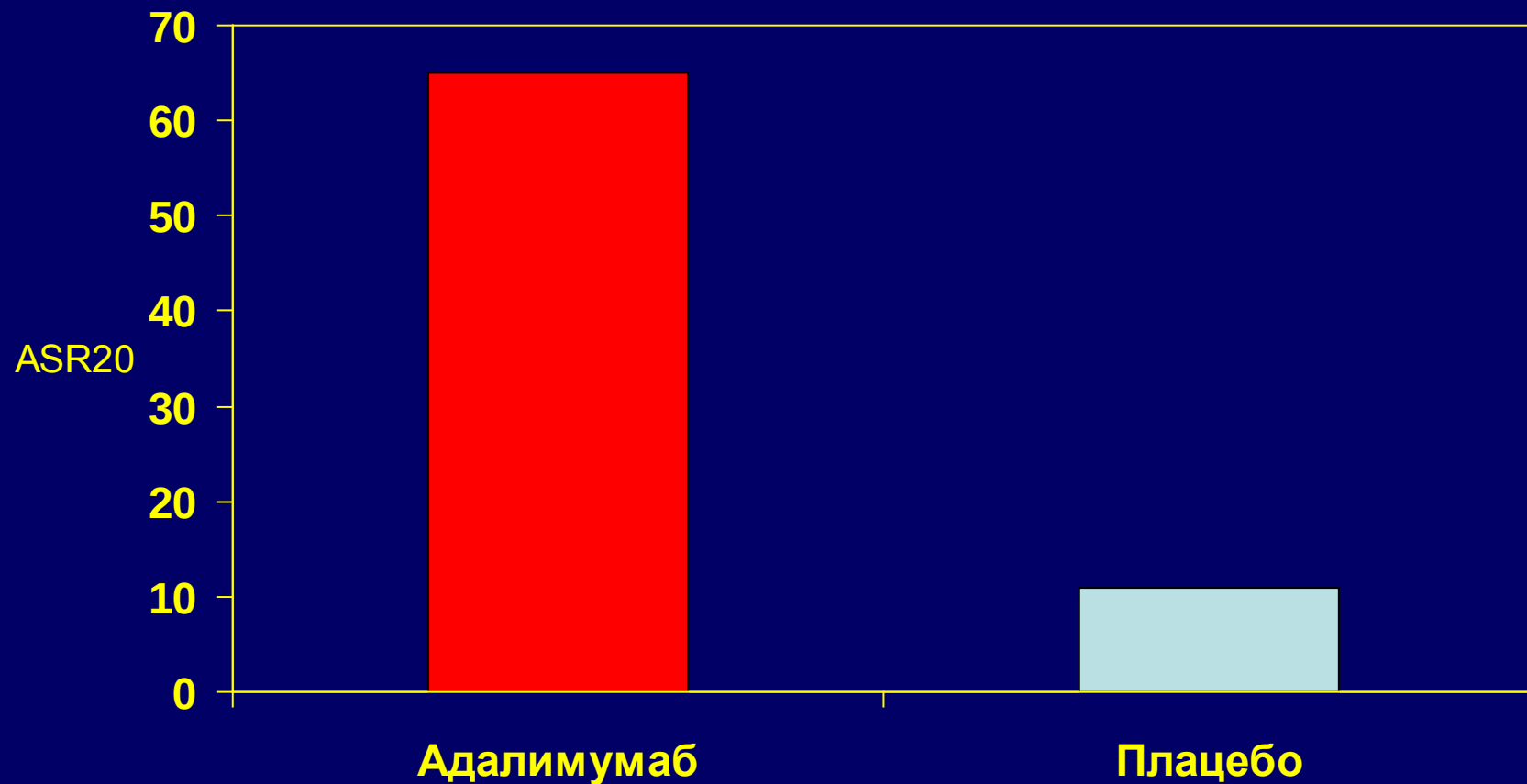
Клинические исследования, проведенные у больных с идиопатическим легочным фиброзом

Drug	Aim/Mechanism of Action	Sponsor	ClinicalTrials.gov Identifier
QAX576	It may down-regulate IL-13	Novartis	NCT00532233
FG-3019	It blocks CTGF	FibroGen	NCT00074698
Bosentan (BUILD-3)	Inhibitor of ET-1	Actelion	NCT00391443
Macitentan	Inhibitor of ET-1	Actelion	NCT00903331
Bosentan	Indicated for PAH	UCLA; Actelion	NCT00625469
Ambrisentan (ARTEMIS-IPF)	Inhibitor of ET-1 (selective for ET-A)	Gilead Sciences	NCT00768300
Pirfenidone	Antifibrotic effects in vitro and in experimental models	InterMune	NCT00287729
Zileuton	Inhibitor of leukotrienes	University of Michigan	NCT00262405
Gleevec (imatinib mesylate)	Tyrosine kinase inhibitor	Daniels, Craig E., MD, Novartis	NCT00131274
Octreotide (somatostatin analogue)	Anti-inflammatory and antifibrotic properties in vitro and in vivo	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France	NCT00463983
GC1008	Antibody that neutralizes TGF- β	Genzyme	NCT00125385
Inhaled IFN- γ	Anti-fibrotic effects	New York University School of Medicine; National Center for Research Resources, Stony Brook University; Respironics	NCT00563212
Inhaled IFN- γ	Same as previous	New York University School of Medicine	NCT00212563
Tetrathiomolybdate	Copper chelating agent	University of Michigan; Coalition for Pulmonary Fibrosis	NCT00189176
BIBF 1120	Inhibits profibrotic growth factors	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	NCT00514683
NAC alone or with azathioprine and prednisone	Effect of the antioxidant NAC	NHLBI	NCT00650091
Thalidomide	Indicated for cough. Suppresses functional up-regulation of sensory fibers within the respiratory tract	Johns Hopkins University	NCT00600028
Sildenafil	Indicated for PAH	University of California, Los Angeles, and Pfizer	NCT00625079
Sildenafil	Indicated for PAH	NHLBI; Pfizer	NCT00517933
Sildenafil	Indicated for PAH	Department of Veterans Affairs	NCT00359736
Inhaled Iloprost	Indicated for PAH; Secondary purpose: to evaluate antifibrotic properties	Actelion	NCT00109681
CNTO 888	Phase II study	Centocor	NCT00786201
Losartan	An antagonist of angiotensin type 1 receptor	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; NCI	NCT00879879
Interferon-alfa lozenges	Reduce the frequency and severity of coughing	Amarillo Biosciences; Texas Tech University Health Sciences Center	NCT00690885

НАНОМЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ИБЛ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛУИМУЦИЛА

- Влияние на синтез свободнорадикальных молекул
- Восполнение депо глутатиона
- Контроль эндотелиальной активности
- Предовращение системных (внелегочных) поражений

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ФНО –АЛЬФА ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ARMADA, STAR, DEO05, DEO37, n=927)



МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ИБЛ

- Правожелудочковая недостаточность
- Отсутствие улучшения толерантности к физическим нагрузкам после 3-х месячного лечения

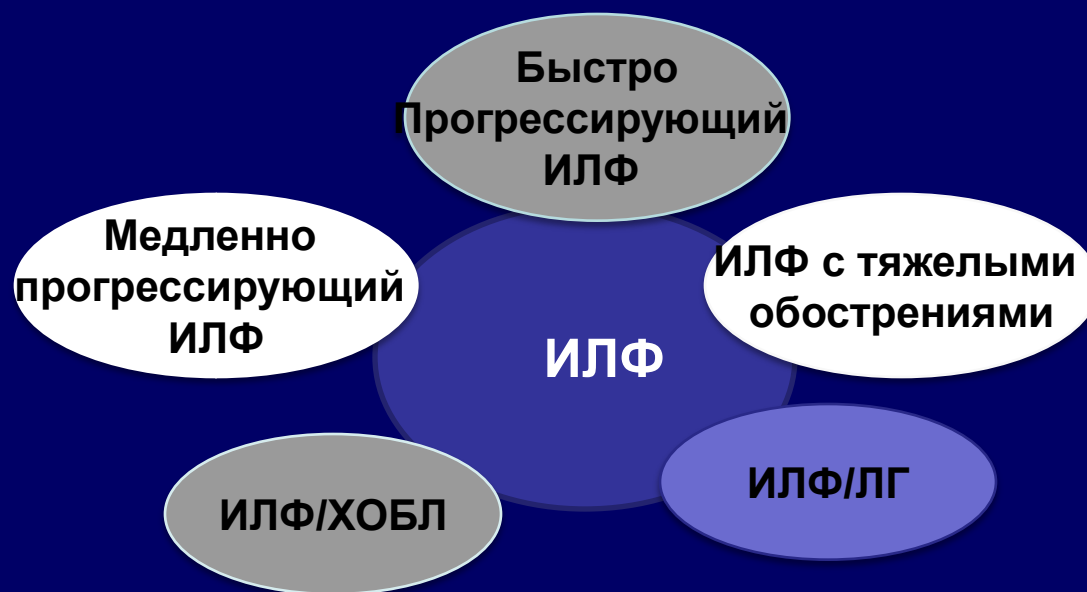
Повышение сывороточного уровня мочевой кислоты, натрий-уретического пептида B(brain)-типа

КЛЮЧЕВЫЕ ОРИЕНТИРЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ИБЛ

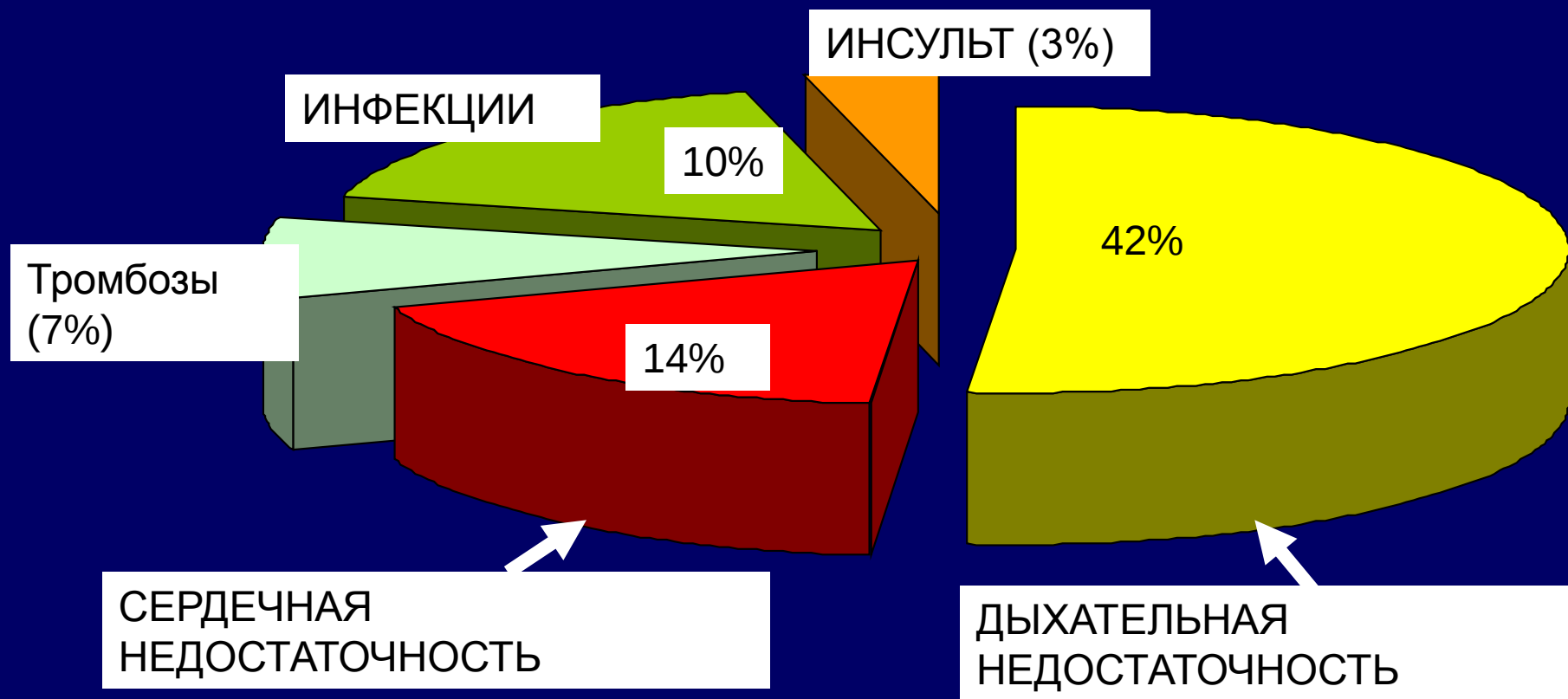
- 6-ти минутный тест с нагрузкой **>380 м**
- Насыщение крови кислородом (объем кислорода, потребляемый в мин)
> 10,4 ml/ мин/ кг)
- Стабильная системная гемодинамика
(систолическое артериальное давление
-120 мм. рт.ст)
- В (brain) натрий-уретический пептид
(< 180 пг/мл)

Задачи клинических исследований идиопатического лёгочного фиброза

Клинические фенотипы



ПРИЧИНЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ИБЛ



- **Экзогенный аллергический альвеолит**

или гиперчувствительный пневмонит включает в себя группу близких интерстициальных заболеваний, характеризующихся преимущественно диффузными воспалительными изменениями легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, развивающимися в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов, являющихся продуктами бактерий, грибов, животных белков, некоторых низкомолекулярных химических соединений.

Синдром	Источник антигена	Возможный антиген
Легкое фермера	Заплесневелое сено	Thermophilic Actinomycetes: Mycropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris; Aspergillus spp.
Багассоз	Сахарный тростник	Mycropolyspora faeni, Thermoactinomyces sacchari
Легкое лиц, выращивающих грибы	Компост	Thermoactinomyces vulgaris, Mycropolyspora faeni
Легкое лиц, использующих кондиционеры	Кондиционеры, увлажнители, обогреватели	Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Ameba, Fungi
Субероз	Кора пробкового дерева	Penicillium frequentans
Легкое варщиков солода	Заплесневелый ячмень	Aspergillus clavatus
Болезнь сыроваров	Частицы сыра, плесень	Penicillium caseii

Синдром	Источник антигена	Возможный антиген
Болезнь сыроваров	Частицы сыра, плесень	Penicillium caseii
Секвойоз	Древесная пыль секвойи	Ggaphium spp., Pupullaria spp., Alternaria spp.
Легкое производящих детергенты	Детергенты, ферменты	Bacillus subtilus
Легкое любителей птиц	Экскременты, перхоть птиц	Сывороточные белки птиц
Легкое лабораторных работников	Моча и перхоть грызунов	Протеины мочи грызунов
Легкое нюхающих порошок гипофиза	Порошок гипофиза	Свинные и бычьи протеины
Легкое занятых в производстве пластмасс	Диизоцианаты	Toluene diisocianate, diphenylmethane diisocianate
"Летний" пневмонит	Пыль влажных жилых помещений (Япония)	Trichosporon cutaneum

Основные формы экзогенного аллергического альвеолита

- **Острая форма**

1. Симптомы возникают через 4-6 часов после экспозиции антигена
2. Озноб, лихорадка, кашель, одышка, тошнота, миалгии, уменьшение массы тела
3. Хрипы в легких с обеих сторон, тахипноэ, тахикардия
4. Лейкоцитоз, интерстициальные инфильтраты
5. Бессимптомный период при исключении экспозиции с антигеном
6. Нормальная легочная функция и отсутствие рентгенологических изменений
7. Появление симптомов при возобновлении антигенной экспозиции

- **Подострая форма**

- **Хроническая форма**

1. Пролонгированная антигенная экспозиция низкой интенсивности
2. Отсутствие острых эпизодов
3. Прогрессирующее течение заболевания с постоянными респираторными симптомами
4. Длительные (упорные) миалгии, общее недомогание
5. Варьирующая анорексия, уменьшение массы тела

Гранулематозный альвеолит

- Саркоидоз
- Вирусные инфекции (вирусы гепатита В и С, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус)
- Экзогенный аллергический альвеолит
- Лекарственная болезнь

Частота вовлечения органов при саркоидозе

Орган или система	Частота вовлечения (%)
Легкие	до 90
Внутригрудные лимфатические узлы	75–80
Кожа	25
Периферические лимфатические узлы	15
Глаза	12–80
Слюнные железы	5–7
Печень	50–80
Опорно–двигательный аппарат	5
Селезенка	6,7
ЦНС	4,6
Сердце	2,3
Почки	1
Костный мозг	3,9

Классификация саркоидоза WASOG/ATS/ERS (2000)

- | |
|--|
| 0 – Нормальная рентгенограмма (при отсутствии видимых рентгенологических изменений диагноз саркоидоза не может быть исключен при поражении других органов) |
| 1 – Двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия (ВГЛА) |
| 2 – Двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия в сочетании с инфильтрацией легочной паренхимы |
| 3 – Инфильтрация легочной паренхимы (без ВГЛА) |
| 4 – Фиброз легких |

Обращаемость к специалистам больных с саркоидозом

Специалист	Симптом
Терапевт/пульмонолог	Лихорадка, потеря веса, одышка, кашель, внутригрудная лимфаденопатия, легочная инфильтрация, <i>сog pulmonale</i>
Дерматолог	Узловатая эритема, <i>lupus pernio</i> , макуло–папулезная сыпь, бляшки, рубцы
Ревматолог	Узловатая эритема, артриты, артралгии, миалгии, поражение костей, сухой синдром (гиполакримия, ксеростомия), паротит, лихорадка неясного генеза, боли в нижней части спины
Офтальмолог	Передний увеит (иридоциклит), сухой кератоконъюнктивит, хориоретинит, глаукома, катаракта
Гастроэнтеролог	Гепатоспленомегалия
Невролог	Поражения черепных нервов, менингит, миопатия, нарушение пространственной ориентации

Дифференциальный диагноз саркоидоза и туберкулеза

Признаки	Саркоидоз	Туберкулез
Возраст	20-50	Не зависит
лихорадка	Редко	Часто
Узловатая эритема	часто	Встречается
Поражение слюнных и слезных желез	часто	Редко
плевра	редко	Часто
перикард	редко	Встречается
лимфаденопатия	двусторонняя	Односторонняя
Кальцификаты в легких	редко	Часто
гиперкальциемия	часто	Редко
Проба Манту	Анергия (80%)	Положительная
Тест Квейма	положительный	Отрицательный
Ангиотензин-превращающий фермент	Повышен (80%)	Не повышен
Лечение противотуберкулезное	-	+
стероиды	+	-

Возможные причины саркоидоза (James and Zumla 1999)

- **Бактерии и другие организмы** - Микобактерии
Компоненты клеточной стенки
стрептококков *Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, Микопlasма, Нокариды
- **Вирусы** - Эпштейна-Барра, Герпес, Корь, Цитомегаловирус, Коксаки В, Ретровирусы
- **Химические вещества** - бериллий, цирконий, сосновая пыльца, пыль арахиса, глина

Показания к кортикостероидной терапии саркоидоза

Абсолютные	Относительные
Неврологические проявления Кардиологические проявления Гиперкальциемия Глазные симптомы (при неэффективности местной терапии) Другая жизне- или органоопасная болезнь	Заболевания легких с клиническими симптомами Артриты Гепатит ССВО (SIRS)
ССВО (SIRS)- синдром системного воспалительного ответа	

Категории препаратов – альтернатива кортикостероидам при саркоидозе

- Противомикробные препараты

Хлорохин

Гидроксихлорохин

Миноциклин

- Цитотоксические агенты

Метотрексат

Лефлунамид

Азатиоприн

Циклофосфамид

- Цитокиновые модуляторы

Талидомид

Инфликсимаб

Адалидумаб

Этанерцепт

Редкие болезни

- Гистиоцитоз Х
- Легочный альвеолярный протеиноз
- Туберозный склероз
- Амилоидоз
- Болезнь Реклингаузена
- Лимфангиолейомиоматоз

Спасибо за внимание