

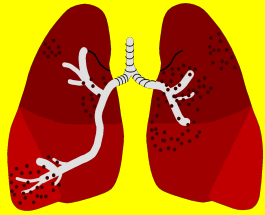
# Интерстициальные заболевания легких

В литературе интерстициальные болезни легких нередко отождествляют с интерстициальным легочным фиброзом, криптогенным фиброзирующим альвеолитом. Однако это понятие гораздо шире и объединяет гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся поражением респираторных отделов легкого и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Разнообразные патологические процессы, сопровождающиеся повреждением (токсическим, механическим, воспалительным) альвеолярных структур на всем протяжении от клеток альвеолярной выстилки до эндотелия легочных капилляров, как правило, приводят к развитию диффузного интерстициального фиброза легких.

# Интерстициальные заболевания легких

Среди пациентов, госпитализируемых в стационар с теми или иными заболеваниями легких, доля интерстициальных болезней легочной ткани достигает 15%.



## ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ (легочные фиброзы)

- ✓ ИЗЛ занимают до 10-15% в структуре всех болезней легких (Panos R.J., 1994)
- ✓ 130 заболеваний известной и неизвестной этиологии (Crystal R.G. Et al., 1981)
- ◆ фиброзирующие альвеолиты: ИФА, ЭАА, токсический альвеолит
- ◆ гранулематозы: саркоидоз легких, гистиоцитоз X, пневмокониозы, диссеминированный туберкулез
- ◆ диссеминации опухолевой природы: бронхиоло-альвеолярный рак, карциноматоз легких и др.
- ◆ другие диссеминации: идиопатический гемосидероз легких, синдром Гудпасчера, альвеолярный протеиноз, лейомиоматоз
- ◆ поражения легких при болезнях других органов и систем;  
диффузные болезни соединительной ткани, лучевые поражения легких и др.

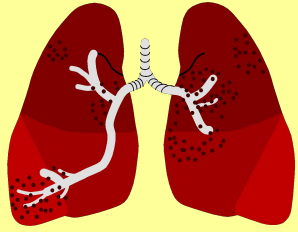
# **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ** **(идиопатический фиброзирующий альвеолит)**

---

**ИЛФ** составляет около 10% всех форм легочных фиброзов.

## **4 морфологические формы ИЛФ:**

- обычная ИП (90% всех форм)- летальность > 60%, средняя продолжительность жизни до 6 лет, мужчины старше 40 лет
- ДИП (респираторный бронхиолит) - летальность до 25%, средняя продолжительность жизни выше 10 лет, молодой возраст (5% всех форм)
- острая ИП (болезнь Хаммана-Рича) - летальность выше 89%, средняя продолжительность жизни до 1 года
- неспецифическая ИП - летальность 11-17%, прогноз м.б. благоприятный, в 80 % случаев возможен регресс (5% всех форм)



## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

ИФА - одно из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний из группы ИЗЛ

ИФА - характеризуется воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизацией альвеол, приводящим к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей ДН и смерти больного (Turner-Wurwick M. et al., 1980)

# Международные рекомендации по диагностике и лечению идиопатического фиброзирующего альвеолита



BTS  
1999



ATS/ERS  
2000



SPLF  
2004

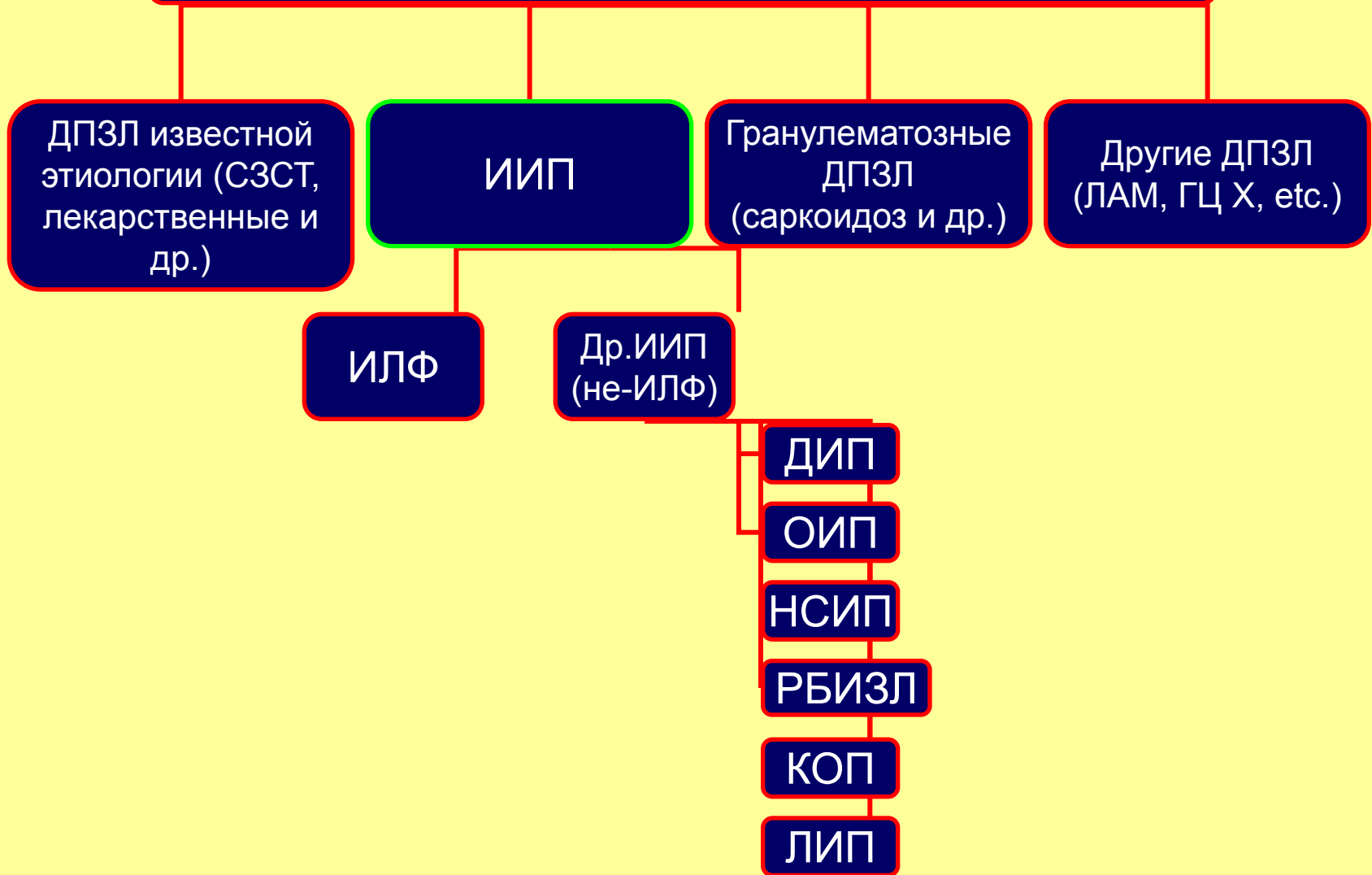


SEPAR  
2004



ATS/ERS  
2000

# Диффузные паренхиматозные заболевания легких (ДПЗЛ)



# Идиопатические интерстициальные пневмонии

- **Распространенность:** 13–20/100,000
- **Начало:** обычно 40-70 лет
- **Клиническая картина**
  - Прогрессирующая одышка при нагрузках
  - Кашель, чаще непродуктивный
  - При аускультации: крепитация
  - Диффузные изменения на Rn-графии и КТ легких
  - Рестриктивные изменения ФВД (снижение легочных объемов), снижение DLco, расширение AaPO<sub>2</sub>



**Пульмонолог**

**Рентгенолог**

**Диагноз**

**Морфолог**

**Правильный диагноз ИИП требует  
командного подхода и опыта**

# Диагностика ИЛФ: гистология

- Морфологическим субстратом ИЛФ является «обычная интерстициальная пневмония»
  - идиопатическое, прогрессирующее диффузное заболевание паренхимы легких, сопровождающее фиброобразованием
  - Хирургическая биопсия рекомендована больным с подозрением на ИЛФ, особенно, при наличии атипичных клинических и рентгенологических признаков
- Основной задачей гистологического исследования является разграничение ИЛФ от других форм ИИП

# Диагностика ИЛФ

- **Большие критерии**

- Исключение других известных форм ИЗЛ
- Нарушение ФВД
- Двусторонние базальные ретикулярные изменения по данным КТВР
- Отсутствие гистологических или цитологических признаков или трансбронхиальной биопсии или БАЛ другого заболевания

- **Малые критерии**

- Возраст >50 лет
- Незаметное начало одышки при физических нагрузках
- Длительность заболевания  $\geq 3$  мес
- Двусторонняя, базальная инспираторная крепитация

# Клиника ИФА

♦ возраст 40-70 лет, соотношение м : ж 1,7 : 1

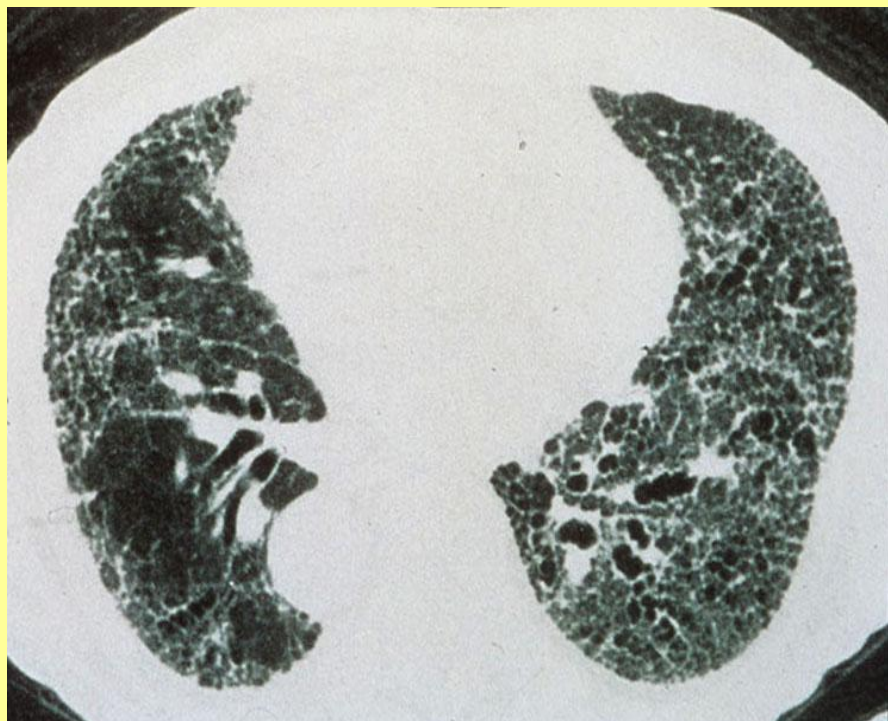
*Клиническая картина пациентов ИФА в %  
(British Thoracic Society Study, 1997)*

<b>Симптомы</b>	<b>Мужчины (n=373)</b>	<b>Женщины (n=215)</b>	<b>Все больные (n=588)</b>
♦ Одышка	86,9	91,6	88,6
♦ Кашель	72,9	77,2	74,5
♦ Хронический бронхит	20,4	16,7	19,0
♦ Артрит/артралгии	16,6	23,7	19,2
♦ «Барабанные палочки»	54,4	40,0	49,1
♦ Острое начало, связь с ОРЗ	17,2	20,0	18,2
♦ Нет симптомов	5,4	4,2	4,9

# Функциональные легочные тесты

1. На ранних этапах заболевания показатели ФВД в пределах нормы
2. При клинических симптомах -  $< FEV1$  и  $< FVC$ , коэф. Тиффно ( $FEV1/FVC$ ) в пределах нормы или повышен за счет преобладания рестриктивного типа нарушения
3. Снижение диффузионной способности легких - один из ранних признаков болезни.  
Установлена достоверная ( $r$ ) между  $DLCO$  и суммарной выраженностью гистологических изменений
4. На ранних стадиях заболевания  $< PaO_2$  ( $< SatO_2$ ) при физической нагрузке. При прогрессировании заболевания - в покое. Гиперкапния только в терминальном состоянии
5. Функциональные легочные тесты теряют свою ценность при сочетании ИФА и ХОБЛ (около 17 % больных)

# КТВР при ИЛФ



# Медикаментозная терапия ИЛФ

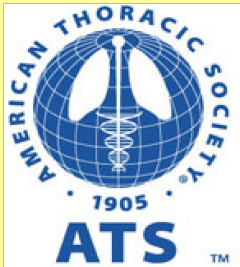
- Кортикостероиды
- Другие иммуносупрессанты
  - Азатиоприн
  - Циклофосфамид
- Антифиброзная терапия
  - Колхицин
  - D-Пеницилламин
  - IFN- $\gamma$
  - Пирфенидон
- Антиоксиданты
  - Глутатион
  - N-Ацетилцистеин
  - Другие
- Ингибиторы рецепторов эндотелина
- Ингибиторы специфических фиброгенных цитокинов и факторов роста

# Лечение

---

- обычная ИП - препараты первой линии - СКС (1,0-1,5 мг/кг). При улучшении или стабилизации показателей ФВД через 12 нед СКС 0,5 мг/кг на 12 мес., затем суточная доза СКС 0,25 мг/кг на 6 мес. Если через 12 недель FVC < на 15 %, DLCO < на 20%, то назначаются препараты второй линии - цитостатики: циклофосфамид (2 мг/кг) или азатиоприн (1-3 мг/кг), колхицин (0,6-1,2 мг/сут).
- ДИП - СКС





# Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement



*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664

- **Преднизолон (или аналоги)**
  - 0.5 мг/кг (тощей массы тела [LBW]) в сутки per os 4 нед,
  - 0.25 мг/кг (LBW) в сутки per os 8 нед, и затем снижение дозы до 0.125 мг/кг в сутки или 0.25 мг/кг через день
- **Азатиоприн или Циклофосфамид**
  - 2-3 мг/кг LBW в сутки per os.
  - Начинать с дозы 25–50 мг
  - Повышать дозу медленно, на 25 мг, каждые 7-14 дней до достижения максимальной дозы (150 мг/сутки)

# Преднизолон: схема терапии при ИИП

## Стандартный протокол SEPAR 2004

### Преднизолон (или аналоги)

- 4 нед – 1 мг/кг/с (максимум до 80 мг/с)
- Снижение дозы на 10 мг каждые 15 дней до дозы 20 мг/с
- 2 нед – 20 мг/кг
- снижение дозы до 5 мг/с (или 10 мг через день) до клинического улучшения

При отсутствии ответа на стероиды – добавление азатиоприна

# Преднизолон: схема терапии при СОР

Стандартный протокол Lazor et al., 2000

## Преднизолон

- 4 нед – 0.75 мг/кг/с
- 4 нед – 0.5 мг/кг/с
- 4 нед – 20 мг/с
- 6 нед – 10 мг/с
- 6 нед – 5 мг/с

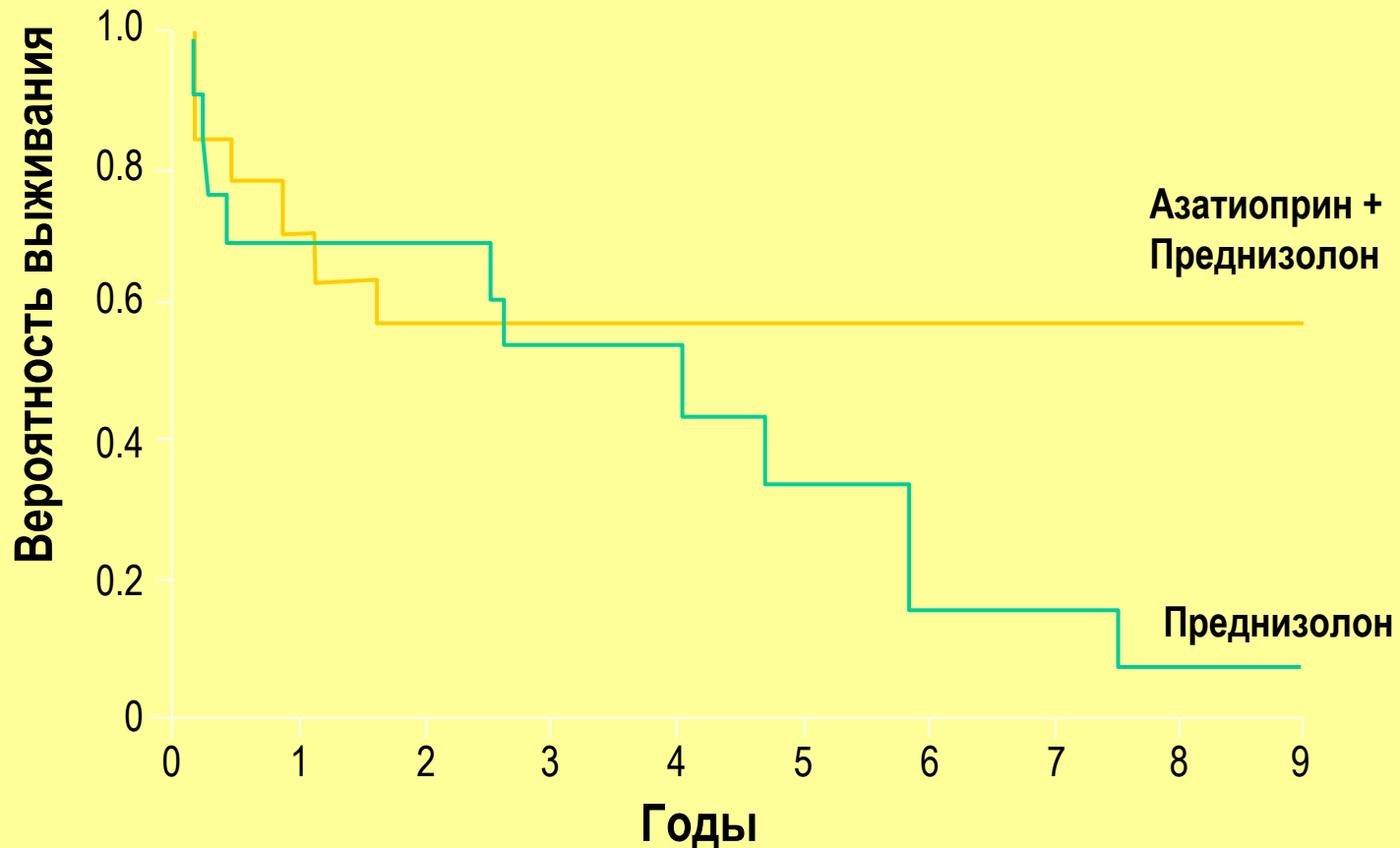
При острых ситуациях начало с метилпреднизолона 2 мг/кг/с в/в  
3-5 дней

При снижении дозы рецидивы – в 58%

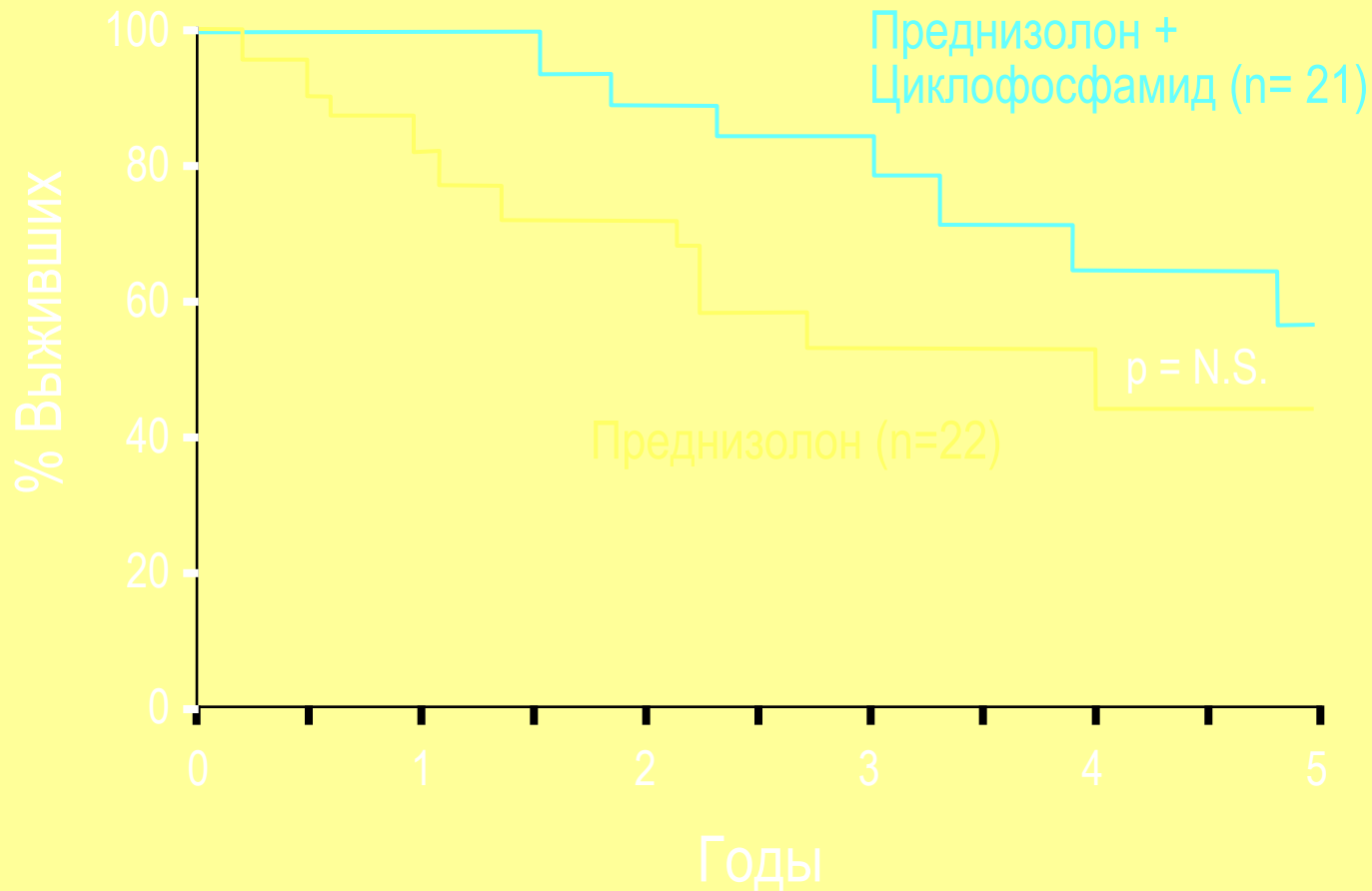
При рецидивах:

- 12 нед – 20 мг/с
- 6 нед – 10 мг/с
- 6 нед – 5 мг/с

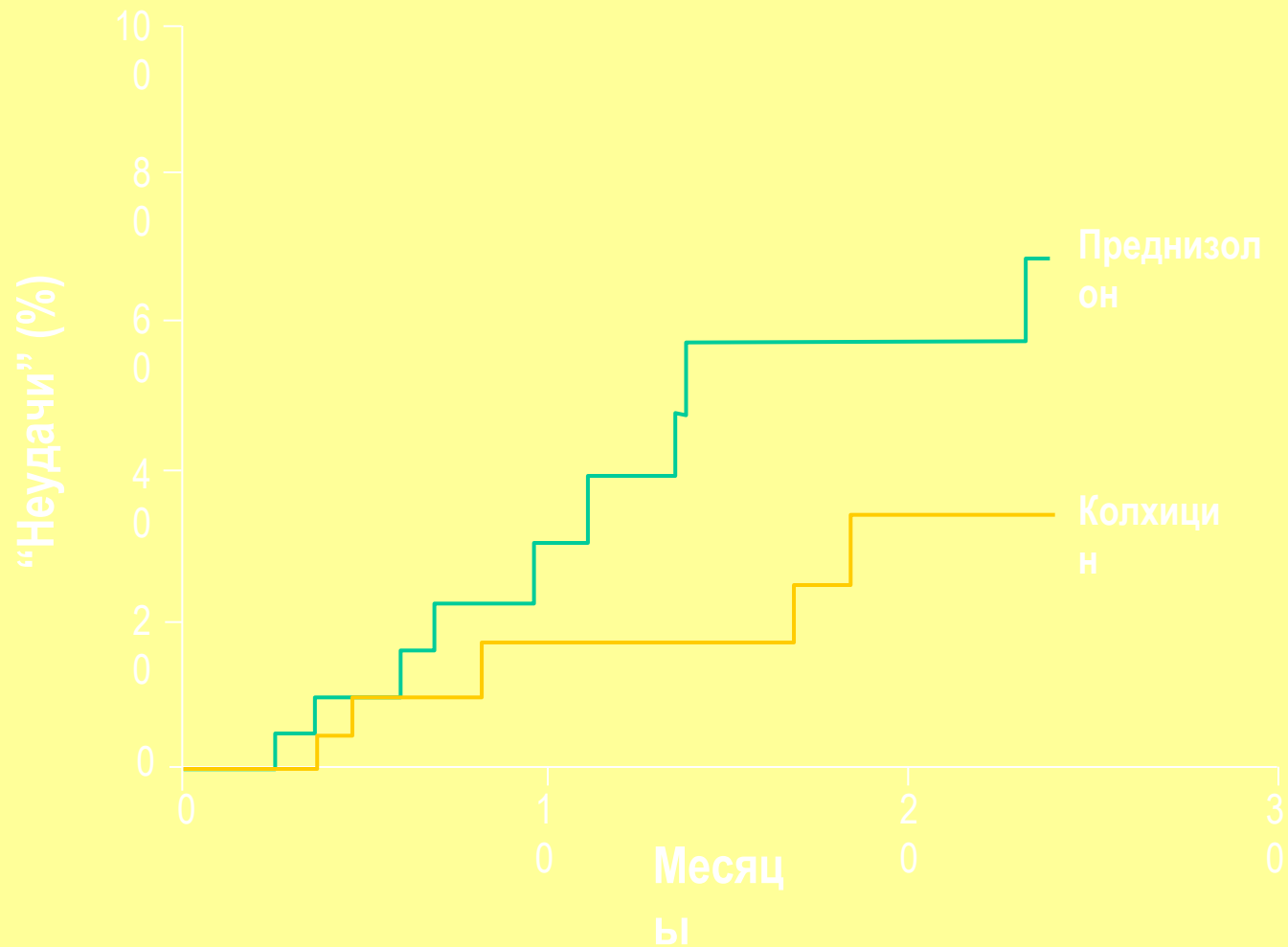
# Азатиоприн + Преднизолон vs Преднизолон у больных ИЛФ



# Циклофосфамид + Преднизолон vs Преднизолон у больных ИЛФ

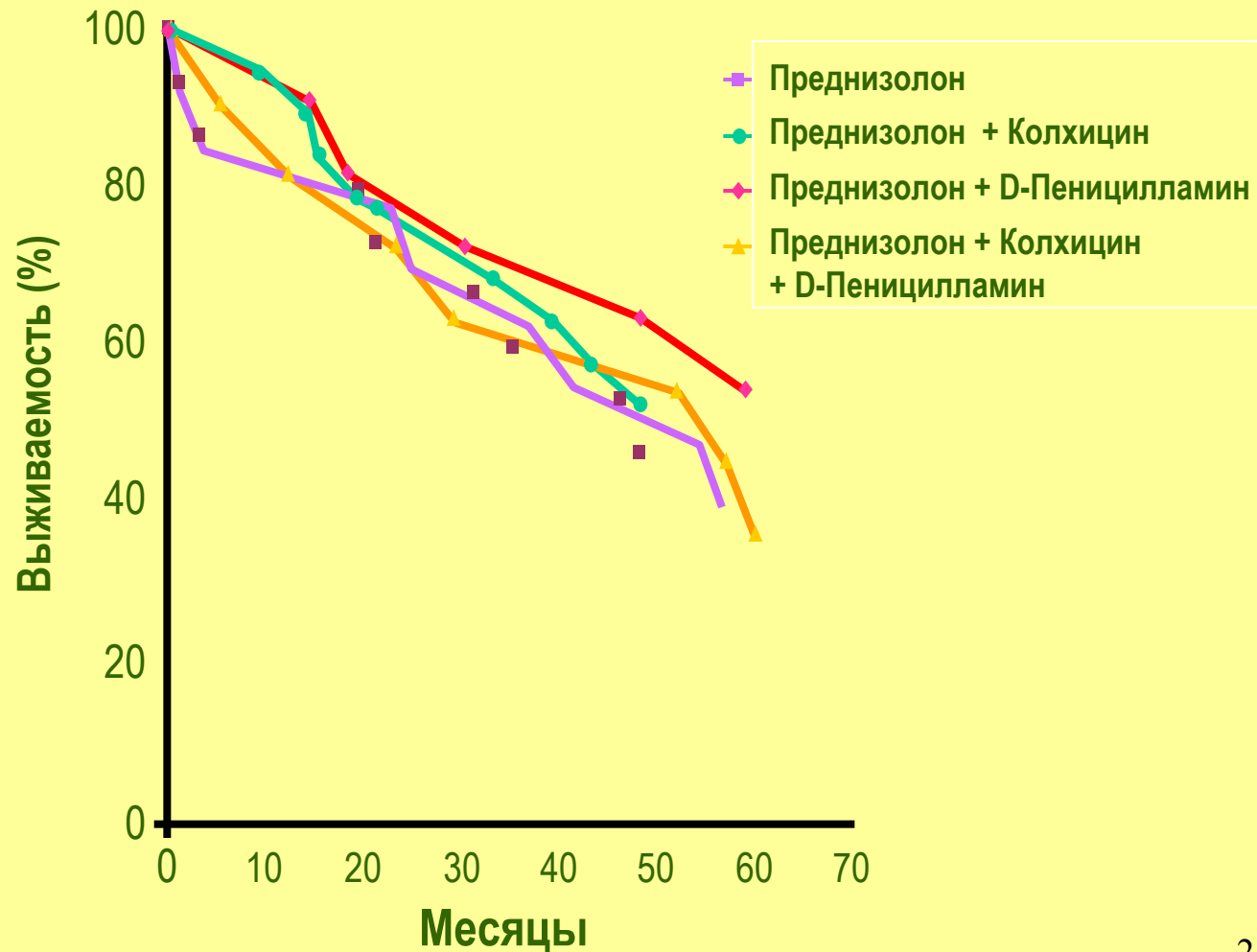


# Колхицин vs Преднизолон у больных ИЛФ



# Применение флуимуцила при ИФА

# Влияние терапии на выживаемость больных ИЛФ





# The **IFIGENIA** -TRIAL:

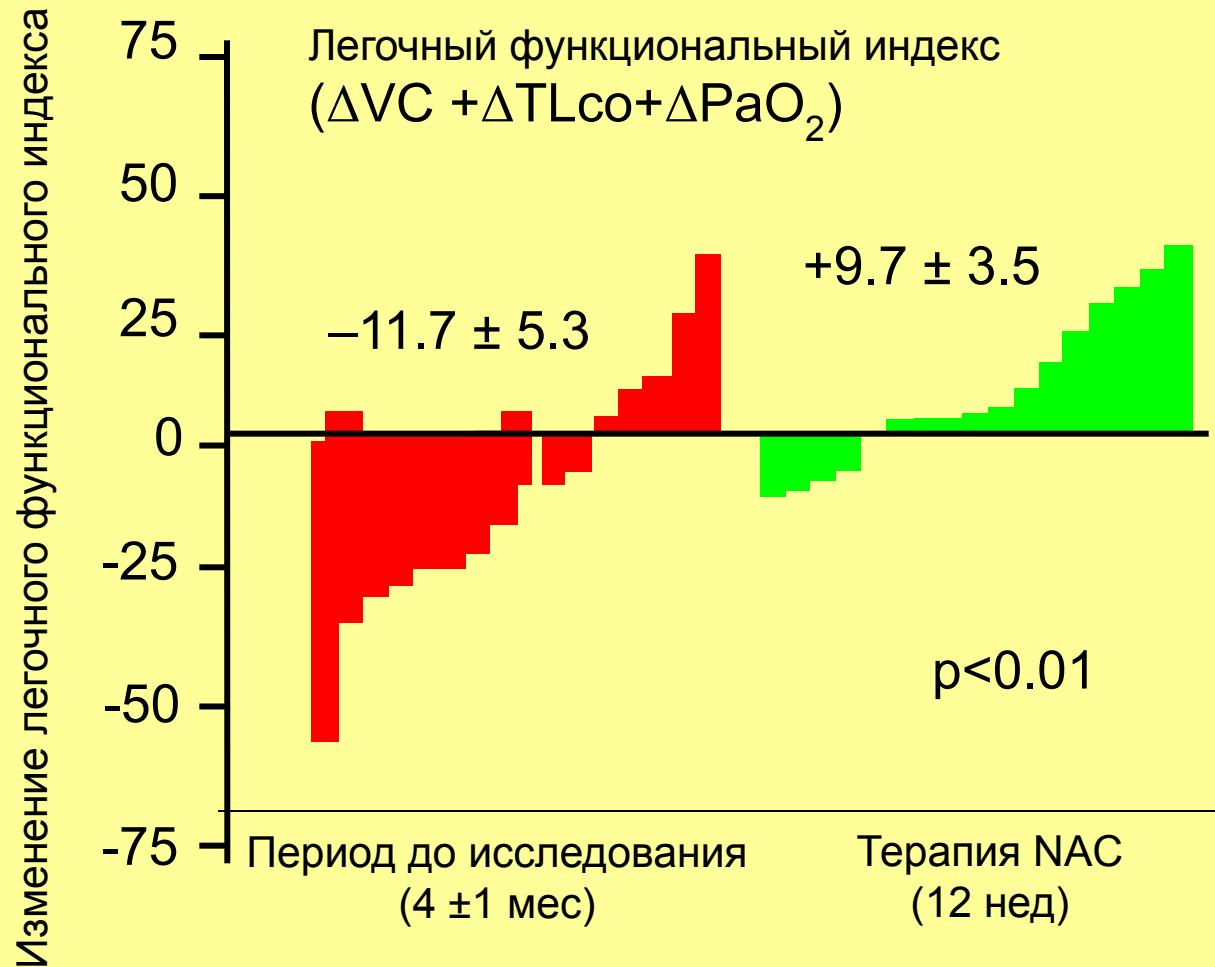
Idiopathic pulmonary  
Fibrosis International Group  
Exploring **NAC I** Annual

# Исследование IFIGENIA

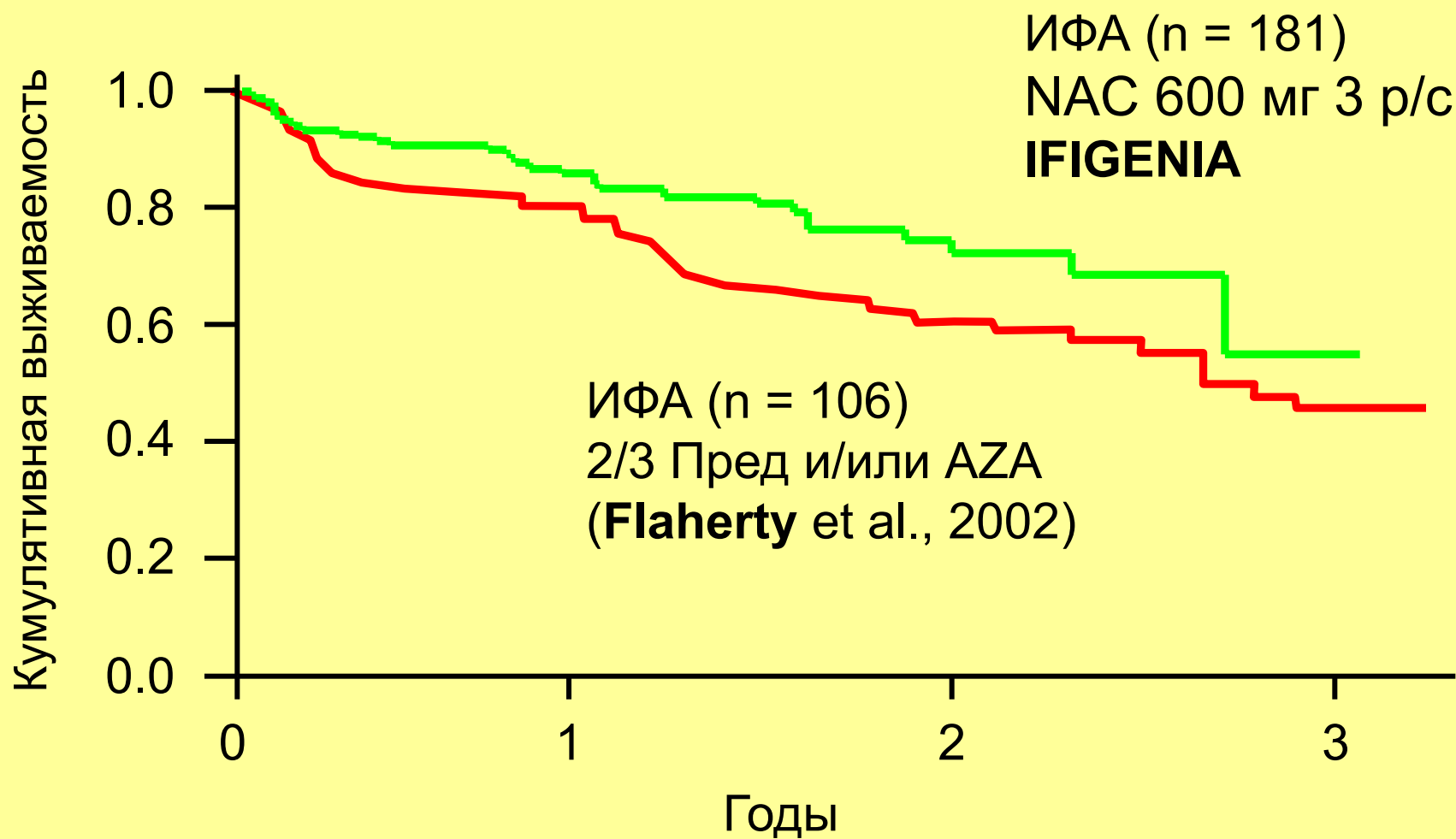
## Дизайн исследования:

Фаза III, международное, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, параллельное, в котором больные НАС 600 ИФА получали либо мг 3 р/с или плацебо 3 р/с в дополнение к стандартной терапии (преднизолон 0.5 мг/кг плюс азатиоприн 2 мг/кг) согласно рекомендациям руководства ATS/ERS по ИЛФ

# Эффекты высоких доз НАС на функциональные показатели у больных ИФА

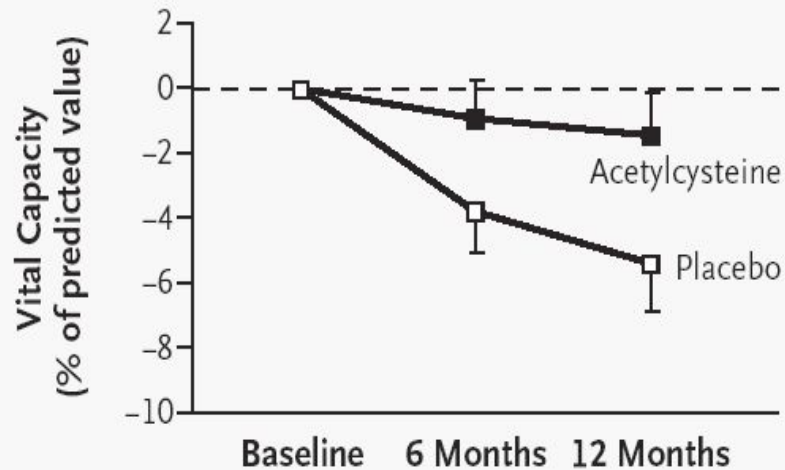


# Выживаемость больных ИФА в исследованиях IFIGENIA и Flaherty et al., 2002



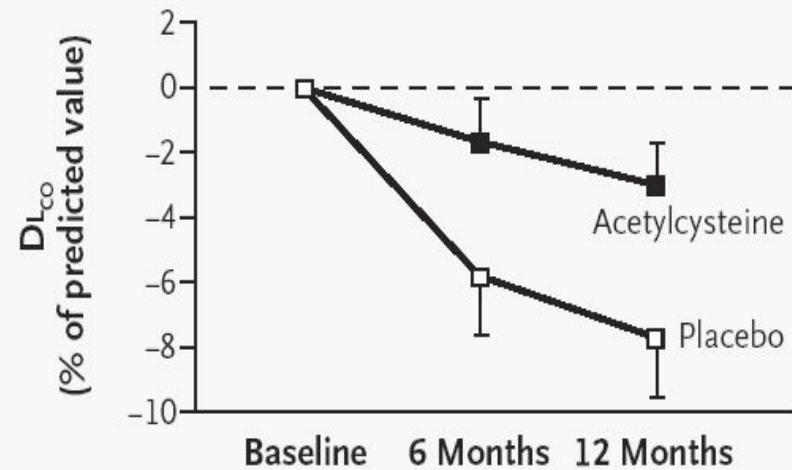
# Исследование IFIGENIA

## Эффекты N-ацетилцистеина на DLco и VC



### No. of Patients

Acetylcysteine	80	63	55
Placebo	75	60	51



### No. of Patients

Acetylcysteine	79	58	48
Placebo	74	59	47

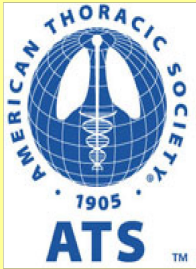
Demedts et al. N Engl J Med 2005; 353: 2229-42

# IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

## *Pharmacologic Treatment*

- Prednisone
- Azathioprine
- Cyclophosphamide
- Colchicine
- N-acetylcysteine
- Gamma interferon
- Pirfenidone
- Bosentan
- Anticoagulant therapy
- Imatinib
- Anti-TGF antibody

20/05/2007



# Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement



*Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664

## Индикаторы хорошей выживаемости больных ИЛФ

- Молодой возраст (менее 50 лет)
- Женский пол
- Недавнее развитие симптомов (менее 1-го года), менее выраженное диспное, относительно сохранные функциональные показатели
- Наличие изменений по типу «матового стекла» по данным КТВР
- Повышение пропорции лимфоцитов (20–25%) в жидкости БАЛ
- Клиническое улучшение или стабильное течение заболевания через 3-6 месяцев терапии ГКС

# Алгоритм терапии больных ИЛФ

## ИЛФ (клинические критерии ATS/ERS, UIP)

