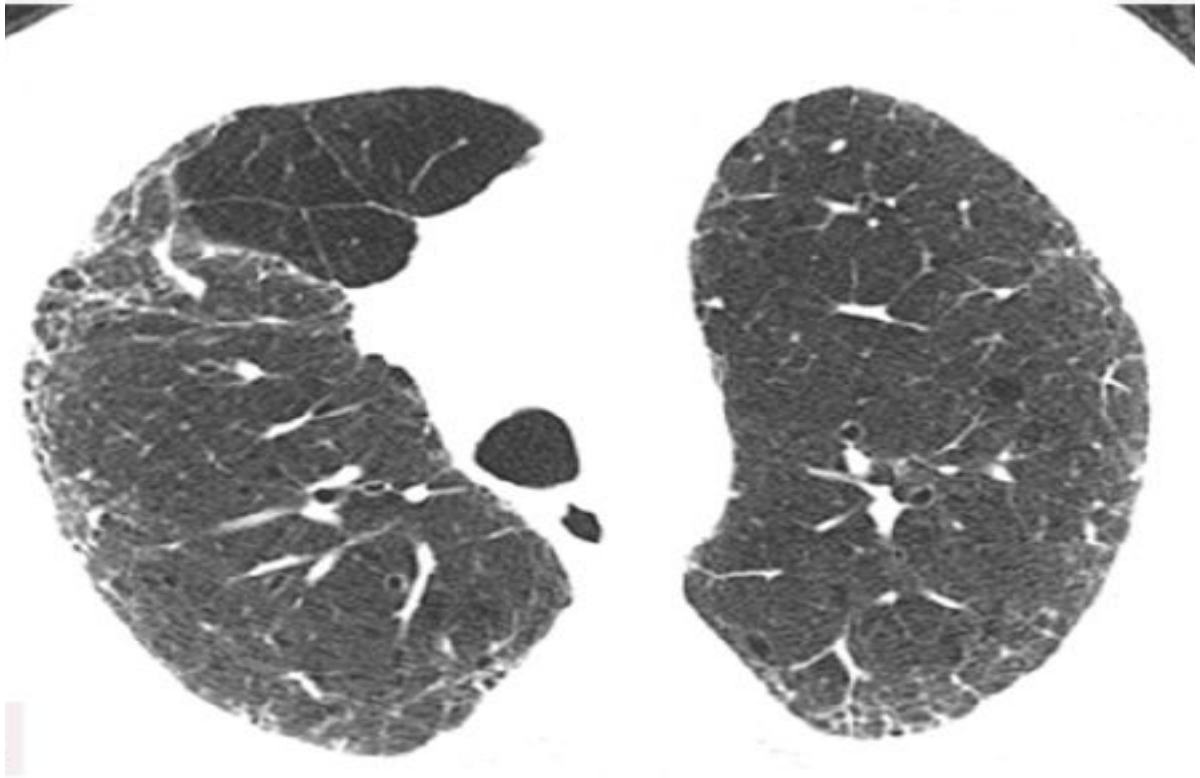
Идиопатические интерстициальные пневмонии

Проф. Е.И.Шмелев
Отдел дифференциальной диагностики
ЦНИИТ (Москва)

История болезни.

- Больной Х (икс), 64 лет, поступил в клинику с тяжелой одышкой в покое, акроцианозом, SpO2 – 82%, ФЖЕЛ – 54%, DLCO 52%.
- Болен в течение 6 мес. Без видимых причин при нагрузке стала появляться одышка. В поликлинике по обзорной рентгенографии гр. клетки диагностировали двустороннюю пневмонию и назначены антибиотики и отхаркивающие. Стартовая терапия неэффективна. Менялись антибиотики и врачи.
- Сделана КТ органов гр. клетки и больной направлен в стационар.

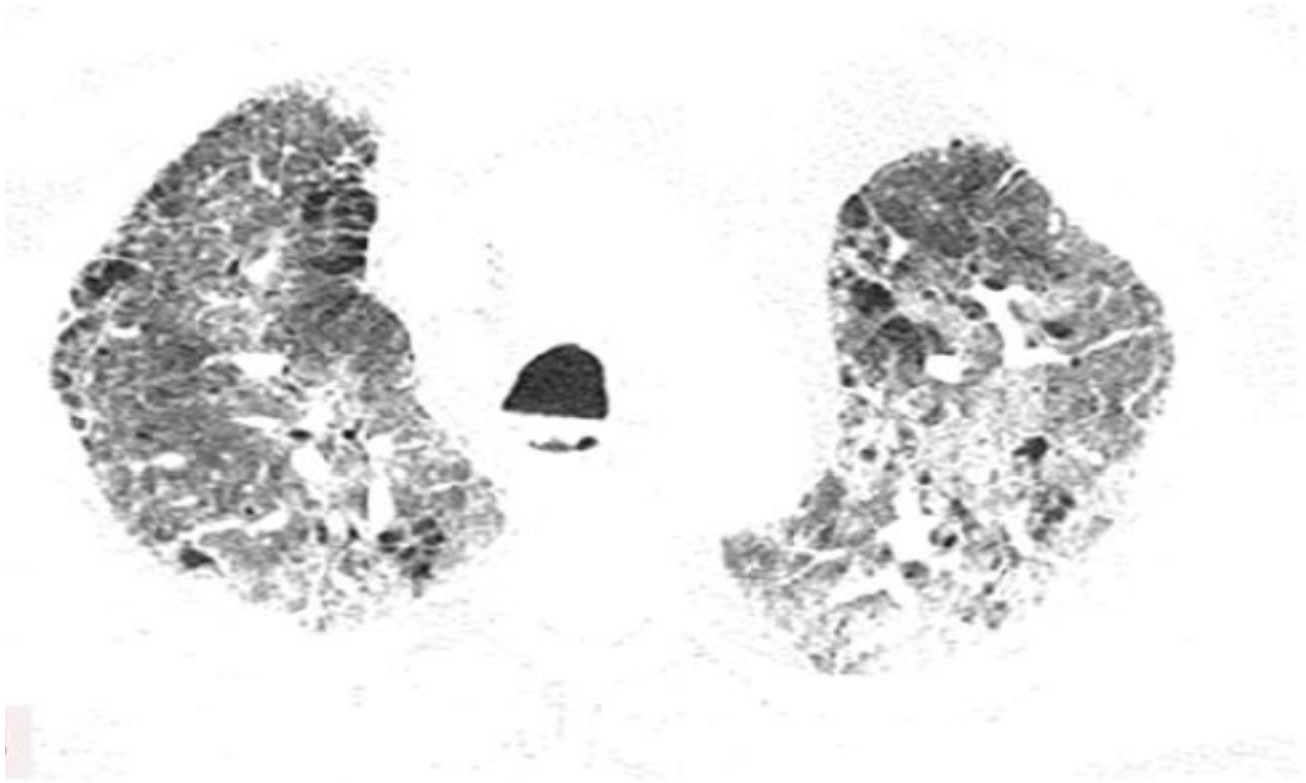
История болезни



История болезни

- Диагностирован фиброзирующий альвеолит и назначен преднизолон (40 мг\сутки). Через месяц состояние больного ухудшилось и он переведен в другой стационар (специализированный)

История болезни



У больного диагностирован ИЛФ (обострение) и начата терапия
в соответствии с Международными стандартами
(без антифиброзных средств):
оксигенотерапия, ЛФК, симптоматическая терапия. Через 3 мес.
больной умер с явлениями нарастающей дыхательной недостаточности.

Идиопатические интерстициальные пневмонии

- Большая неоднородная группа заболеваний, составляющая более 20% всех респираторных болезней (М.М.Илькович)
- Число этих заболеваний ежегодно увеличивается
- Самым зловещим и загадочным из них является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).
- Более чем у 80% больных точная диагностика достигается на 2-3 году от начала болезни
- **Эти заболевания – основной источник врачебных ошибок**

Когда возникла проблема ИЛФ?

- Легочный фиброз ранее обычно рассматривался как исход болезней легких.
- Но не всегда удавалось установить причину возникновения и прогрессирования фиброзообразования в легких.
- В 1933 г. Л.Хамман и А.Рич описали острый диффузный интерстициальный фиброз легких у 4 пациентов, которые умерли в течение 4-6 мес (L. Hamman, A. R. Rich. Fulminant diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Transactions of the American Clinical and Climatological Association, 1935; 51: 154–163.)

L. Hamman, A. R. Rich. Acute diffuse interstitial fibrosis in monozygotic twins: the importance of genetic predisposition. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, Baltimore, 1944; 74: 177–212.

История

- С этого времени большинство болезней с прогрессирующим «беспричинным» пневмофиброзом стали называть болезнью/синдромом Хаммана Рича.
- А тут еще и «хроническая пневмония» (Тбилиси,1972) съедавшая все подобные заболевания.
- С 1973 г. понятие «хроническая пневмония» стало изживать себя и проявились отдельные заболевания, ранее «спрятанные» в ХП.
- Отсюда в СССР и появились «фиброзирующие альвеолиты» (М. М.Илькович, Н.В.Путов), явившиеся прототипами современных представлений о легочных фиброзах.

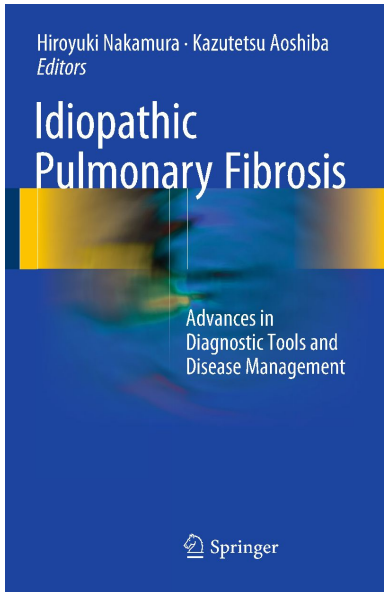
История

- Выделение «фиброзирующих альвеолитов» в отдельную группу ознаменует начало **«смутного времени»,** характеризующегося множеством разных представлений о сущности болезни\болезней, методах диагностики и лечения.
- Основной постулат : это этапы развития одной болезни. И при ранней диагностике – успех терапии.
- Разные механизмы воспаления и фиброзообразования – основная составляющая патогенезов этого\этих заболеваний
- Намечен обширный круг заболеваний, проявляющихся формированием легочного фиброза.
- Выделена группа **идиопатических** заболеваний, ведущих к формированию легочного фиброза.

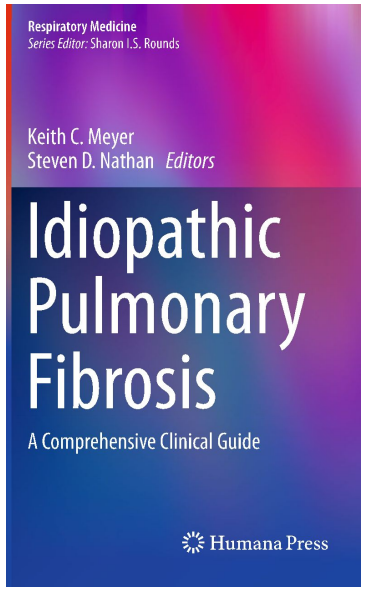
???????

ИИП – ПОВОД ДЛЯ СЕРЬЕЗНЫХ РАЗДУМИЙ

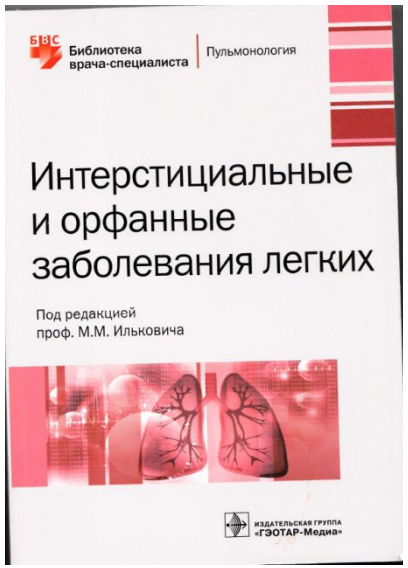
Количество публикаций по проблеме ИЛФ за последние 2 года более 1000, и каждый может выбрать материалы по своему интересу и вкусу

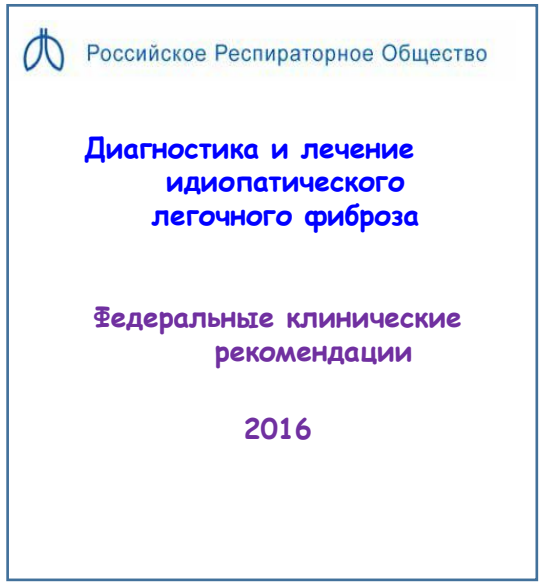


2016 Япония



2014 США





Россия 2016

ИЛФ: выживаемость больных хуже, чем при многих злокачественных опухолях

1.Costabel U. Eur Respir Rev 2012;21:140
2.Collard HR, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-542
3.Sørensen M, et al. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v120-125
4.Verdecchia A, et al. Lancet Oncol 2007;8:784-796

Официальное соглашение Американского торакального и Европейского респираторного обществ.

An Official American Thoracic Society/European
Respiratory Society Statement 2013
Am J Respir Crit Care Med. 2013 Sep 15;188(6):733-48.

Большие ИИП

Major idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia
- Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease
- Desquamative interstitial pneumonia
- Cryptogenic organizing pneumonia
- Acute interstitial pneumonia

Редкие ИИП

Rare idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia
- Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis
- Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias

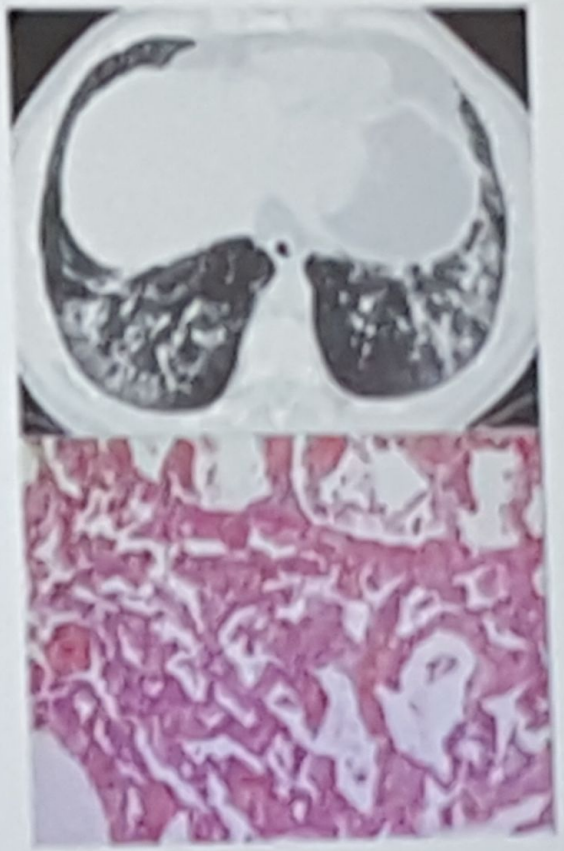
Конец «смутного» времени!

Продолжение следует…

Интерстициальная пневмония с аутоиммунным компонентом

- ERC и ATC рабочая группа – соглашение по терминологии и классификации недифференцированных форм заболеваний соединительной ткани (ЗТС), сопровождающихся интерстициальными заболеваниями легких (ЗТС-ИЗЛ)
- Новый термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями» ИПАП
- Нет ревматологических критериев, необходимых для диагностики ЗСТ

"Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features" (IPAF)



Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)

1. Presence of an interstitial pneumonia (by HRCT or surgical lung biopsy) and,
2. Exclusion of alternative etiologies and,
3. Does not meet criteria of a defined CTD and,
4. At least one feature from at least two of these domains:

Clinical domain

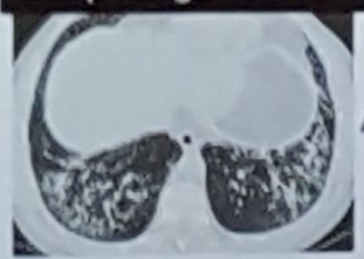
A

Serologic domain

B

Morphologic domain

C



- Suggestive radiology patterns by HRCT:
  - NSIP
  - OP
  - NSIP with OP overlap
  - LIP

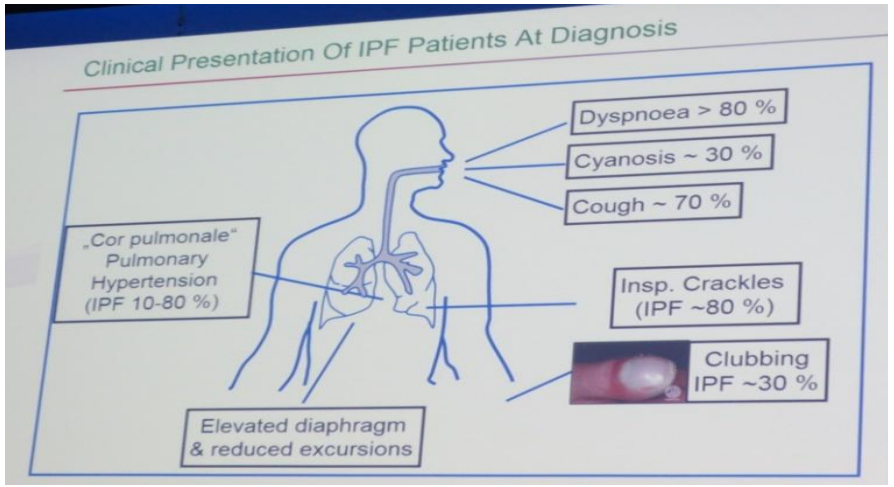
- Histopathology patterns or features on biopsy:
  - NSIP
  - OP
  - NSIP with OP overlap
  - LIP
  - Interstitial lymphoid aggregates with germinal centers
  - Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)

- Необъяснимый плевральный выпот или уплотнение плевры
- Необъяснимый перикардиальный выпот или уплотнение перикарда
- Необъяснимая болезнь воздухоносных путей
- Необъяснимая легочная васкулопатия

Идиопатический легочный фиброз (Idiopathic pulmonary fibrosis)
– специфическая форма прогрессирующей интерстициальной болезни неизвестной природы, возникающей у лиц старшего возраста, поражающей изолированно легкие и ассоциирующееся с гистологическими и рентгенологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии

ИЛФ- КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Постепенное начало
- Непродуктивный упорный кашель.
- Прогрессирующая более 3 мес. одышка.
- «Треск целлофана» в нижних отделах легких - 80%.
- Пальцы Гиппократа – 25-50%
- В поздних стадиях – цианоз, легочно-сердечная недостаточность, отеки.



Клинические проявления не обладают достаточной специфичностью!!!

Клинические маркеры, позволяющие заподозрить ИЛФ

- Беспричинное начало болезни
- Возраст старше 60 лет
- Локализация процесса **только** в легких
- Длительность болезни – не более 6 лет
- Нет отягощенного аллергологического анамнеза. (Но и при аллергии возможно развитие «независимой» болезни: ИЛФ)
- Нет факторов экологической агрессии
- Неэффективность «стартовой» терапии «двусторонней» пневмонии врачами общей практики

Признаки ИЛФ

Вероятность ИЛФ	КТ картина	Морфологи-ческие признаки
Полная (обычная интерстициальная пневмония ОИП)	1. **Субплевральное расположение в нижних долях** 2. **Ретикулярные тени** 3. **Сотовое легкое+\-тракционные бронхоэктазы** 4. Отсутствие признаков несоответствия	1. Выраженный фиброз + сотовое легкое субплеврально расположенное 2. Тракционные брохоэктазы 3. Фибробластные фокусы 4. Вовлечение паренхимы легких
Возможная ОИП	1. Субплевральное расположение в нижних долях 2. Ретикулярные тени	1. Выраженный фиброз + сотовое легкое 2. Нет фибробластных фокусов 3. Изолированное сотовое легкое 4. Могут быть признаки воспаления
Нет вероятности (несоответствие) ОИП	1. Верхне- \среднедолевая локализация 2. Перибронховаскулярная локализация 3. Выраженное «матовое стекло» 4. Участки консолидации 5. Множественные кисты	1. Гиалиновые мембраны 2. Гранулемы 3. Организующая пневмония 4. Центральное расположение 5. Инфильтрация воспалительными клетками

Диагностические категории ОИП при КТВР (Fleischner Society 2018)

	Типичный ОИП образ	Вероятный ОИП образ	Неопределенный ОИП образ	КТВР образ не соответствующий диагнозу ИЛФ
Распространение	Гетерогенное базальное и субплевральное	Гетерогенное базальное и субплевральное	Вариабельное или диффузное	Вернедолевое, среднедолевое перибронховаскулярное распространение с малым субплевральным распространением
Образы/ отличительные черты	Сотовое легкое,ретикулярные тени с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами. Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Ретикулярные тени с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами. Нет сотового легкого. Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Наличие фиброза с некоторыми малозаметными признаками, предполагающими не ОПИ образ	Доминирующая консолидация, распространенное и выраженное матовое стекло (вне обострения), распространенное мозаичное обеднение рисунка с резко выраженными лобулярными воздушными ловушками на выдохе, диффузные узлы или кисты.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

CIPF
Central & Eastern European IPF Platform
Inaugural Workshop

- Комплекс анализов крови
- Коллагеновый профиль (ANA, ANCA,РФ, АЦЦП, антисинтетазы, SS-A и SS-B)
- Легочные тесты (ФВД, тест 6-минутной ходьбы, диффузионная способность легких)
- КТ ОГК
- Бронхоскопия – БАЛ ???????
- Биопсия легких ??????????????

ОПСИЯ ЛЕГКИХ?

CIPF
Central & Eastern European IPF Platform
Inaugural Workshop

- В консенсусе ATS/ERS рекомендуется биопсия легкого при «возможном ИЛФ» (15% случаев)
- 30-дневная смертность при биопсии легких составляет 22% (Utz JP et al. Eur Rspir J 2001;17:175-9)
- DLco≤35% предиктор высокого риска смерти
- Возможно обострение ИЛФ или развитие острого легочного повреждения

БИОПСИЯ ЛЕГКИХ

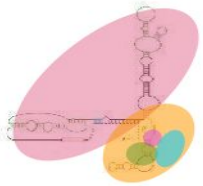
CIPF
Central & Eastern European IPF Platform
Inaugural Workshop

- Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или DLco≤45%
- У молодых пациентов с сохраненным объемом легких может быть рассмотрен вопрос о целесообразности биопсии
- ATS/ERS не рекомендует проведение трансбронхиальной биопсии легких при ИЛФ

История проблемы ИЛФ

(как и всякая история предполагает сражения взглядов)

- До 1999 г было *«смутное время»*. Неразбериха с терминологией и методами терапии
- 1999 г. Выделение ИЛФ в отдельную болезнь
- Вначале делались попытки применения противовоспалительных средств.
- Это базировалось на **ошибочном** предположении, что ИЛФ – продолжение ранних стадий – десквамативной пневмонии
- Теперь считается, что и при ранних фазах ИЛФ – **нет воспаления.** ***Только уловить ранние (доклинические) фазы еще никому не удавалось***
- **Неэффективность\вредоносность** противовоспалительных средств при развернутой картине ИЛФ доказана



Клиническое значение генетических мутаций

Для больных ИЛФ с мутациями генов сурфактанта или теломер характерно:

- ***Усиление повреждения легких в сравнении с любыми внешними факторами***
- **Проблемы с заживлением легких**

Минимизация инвазивных процедур

Newton CA et al. Eur Respir J 2016; Epub ahead of print

Инвазивные методы диагностики

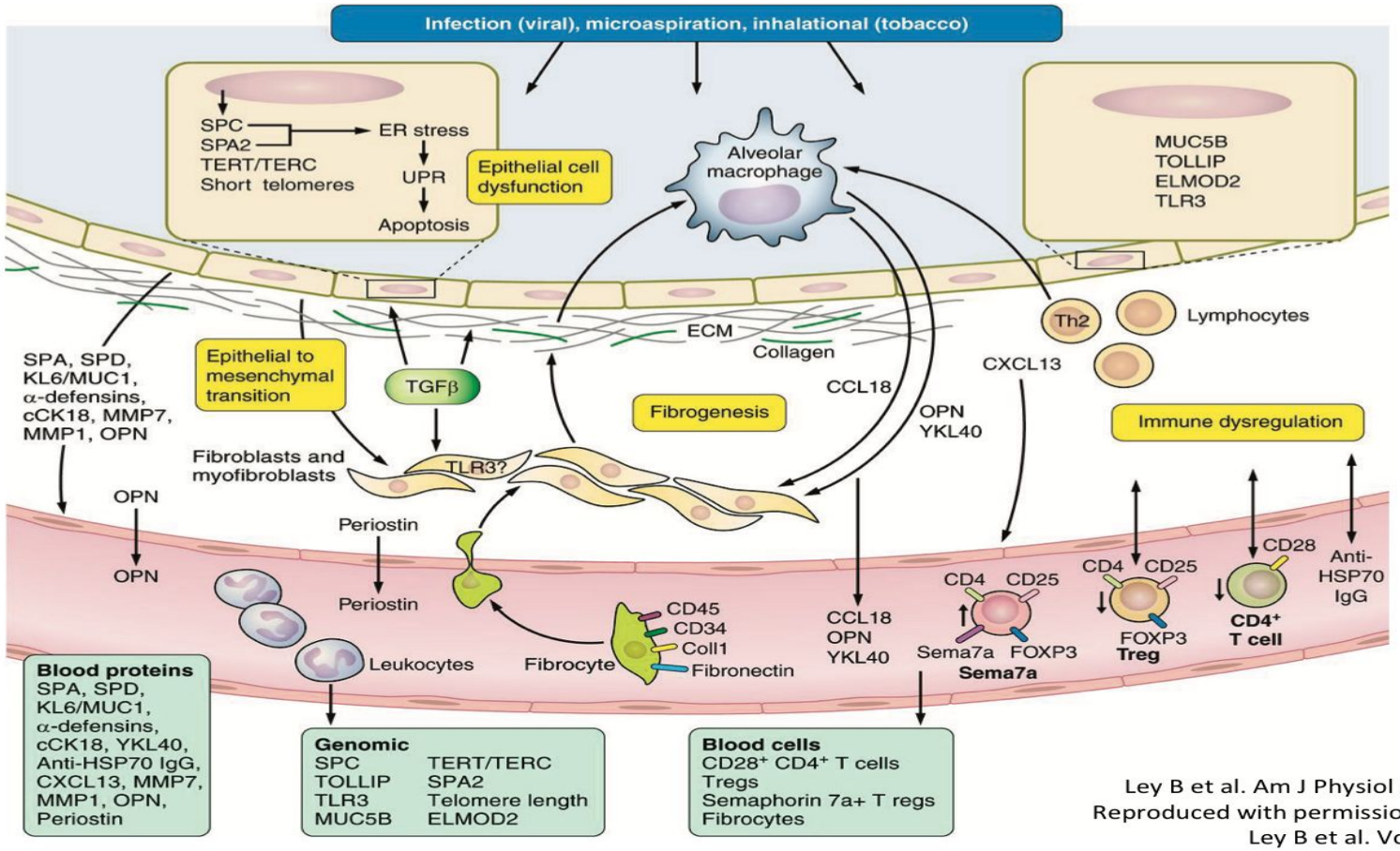
- Бронхологические методы
- Хирургические методы

Риск осложнений инвазивных методов не должен превосходить их ожидаемую пользу.

- Мультидисциплинарный подход при проведении инвазивных методов позволяет снизить число неэффективных результатов – «пустышек»

Ключевые механизмы и кандидаты на роль биомаркеров при ИЛФ

Core mechanisms and candidate biomarkers for IPF



Ley B et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014;307:L681-L691
Reproduced with permission from Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, Ley B et al. Vol. 307, Page L681-L691. Copyright © 2014

Биомаркеры ИЛФ

- MUC5B - полиморфизм гена, кодирующего продукцию муцина
- TERT (telomerase reverse transcriptase) – ведет к синдрому укороченных теломер
- Мутации генов, кодирующих сурфактант C и A
- ELMOD2, ген, расположенный в хромосоме 4q31, контролирует фагоцитоз апоптозных клеток и клеточную миграцию

Биомаркеры ИЛФ

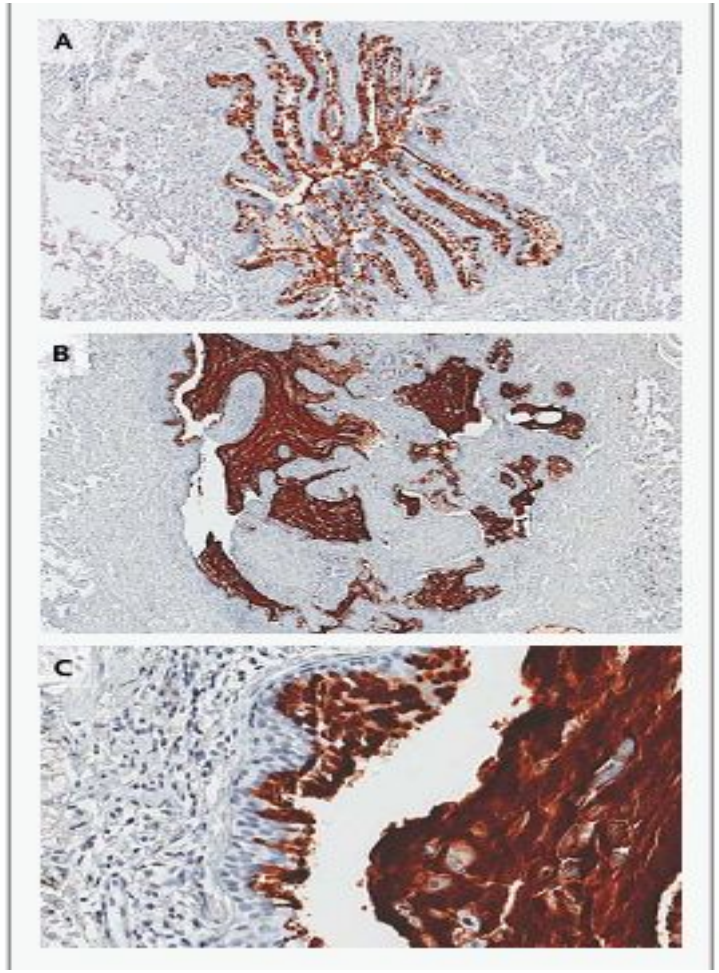
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Common *MUC5B* Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis

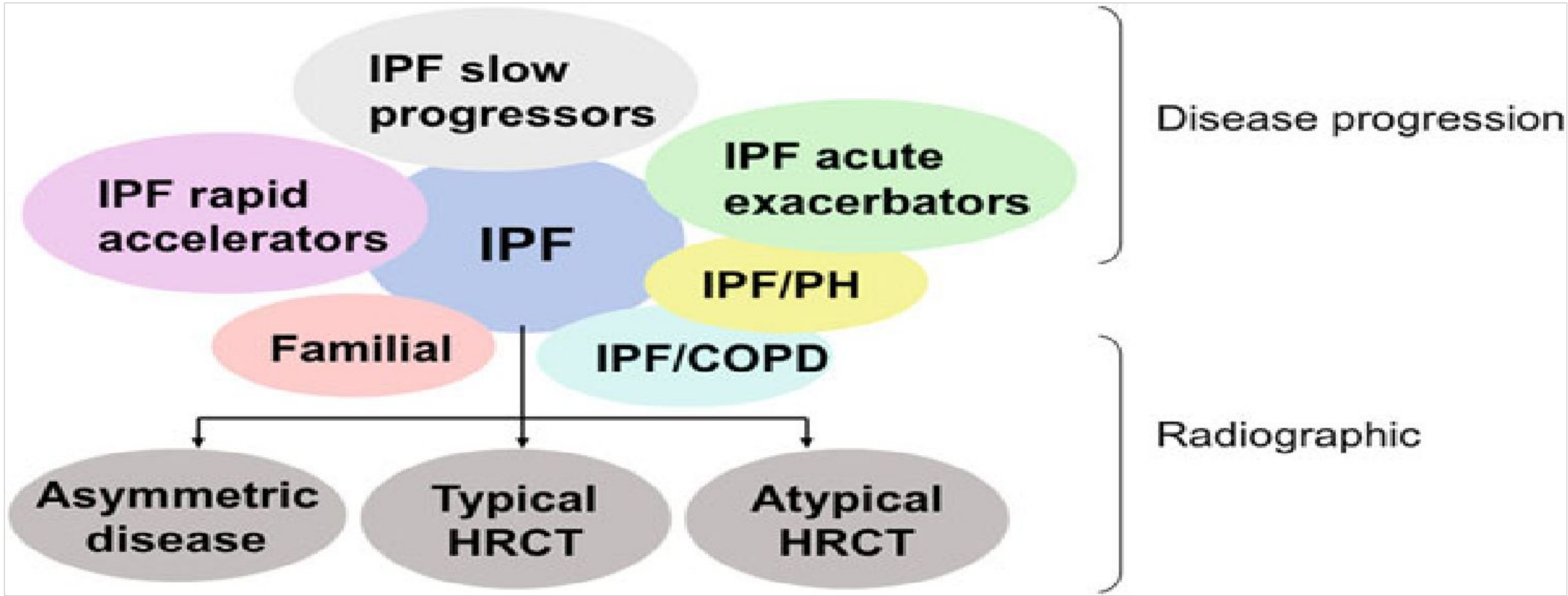
Max A. Seibold, Ph.D., Anastasia L. Wise, Ph.D., Marcy C. Speer, Ph.D.,*
Mark P. Steele, M.D., Kevin K. Brown, M.D., James E. Loyd, M.D.,
Tasha E. Fingerlin, Ph.D., Weiming Zhang, Ph.D.,
Gunnar Gudmundsson, M.D., Ph.D., Steve D. Groshong, M.D., Ph.D.,
Christopher M. Evans, Ph.D., Stavros Garantziotis, M.D.,
Kenneth B. Adler, Ph.D., Burton F. Dickey, M.D., Roland M. du Bois, M.D.,
Ivana V. Yang, Ph.D., Aretha Herron, B.A., Dolly Kervitsky, B.A., Janet L. Talbert, M.S.,
Cheryl Markin, B.A., Joungjoa Park, B.A., Anne L. Crews, B.A., Susan H. Slifer, Ph.D.,
Scott Auerbach, Ph.D., Michelle G. Roy, B.A., Jia Lin, B.A., Corinne E. Hennessy, M.S.,
Marvin I. Schwarz, M.D., and David A. Schwartz, M.D.

ABSTRACT



- 34% среди пациентов с семейный интерстициальной пневмонией
- 38% среди пациентов с идиопатическим легочным фиброзом
- 9% в группе контроля

Фенотипы ИЛФ

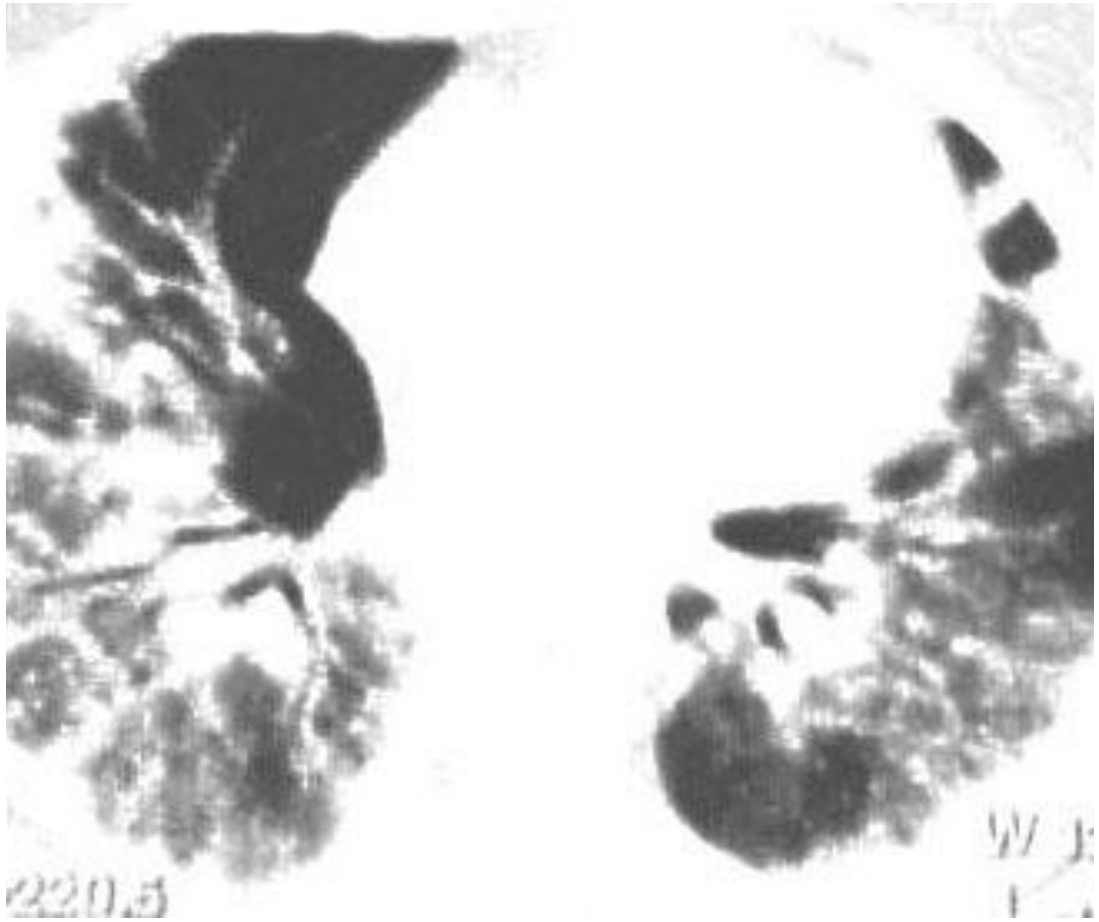


S.D. Nathan

Другие ИИП

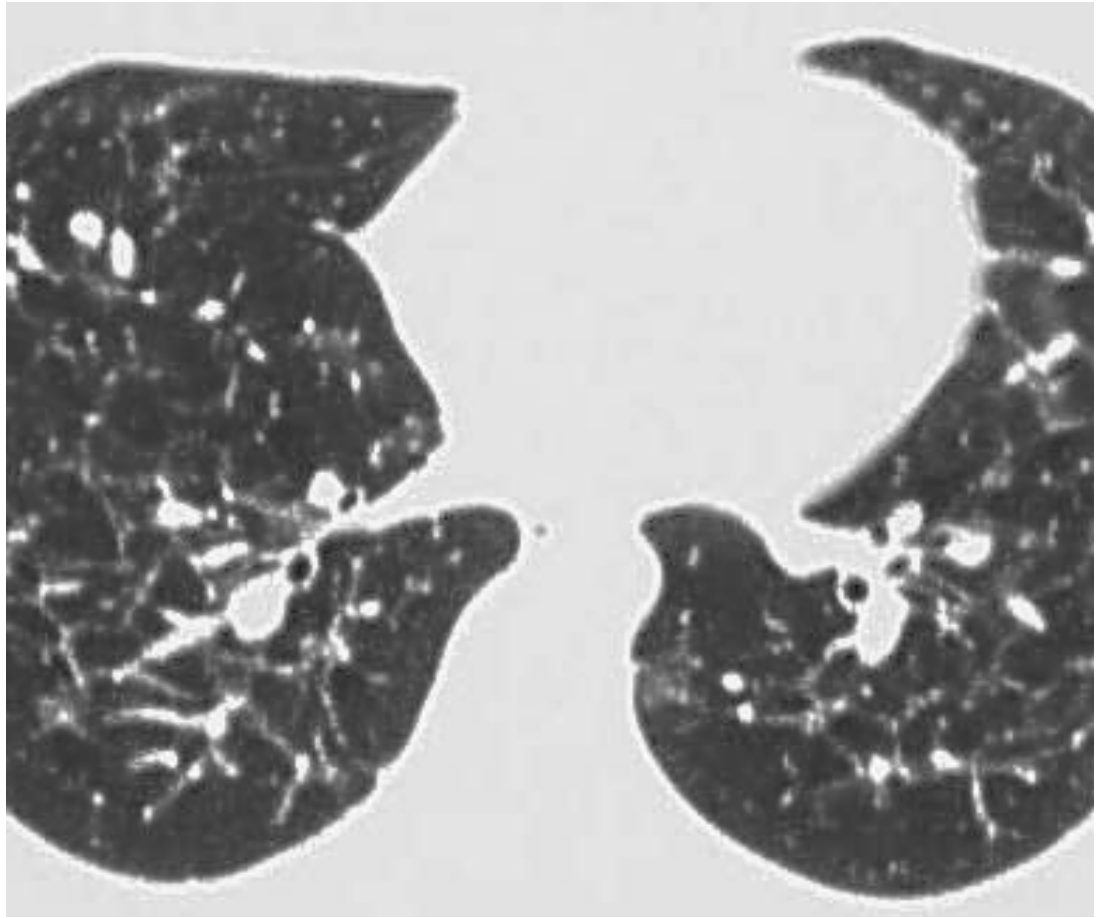
Острая интерстициальная пневмония (Синдром Хаммана-Рича)

- Редкая скоротечная форма острого легочного повреждения у ранее здоровых лиц.
- Начало острое (дни, недели). Респираторная симптоматика сопровождается лихорадкой.
- Рентгенограммы – диффузные двусторонние тени, преимущественно субплевральные. Картина аналогична острому респираторному дистресс-синдрому.
- ФВД- рестрикция с гипоксемией и дыхательной недостаточностью.
- Биопсия – эксудативная, пролиферативная и фибротическая фазы диффузного альвеолярного повреждения.
- Смертность >60% с течение 6 мес.
- Основное лечение – поддерживающая терапия.



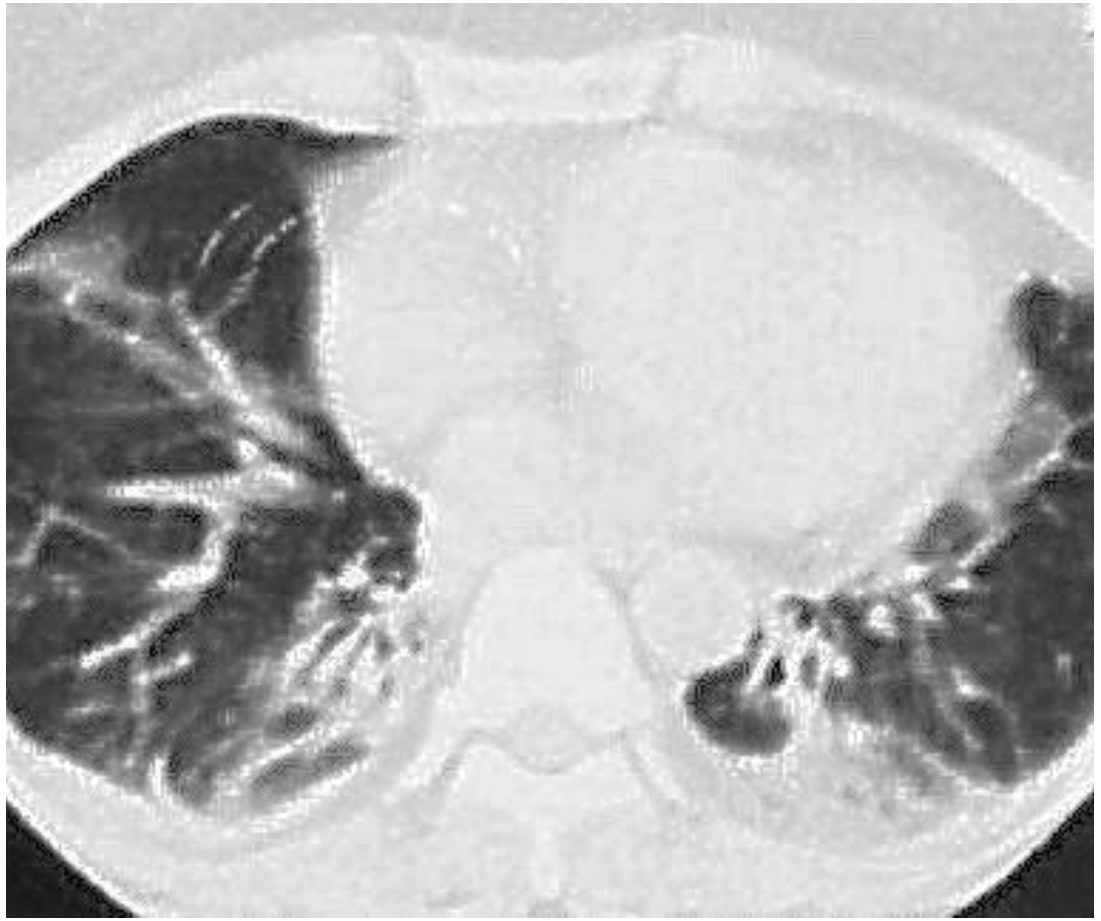
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ

- Клиника аналогична таковой при ИЛФ (одышка и кашель – месяцы, годы)
- ФВД – рестрикция
- Рентгенография – двусторонние ретикулярные и очаговые тени преимущественно в нижних легочных зонах, участки «матового стекла».
- Биопсия – гомогенное распространение инфильтрации и фиброза. Может быть мелкоочаговая диссеминация. Зоны сотового легкого – редко.
- Обычно хороший ответ на кортикостероидную терапию.



КРИПТОГЕННАЯ ОРГАНИЗУЮЩАЯСЯ ПНЕВМОНИЯ (КОП)

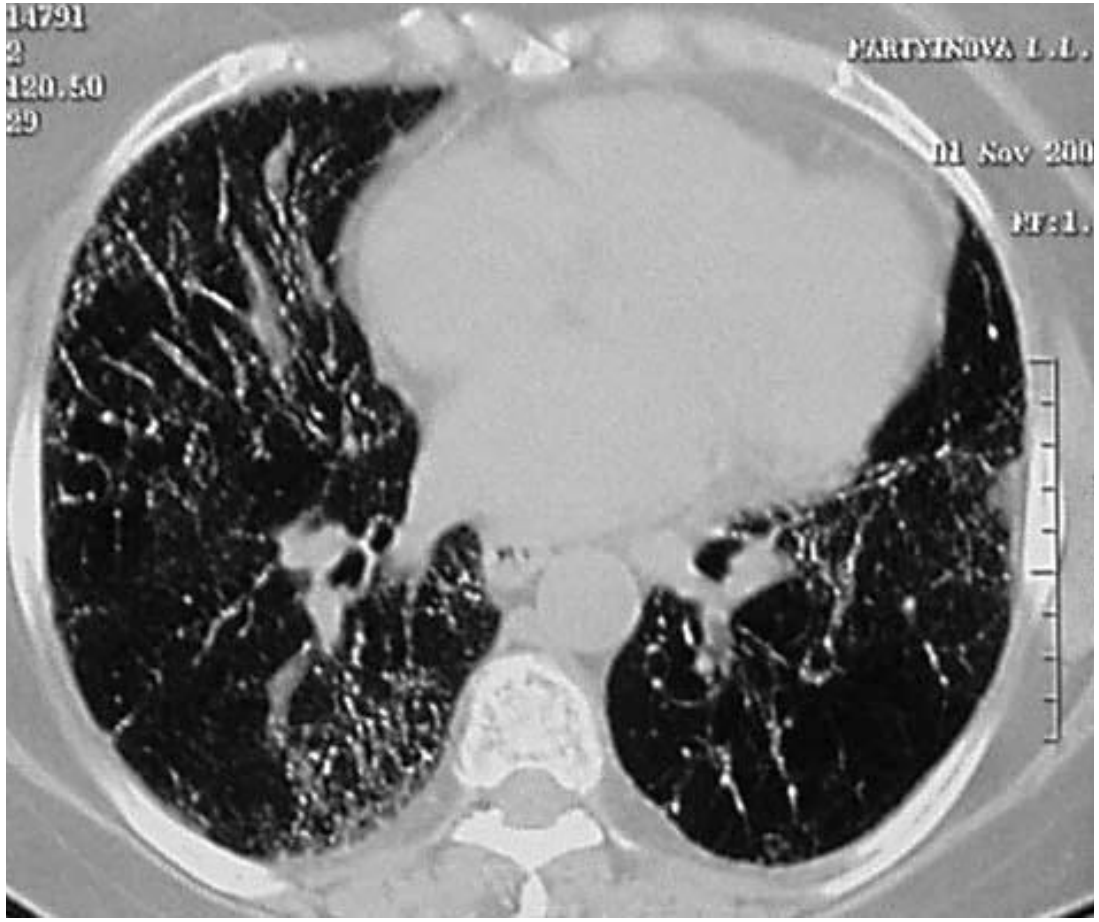
- Кашель и одышка не менее 3 мес.
- ФВД – умеренная рестрикция.
- ВРКТ ОГК – крупные фокусные тени; локализация изменений в дистальных воздушных пространствах.
- Биопсия - «пестрая» картина изменений в легких; сохранений нормальной архитектоники легкого; единовременность появления изменений; умеренно выраженное интерстициальное воспаление.
- В большинстве случаев быстрый (за 1-3 мес.) благоприятный ответ на ГКС



ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ЛЕГОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С РЕСПИРАТОРНЫМ БРОНХИОЛИТОМ (РБИЗЛ)

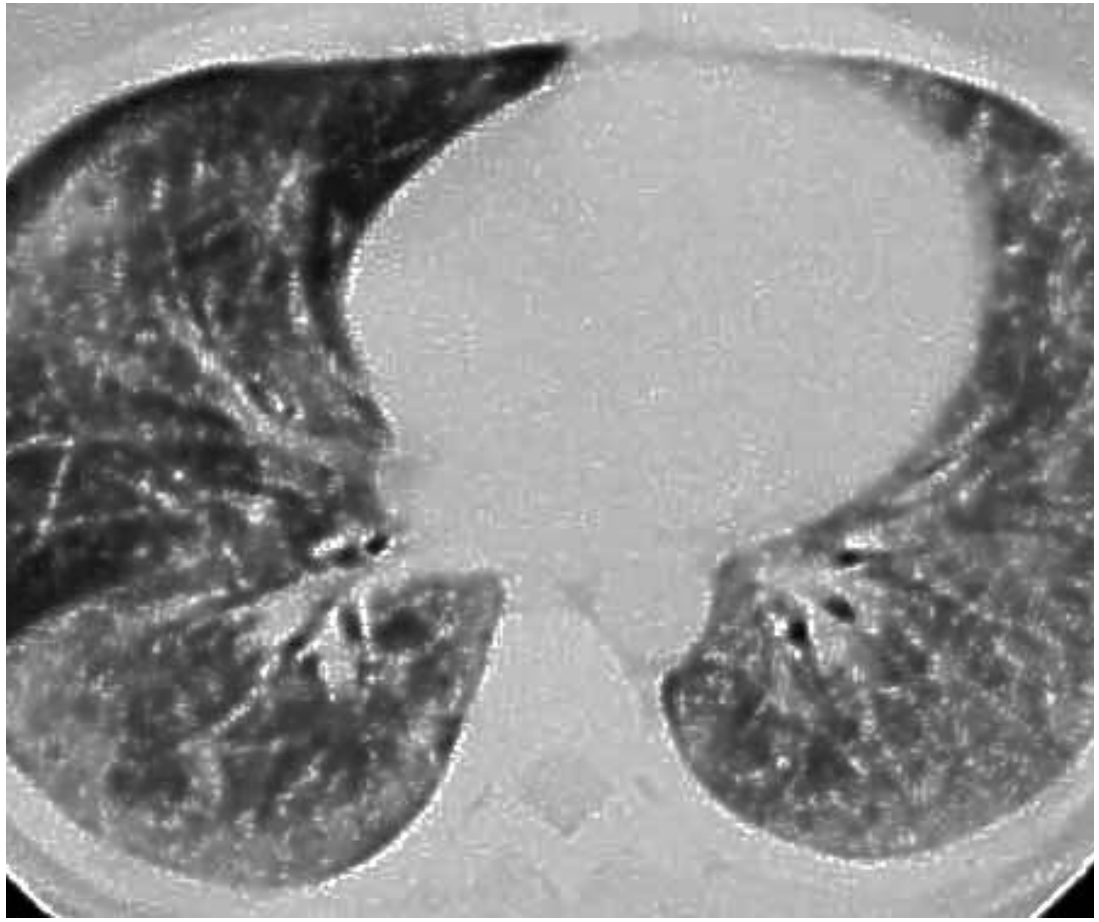
- Чаще болеют курящие мужчины
- Кашель, одышка, целлофановые хрипы. Может протекать бессимптомно.
- Рентгенограмма – диффузная интерстициальная инфильтрация, утолщение стенок бронхов.
- ФВД – смешанный тип нарушений.
- Биопсия - аккумуляция пигментированных макрофагов в просвете бронхиол; умеренные перибронхиальный и бронхиолярный фиброз и хр. воспаление; перибронхиальный фиброз, распространяющийся на межальвеолярные перегородки.

- Прекращение курения – важное условие излечения.



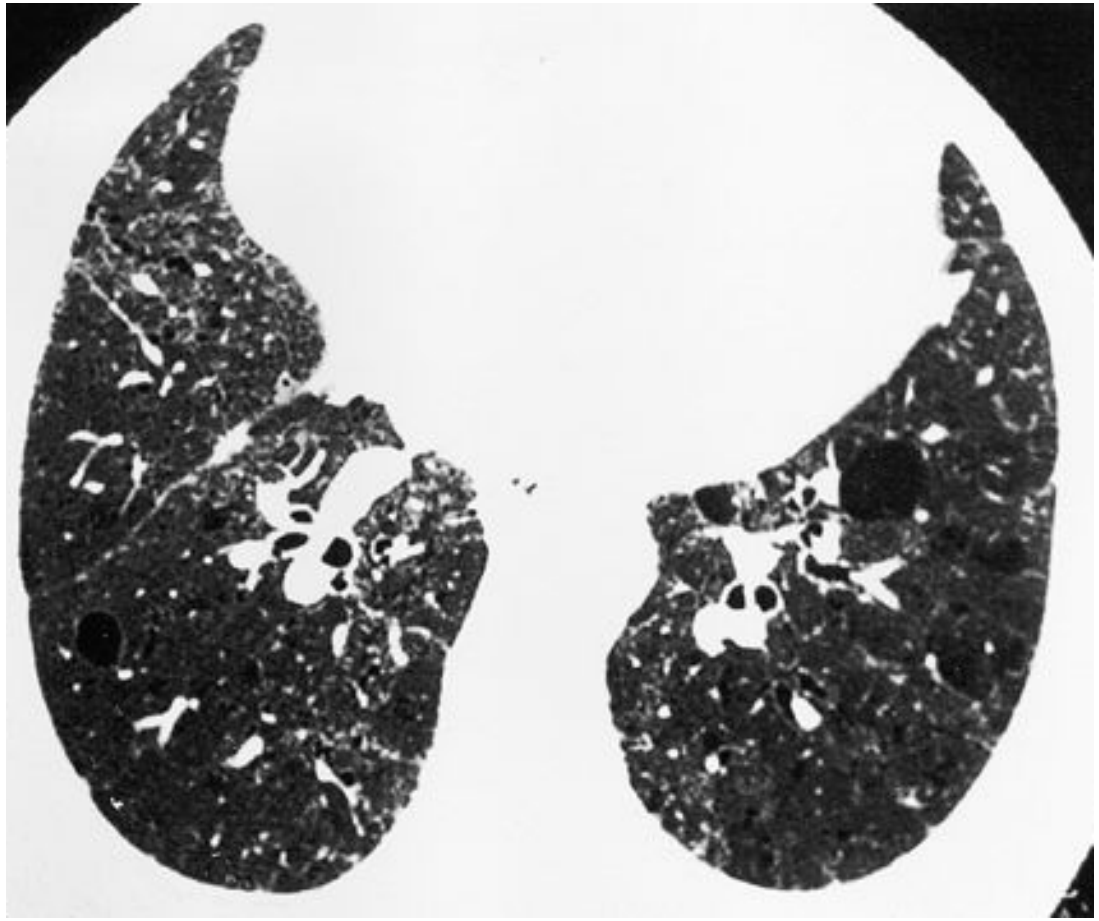
ДЕСКВАМАТИВНАЯ ИП (ДИП)

- Редко встречается (<3% всех ИИП)
- Курильщики 40-50-летнего возраста
- Подострое начало (недели, месяцы)
- Рентгенограммы в развернутой стадии – симптом «матового стекла» в нижних и средних зонах легких.
- ФВД – рестрикция.
- Биопсия – Равномерное распределение в паренхиме легких. Внутриальвеолярное скопление макрофагов. Незначительное уплотнение альвеолярных стенок. Умеренное интерстициальное воспаление – скопление лимфоцитов. Нет нарушения легочной архитектоники.
- Эффективны ГКС.
- Своевременная диагностика важна, т.к. более 70% выживают >10 лет



ЛИМФОИДНАЯ ИП (ЛИП)

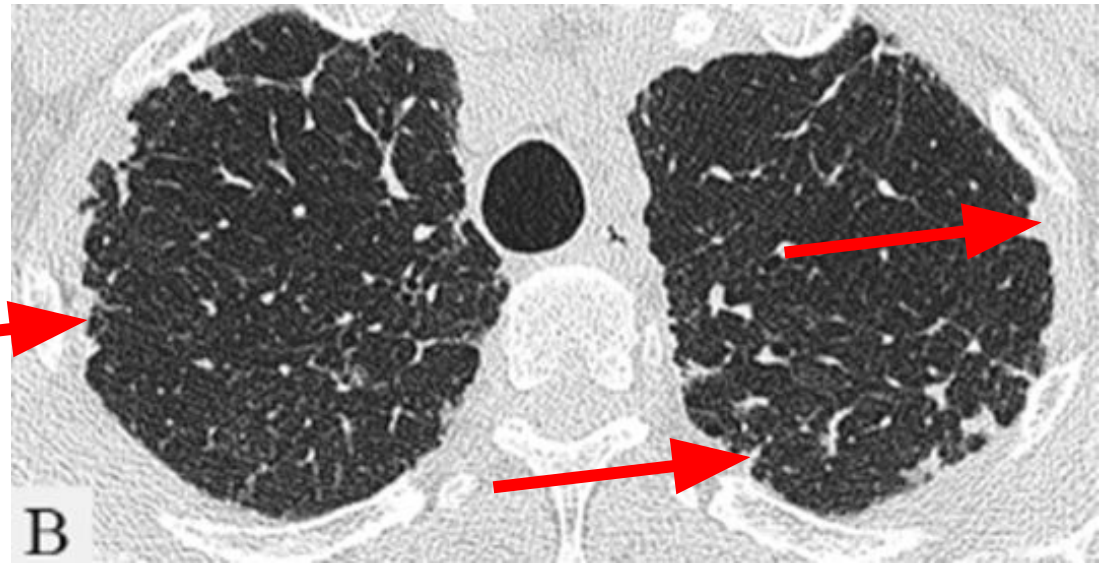
- Чаще болеют женщины средних лет. Постепенное развитие кашля и одышки в течение 3 и более лет.
- Биопсия – диффузная инфильтрация интерстиция; преимущественная локализация изменений в альвеолярных перегородках;
- инфильтраты состоят из Т-клеток, плазматических клеток и макрофагов;
- лимфоидная гиперплазия (часто).
- Кортикостероиды эффективны. Возможна спонтанная регрессия



ПЛЕВРОПАРЕНХИМАЛЬНЫЙ ФИБРОЭ

CIPF
Central & Eastern European IPF Platform
Inaugural Workshop

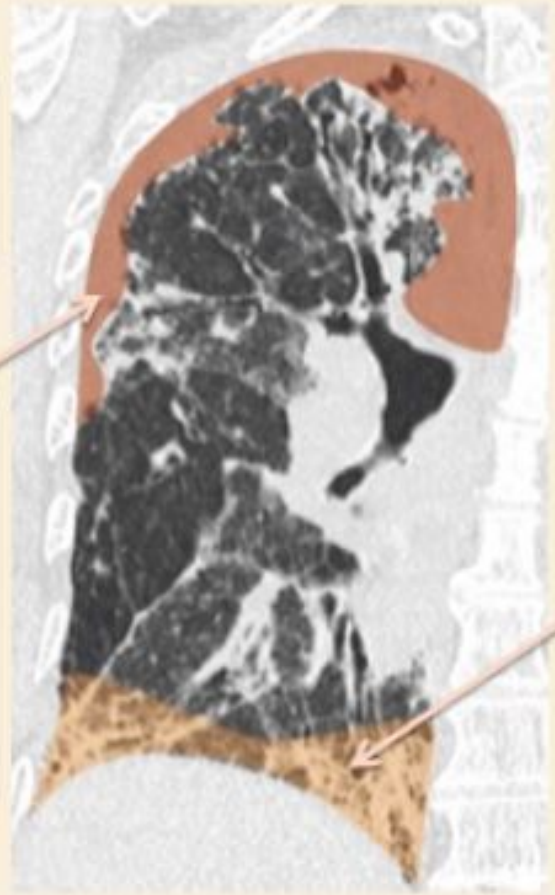
- Развитие фиброза плевры и сублевральных отделов легких
- Поражение преимущественно в верхних отделах
- Средний возраст 57 лет
- Рецидивирующая инфекция в 50% случаев
- Возможно сочетание с ОИП или НсИП
- Рестриктивные нарушения



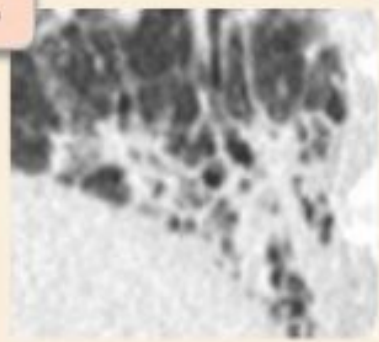
CT Findings in Pleuroparenchymal Fibroelastosis

1. Predominance of upper lobes

2.
Subpleural Consolidations

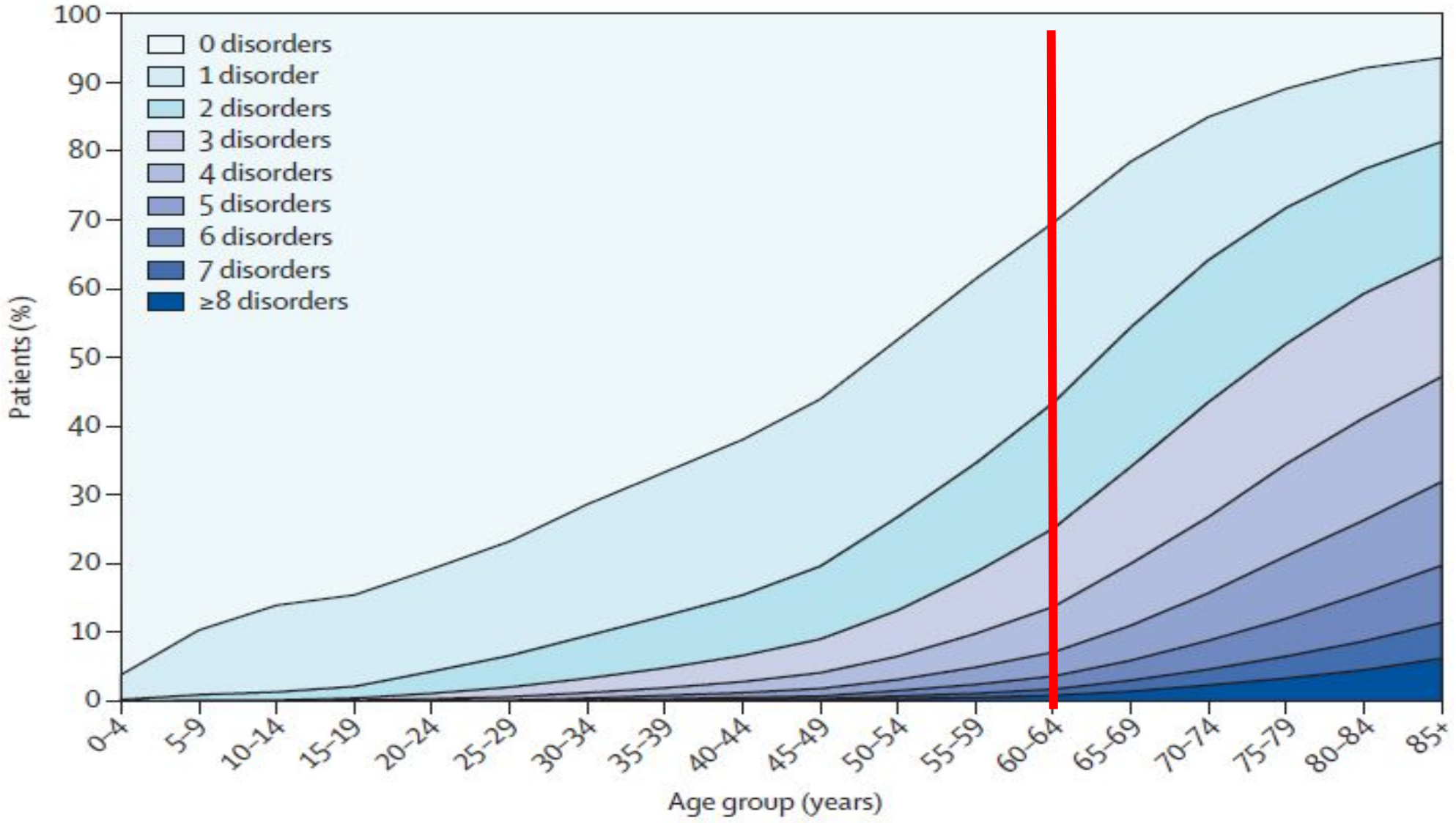


3. Subpleural reticular opacifications

4. 
± UIP or NSIP

И, наконец, проблема МИКСТОВ

Коморбидность и возраст



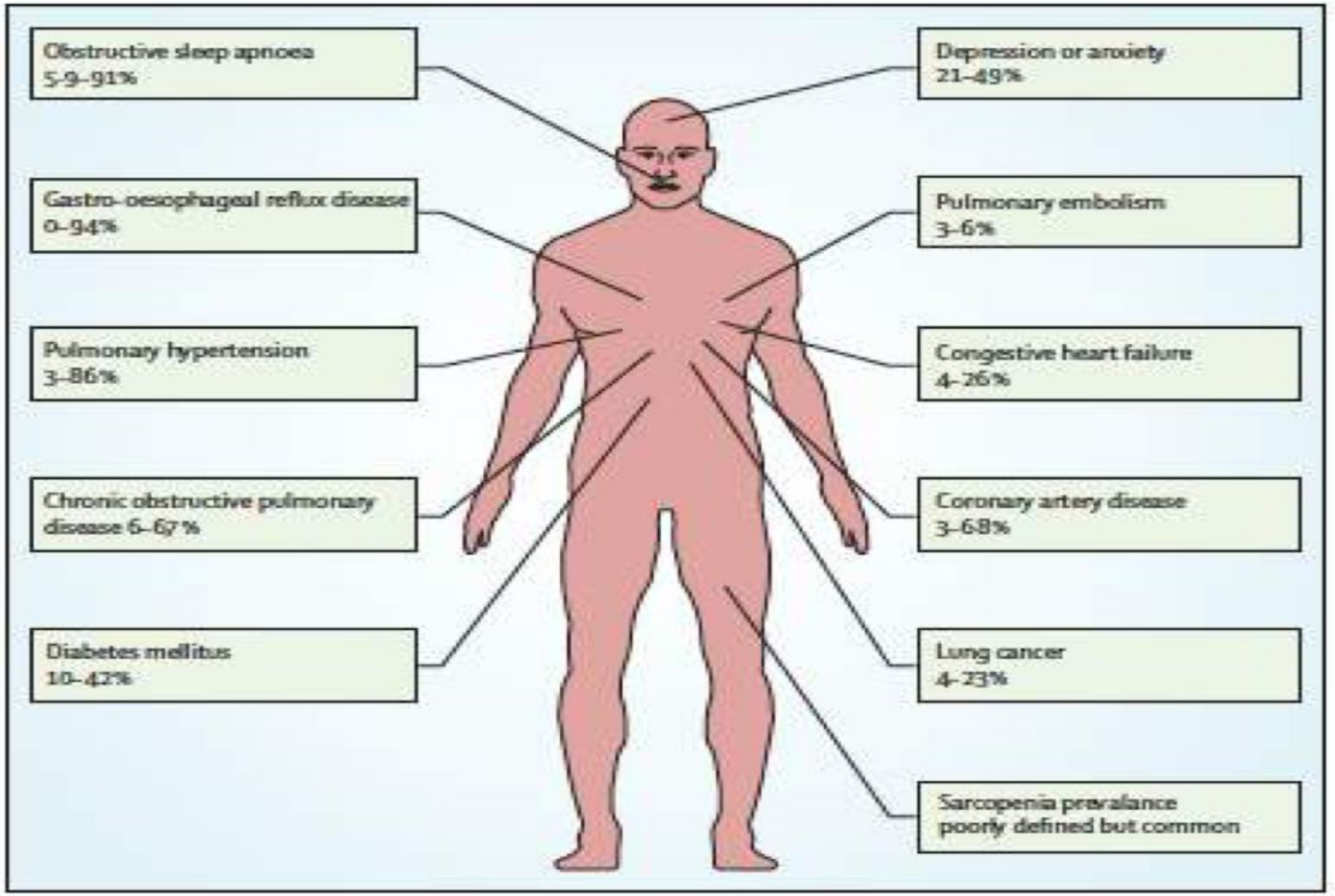
Больные ИЛФ обычно старше 60 лет!!!

Barnett et al, Lancet 2012

Сопутствующие болезни тоже лечат, в том числе препаратами, вызывающими фиброз

- Слип апное до 91%
- ГЭР до 94%
- Легочная гипертензия – 86%
- **ХОБЛ -67%**
- Диабет – 42%
- Депрессии -49%
- ТЭЛА – 6%
- Серд. Недостаточность – 26%
- ИБС – 68%
- Рак легких – 23%
- Мышечная слабость – сакропения – у всех.

Распространенность коморбидности при ИЛФ



King CS and Nathan SD. Lancet Respir Med 2016; Epub ahead of print

Reproduced with permission from Lance *CS and Nathan SD. Epub ahead of print. Copyright © 2016*

Дифференциальная диагностика ИЛФ

Диагностируешь то, что знаешь

Народная мудрость

Дифференциальная диагностика диффузных интерстициальных болезней легких – дифференциально диагностический ряд

- Идиопатический легочный фиброз
- Десквамативная интерстициальная пневмония
- Острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана-Рича)
- Неспецифическая интерстициальная пневмония
- Бронхиолиты
- Идиопатический плевроэластоз
- Идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония.
- Неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии
- Саркоидоз
- Гистиоцитоз-Х (Легочный Лангергансоклеточный гистиоцитоз)
- Альвеолярный протеиноз
- Идиопатический легочный гемосидероз
- Синдром Гудпасчера
- Легочные микозы
- Паразитарные ДЗЛ
- Респираторный дистресс-синдром
- ДЗЛ при ВИЧ-инфицировании
- Пневмокониозы
- Экзогенные аллергические альвеолиты
- Лекарственные ИБЛ
- Радиационные ИБЛ
- Посттрансплантационные ИБЛ
- Вторичные ИБЛ при системных заболеваниях
- Микобактериозы
- Некротизирующие васкулиты: гранулематозный полиангиит (Вегенера), эозиофильный полиангиит (синдром Churg-Strauss)

Основные группы ИБЛ

- Известной этиологии

- Неустановленной этиологии
- Вторичные ДЗЛ при системных заболеваниях

ИБЛ известной этиологии

Инфекционные

- Диссеминирован-ный ТБ легких
- Легочные микозы
- Паразитарные ДЗЛ
- Респираторный дистресс-синдром
- ДЗЛ при ВИЧ-инфицировании
- Микобактериозы

Неинфекционные

- Пневмокониозы
- Экзогенные аллергические альвеолиты (Гиперсенситивные пневмониты)
- Лекарственные
- Радиационные
- Посттрансплантационные

Вторичные ИБЛ при системных заболеваниях

Поскольку легкие – иммунокомпетентный орган, любой патологический процесс на территории организма больного может проявляться интерстициальным воспалением легочной ткани

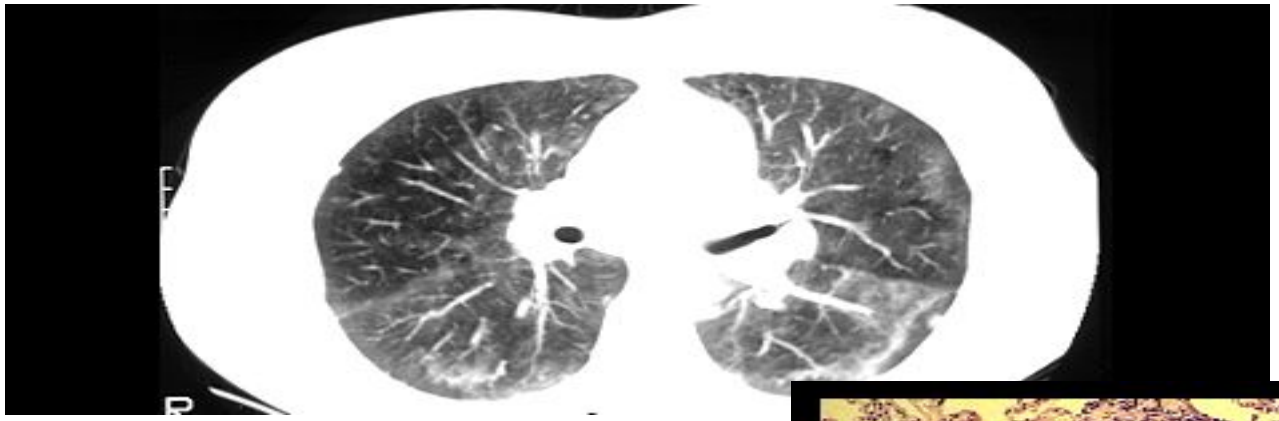
- «Ревматоидное легкое»
- Антифосфолипидный синдром
- Аутоиммунные ИБЛ при: болезни Крона, при тиреоидите, при болезни Аддисон-Бирмера и пр.
- «Застойное легкое» – при пороках сердца, недостаточности кровообращения.

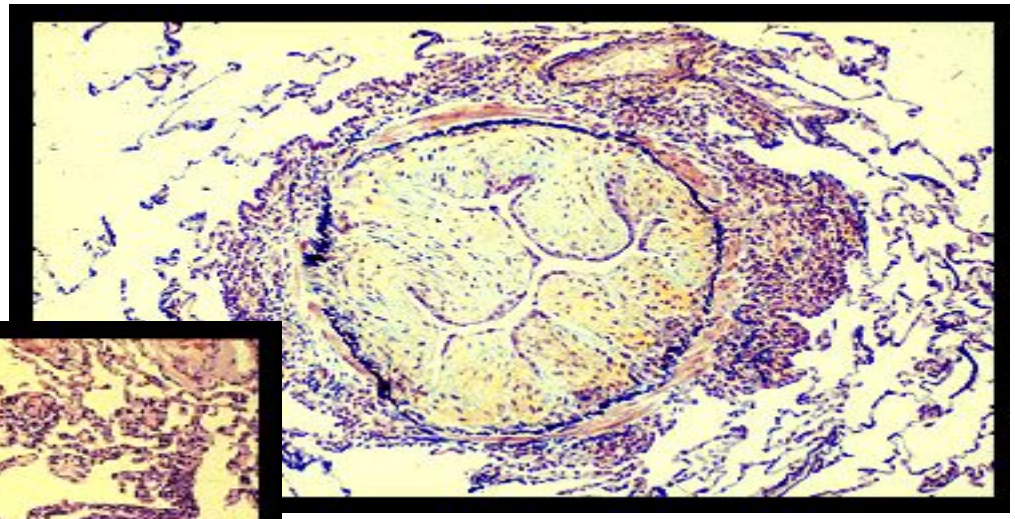
Другие ИБЛ неустановленной природы

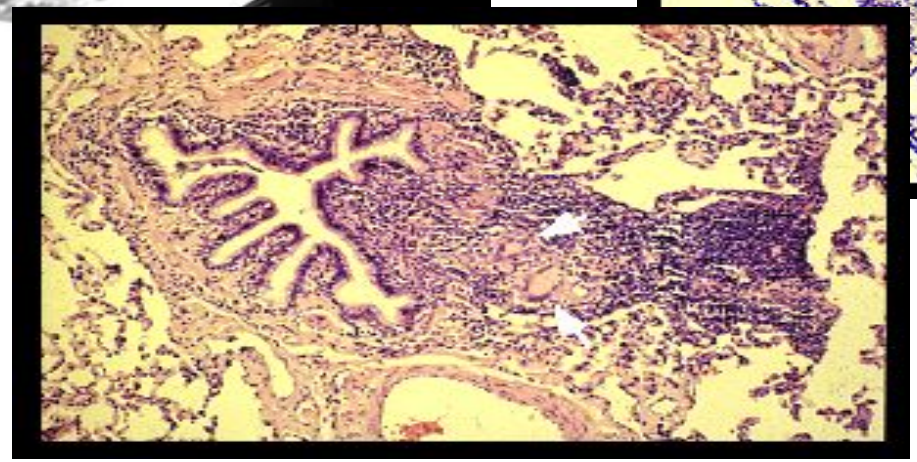
- Саркоидоз
- Некротизирующие васкулиты: АНЦА-ассоциированные васкулиты (гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом)
- Легочные васкулиты
- Лангергансоклеточный гранулематоз
- Легочный гемосидероз
- Лимфангиолейомиоматоз
- Альвеолярный протеиноз

Бронхиолиты

- Разнородная группа заболеваний
- Может иметь самостоятельное происхождение или быть проявлением другой болезни



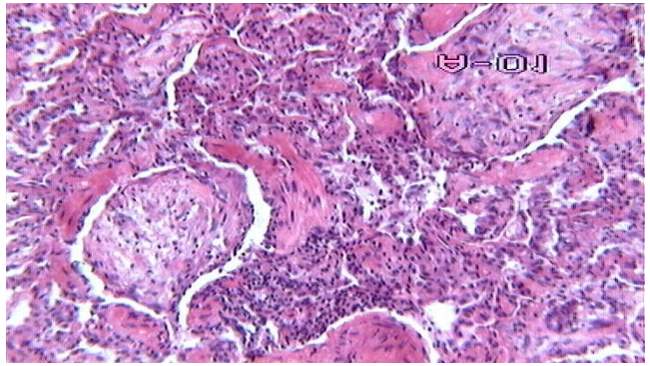




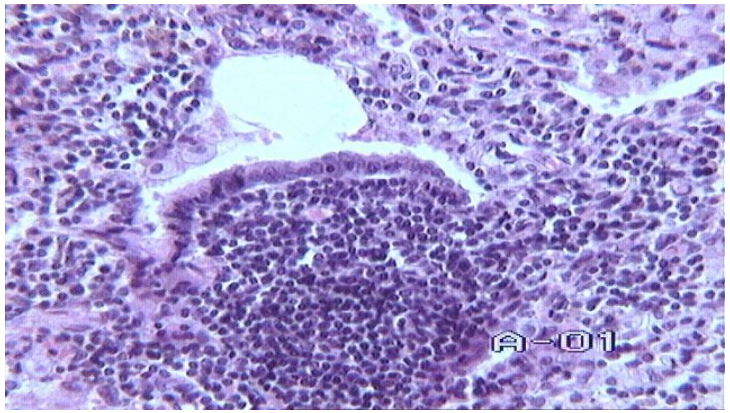
Причины бронхиолитов

- Ингаляционное повреждение (токсическое, ожоги, курение и др.)
- Инфекция
- Системные заболевания
- Заболевания других органов
- Идиопатическая патология

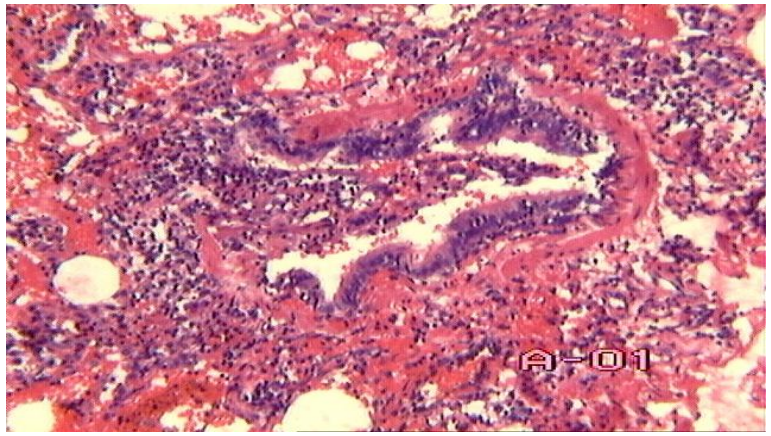
Респираторный бронхиолит с организующейся пневмонией



Фолликулярный бронхиолит



Полиппозный бронхиолит



Констриктивный бронхиолит

Кто должен проводить дифференциальную диагностику ИЛФ?

Пульмонолог в содружестве с рентгенологом и морфологом (не всегда!!!)

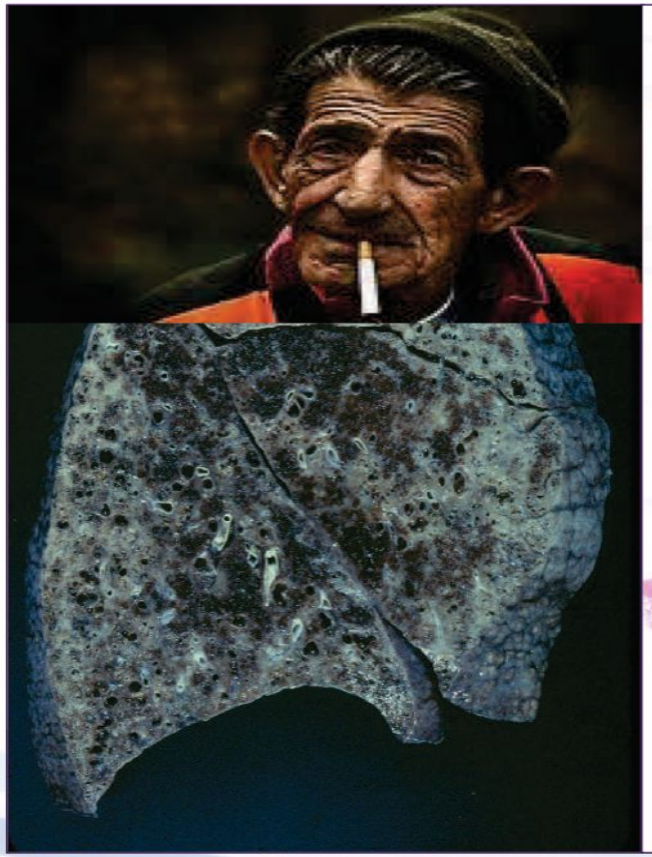
Современные проблемы диагностики ИЛФ

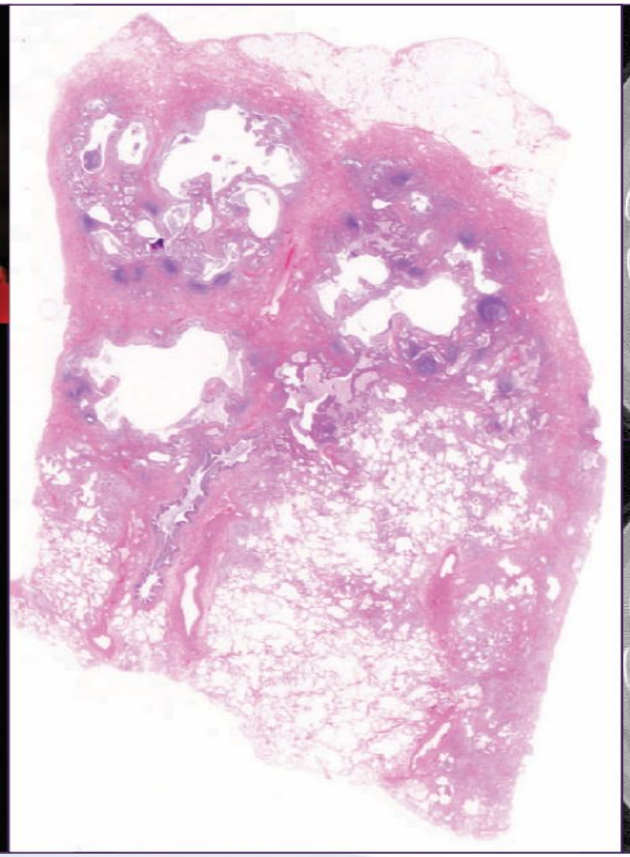
- Проблемы с ранней диагностикой
- Ошибочная трактовка данных КТ недостаточно опытных рентгенологов
- Отсутствие четкости в трактовке «возможного» или «вероятного» наличия ИЛФ
- Продолжается путаница относительно диагностической роли бронхоальвеолярного лаважа
- Отсутствие интеграции клинических данных в обозначении диагностической вероятности ИЛФ, в том числе у «леченых» больных

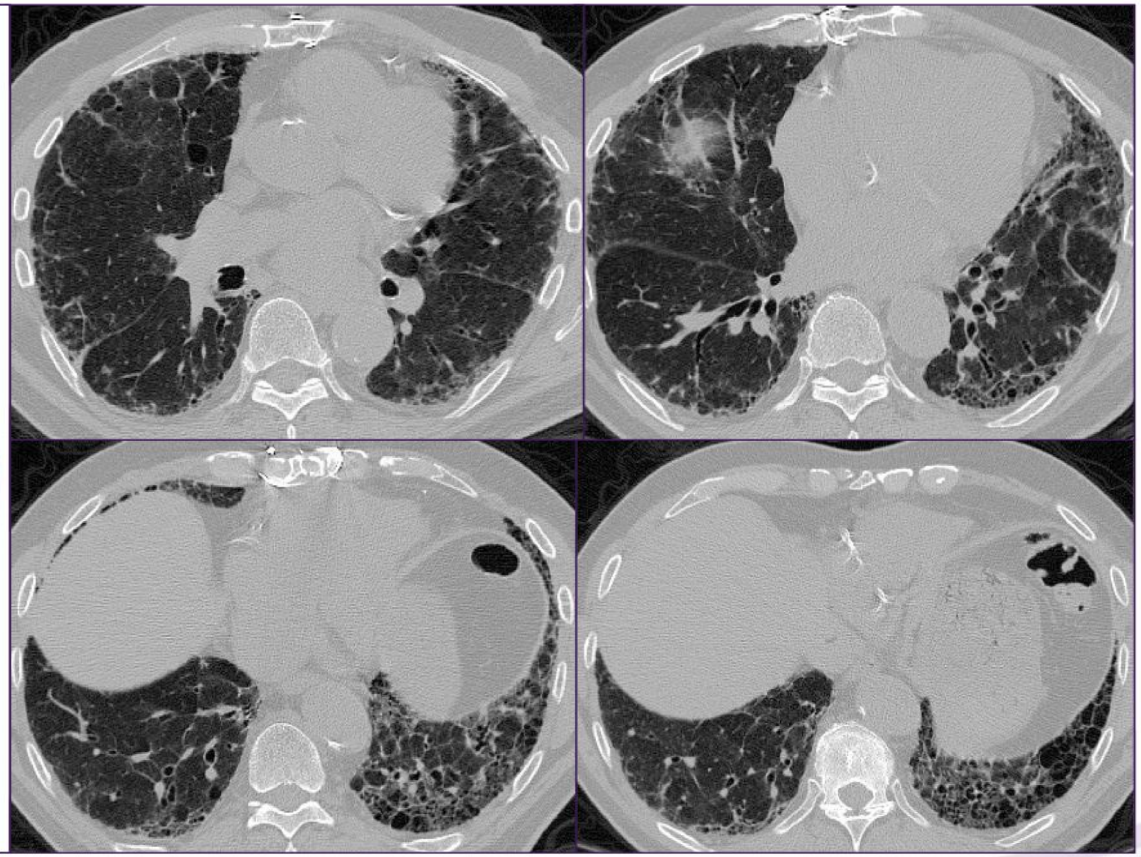
- **Athol U. Wells Eur.Resp.Rev 2013 ,22,128,158-162**

Диагностика ИЛФ

Клиническая | Лабораторная | Рентгенологическая





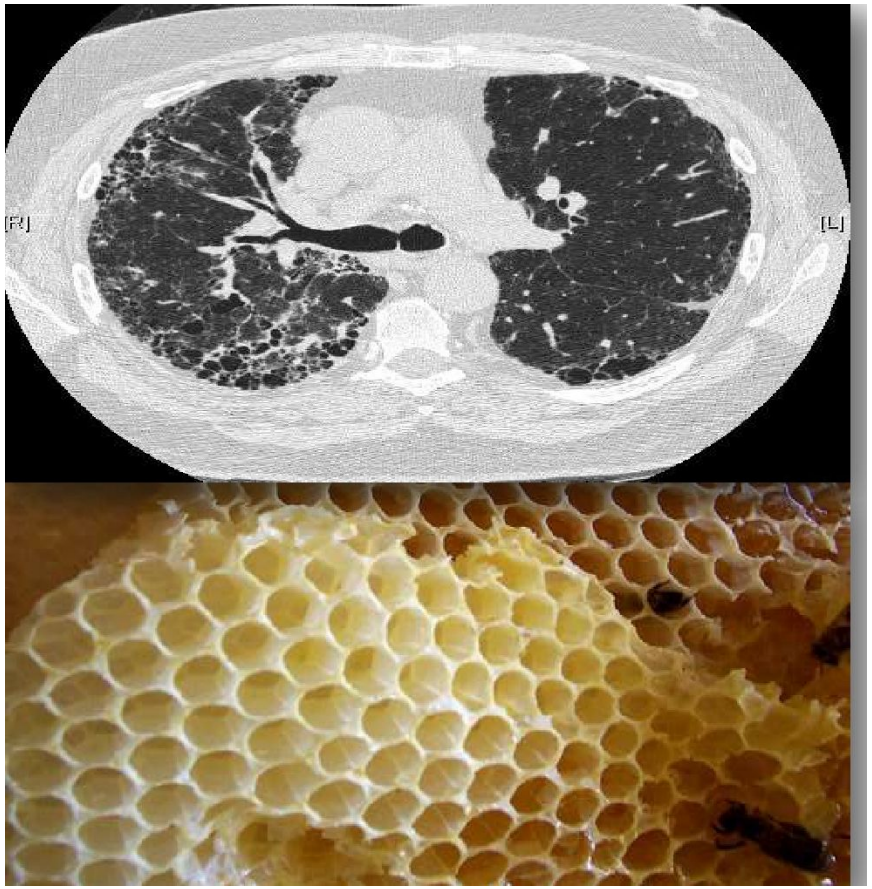


Лечение ИЛФ

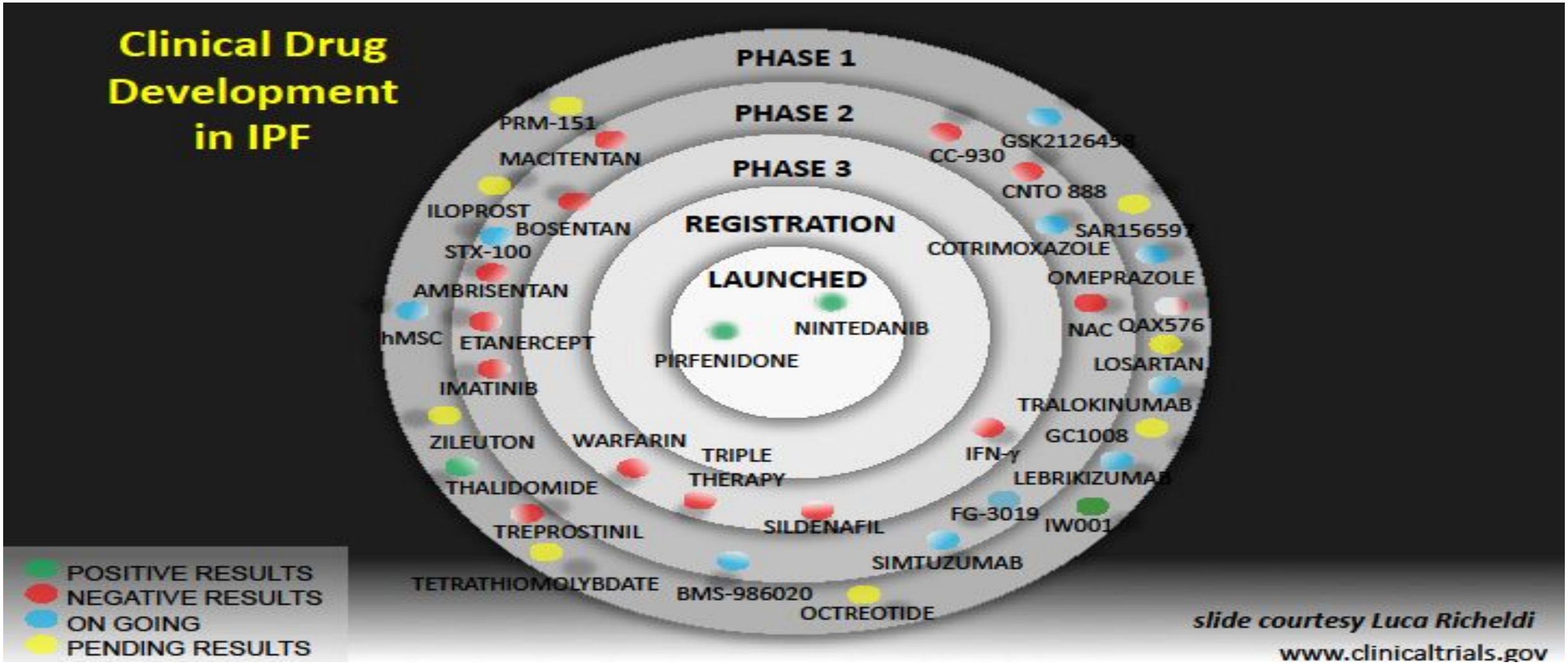
- фармакотерапия
- длительная оксигенотерапия
- лечение осложнений
- трансплантация легких

ЛЕЧЕНИЕ ИЛФ: НАЧАЛО НОВОЙ ЭРЫ

CIPF
Central & Eastern European IPF Platform
Inaugural Workshop



Поиски мишеней для фармакотерапии ИЛ₽ – муки творчества.

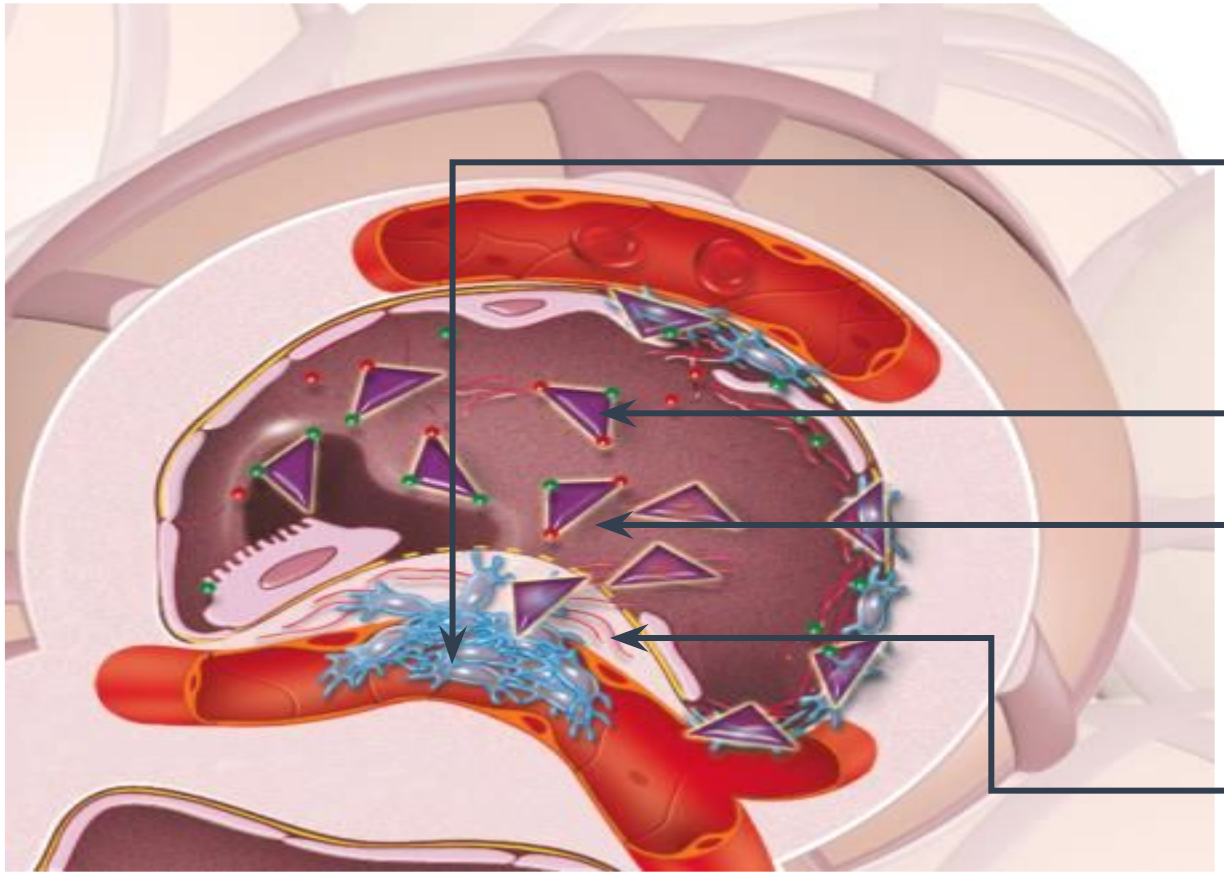


33 препарата начали испытываться, 15 на разных этапах отклонены. Пока только 2 – приняты к применению

Лечение ИЛФ: ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 клинические рекомендации (G. Raghu)

Agent	2015 Guideline	2011 Guideline
New and revised recommendations		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use*	Conditional recommendation against use‡
Combination prednisone + azathioprine + *N*-acetylcysteine	Strong recommendation against use†	Conditional recommendation against use†
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use†	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use*	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use*	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use*	Conditional recommendation against use†
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use†	Strong recommendation against use*
Phosphodiesterase-5 inhibitor (Sildenafil)	Conditional recommendation against use*	Not addressed
Unchanged recommendations		
Antiacid therapy	Conditional recommendation for use‡	Conditional recommendation for use‡
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use†	Conditional recommendation against use†
Antipulmonary hypertension therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use‡
Lung transplantation: single vs. bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single vs. bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed

Пирфенидон*(Эсбриет)- антифиброзная активность



- Снижает пролиферацию фибробластов[1,2]
- Ингибирует синтез и активность **TGF**-β, потенциального медиатора лёгочного фиброза[2-5]
- Ингибирует синтез TNF-α[3,6-7]
- Ингибирует продукцию коллагена[1,2,5,8]

•1. Di Sario A et al. J Hepatol 2002;37:584–591; 2. Schaefer CJ et al. Eur Respir Rev 2011;20:85–97;
3. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2008;590:400–408; 4. Liu H et al. Am J Transplant 2005;5:1256–63;
5. Nakayama S et al. Life Sci 2008;82:210–217; 6. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2002;446:167–176;
7. Grattendick KJ et al. Int Immunopharmacol 2008;8:679–687; 8. Iyer SN et al. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:211–218.

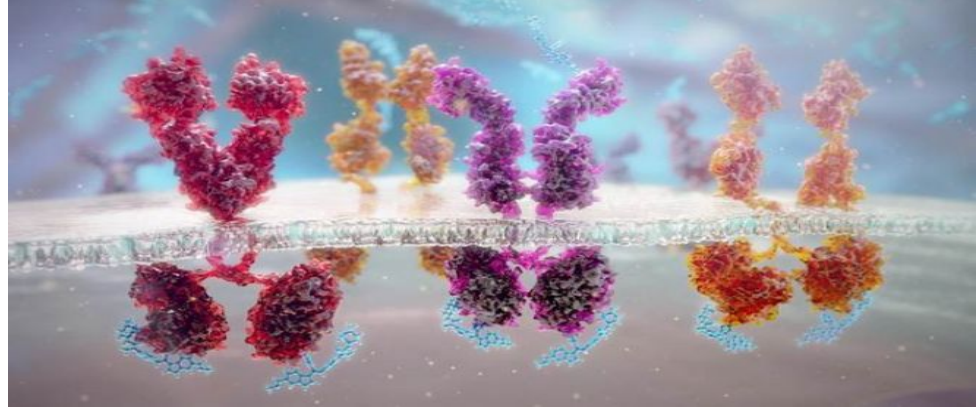
Пирфенидон: Обзор клинических исследований

Исследование	Протокол лечения	N	Длительность	Первичные конечные точки
Международные исследования Фазы III				
CAPACITY 004 (Европа/США/Австралия)[1]	Пирфенидон 2403 mg/d vs плацебо vs пирфенидон 1197 mg/d	435	72 недели	Изменение в % ФЖЕЛ от исходного уровня к 72 неделе
CAPACITY 006 (Европа/США/Австралия)[1]	Pirfenidone 2403 mg/d vs placebo	344	72 недели	Изменение в % ФЖЕЛ от исходного уровня к 72 неделе
ASCEND 016 (Европа/США/Австралия/Азия / Южная Америка)[2]	Pirfenidone 2403 mg/d vs placebo	555	52 недели	Изменение в % ФЖЕЛ от исходного уровня к 52 неделе
Японские исследования				
SP2 Phase II[3] (Japan)	Пирфенидон 1800 mg/d vs плацебо	109	52 недели	Изменение 6МШТ, Sp_{O2} к 48 неделе
SP3 Phase III[4] (Japan)	Пирфенидон 1800 mg/d vs плацебо vs 1200 mg/d	275	325 дней	Динамика ЖЕЛ к 52 неделе

1. Noble PW et al. *Lancet* 2011;377:1760–1769;
2. King TE et al. *N Engl J Med* 2014; 370:2083–2092;
3. Azuma A et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047;
4. Taniguchi H et al. *Eur Respir J* 2010;35:821–829.

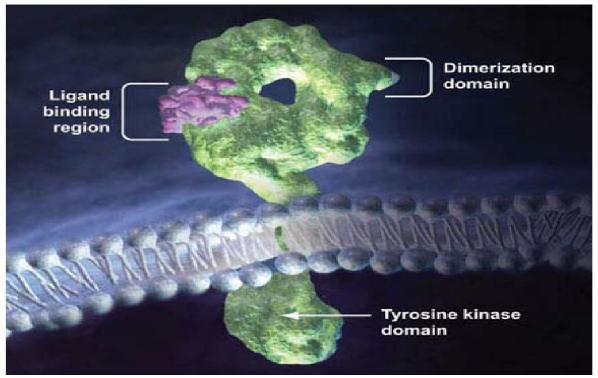
НИНТЕДАНИБ

Нинтеданиб

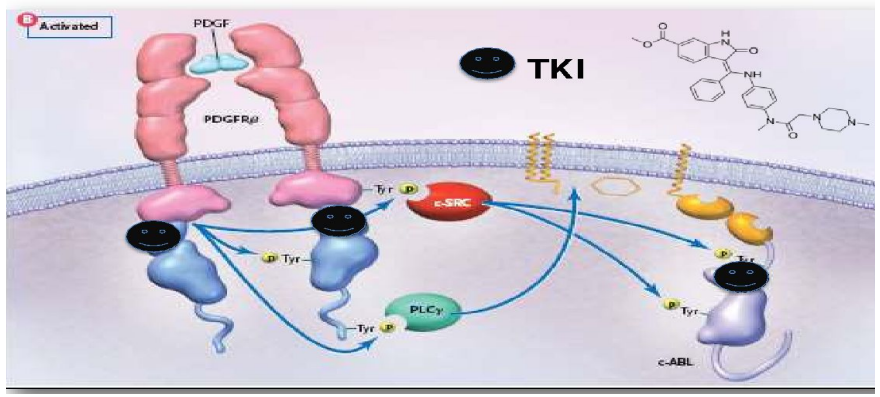


- Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ[1,2]
- Блокирует три рецептора фактора роста: VEGF, FGF и PDGF [1,2]

Receptor Tyrosine Kinase



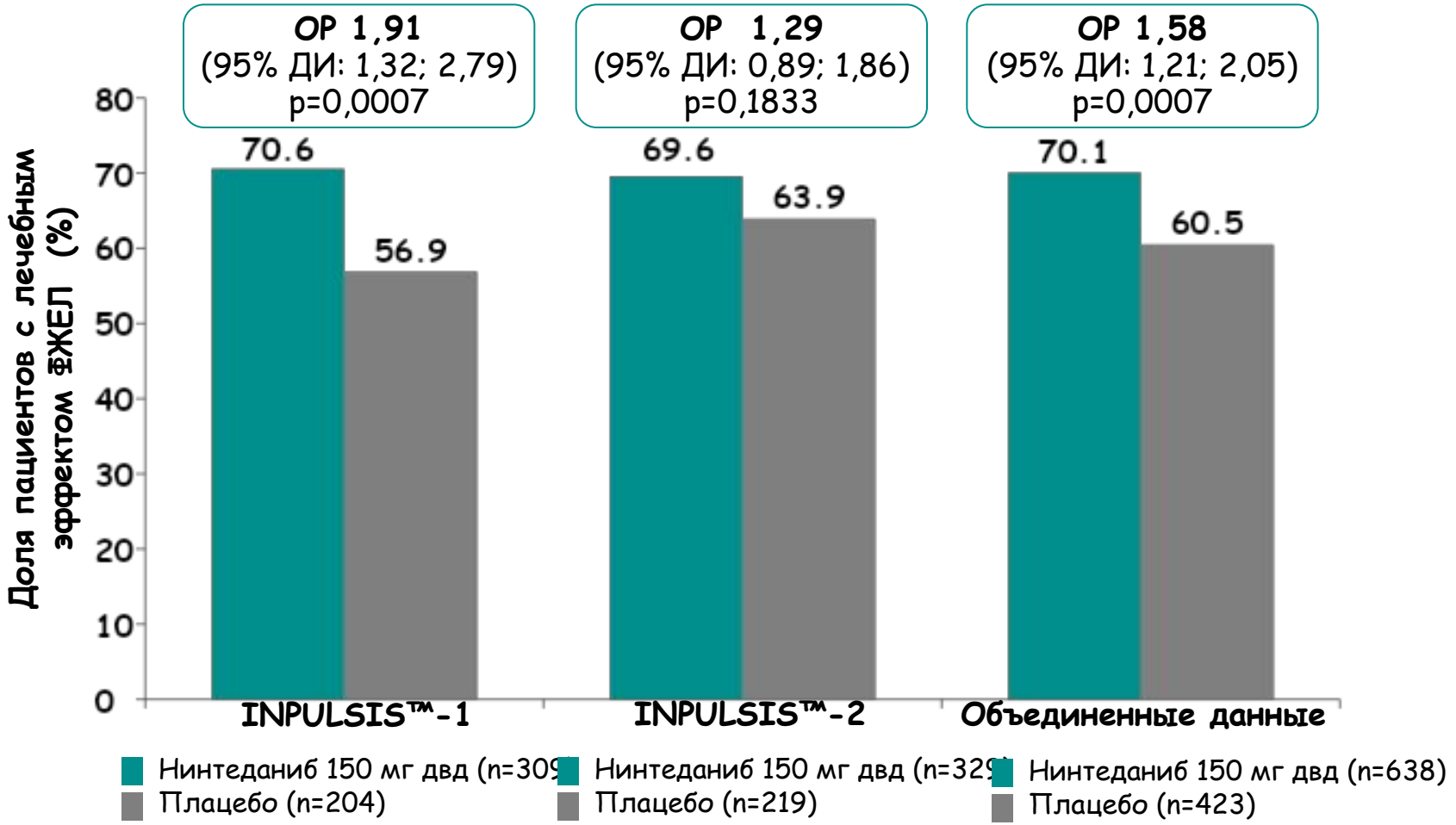
Tyrosine Kinases – Active



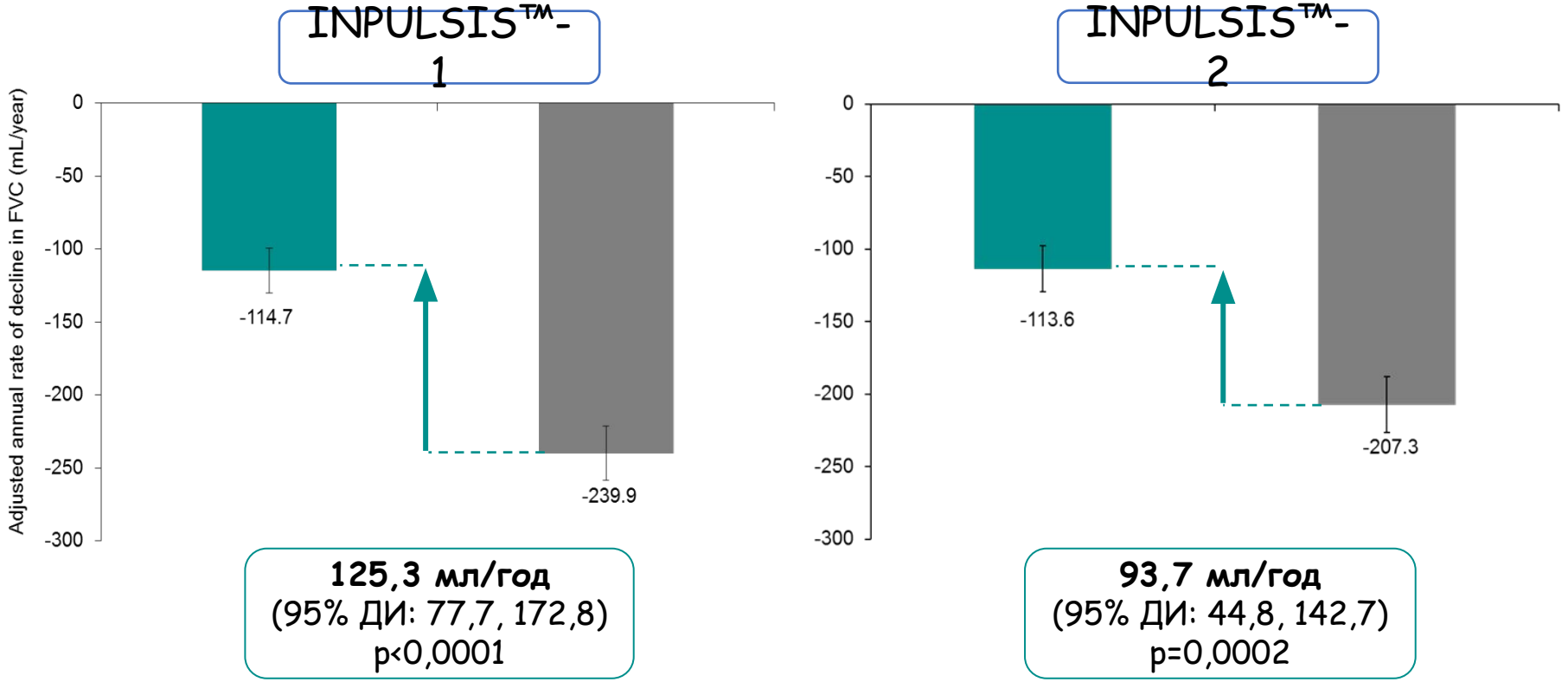
FGF- фактор роста фибробластов; IPF-идиопатический легочный фиброз; PDGF- тромбоцитарный фактор роста; VEGF-васкулоэндотэлиальный фактор роста.

1. Hilberg F, et al. *Cancer Res.* 2008;68:4774-4782; 2.Wollin L, et al. J Pharmacol Exp Ther 2014;349:209-20
3. Richeldi L, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-1187.

ПАЦИЕНТЫ, У КОТОРЫХ НЕ НАБЛЮДАЛОСЬ АБСОЛЮТНОЕ СНИЖЕНИЕ фжел >10% на 52 неделе



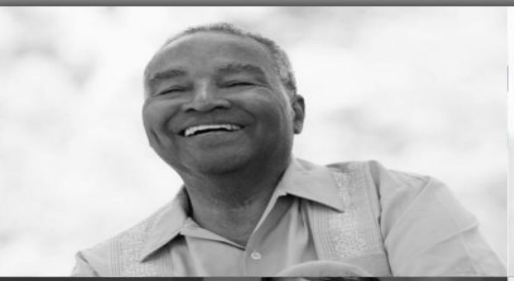
ГОДОВОЙ УРОВЕНЬ СНИЖЕНИЯ ФЖЕЛ



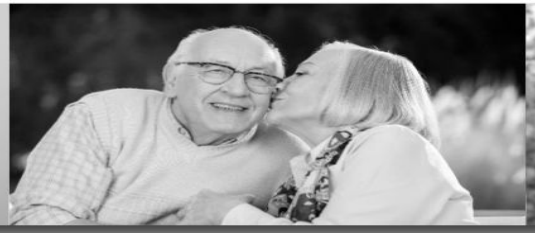
Ряд пациентов на лечении (наблюдаемые случаи); данные - стандартизированный коэффициент (SEM).

Два, дважды в день; ДИ, доверительный интервал; ФЖЕЛ, форсированная жизненная емкость легких.

Когда назначать антифиброзные препараты при ИЛФ?



«Лечение больного с самого начала болезни до последнего дня жизни» - основное правило работы с больными ИЛФ

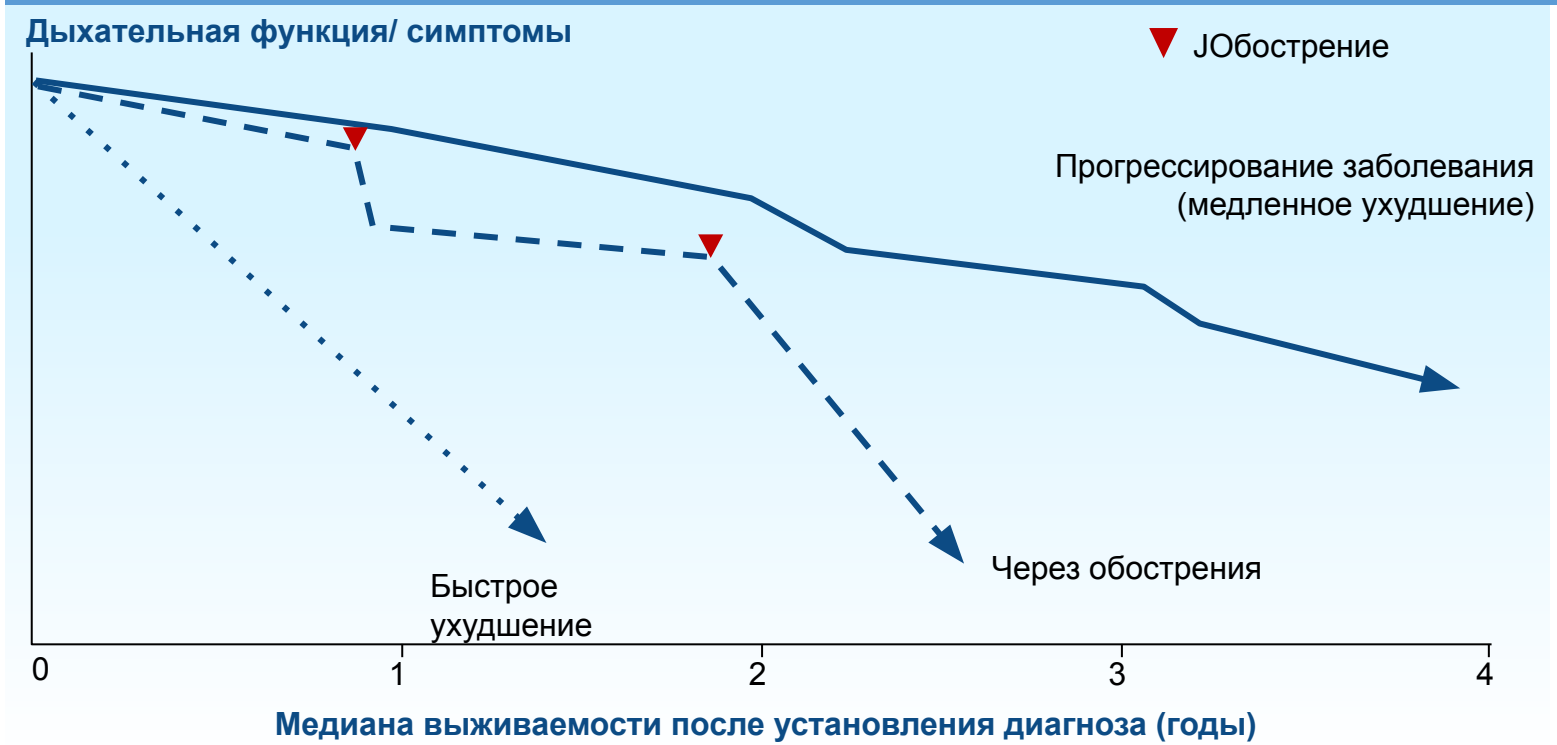


Что мы ожидаем от применения антифибротической терапии?

- Торможение фиброзообразования и как следствие – увеличение срока жизни больного.
- Уже сформированный фиброз (структурные изменения) не может подвергаться обратному развитию. Тут поможет только трансплантация донорского органа.
- Следовательно, поскольку при ИЛФ процесс фиброзообразования постоянно прогрессирующий (правда с разной скоростью), логично максимально раннее назначение антифиброзных средств.

Непредсказуемость естественного течения ИЛФ не позволяет оправдать задержки в лечении

Прогрессирование заболевания у разных пациентов с ИЛФ[1]



- Прогрессирование может быть быстрым или медленным с эпизодами обострений[1]
- Частота ответа может быть выше, если лечение начато рано, до того, как развился необратимый фиброз[2]
- Более ранняя диагностика и начало лечения могут улучшить долгосрочные клинические исходы[3]

1. Ley B et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:431–440; 2. ATS/ERS International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646–664; 3. Cottin V et al. Eur Respir Rev 2014;23:106–110.

Критерии прогрессирования ИЛФ

ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УВЕЛИЧЕНИЕМ РИСКА СМЕРТИ

В начале наблюдения*

- Уровень одышки[§]
- DL_{CO} <40%
- Снижение сатурации ≤88% при 6МШТ
- Выраженность «сотового легкого» по данным КТВР[§]
- Легочная гипертензия

В ходе наблюдения

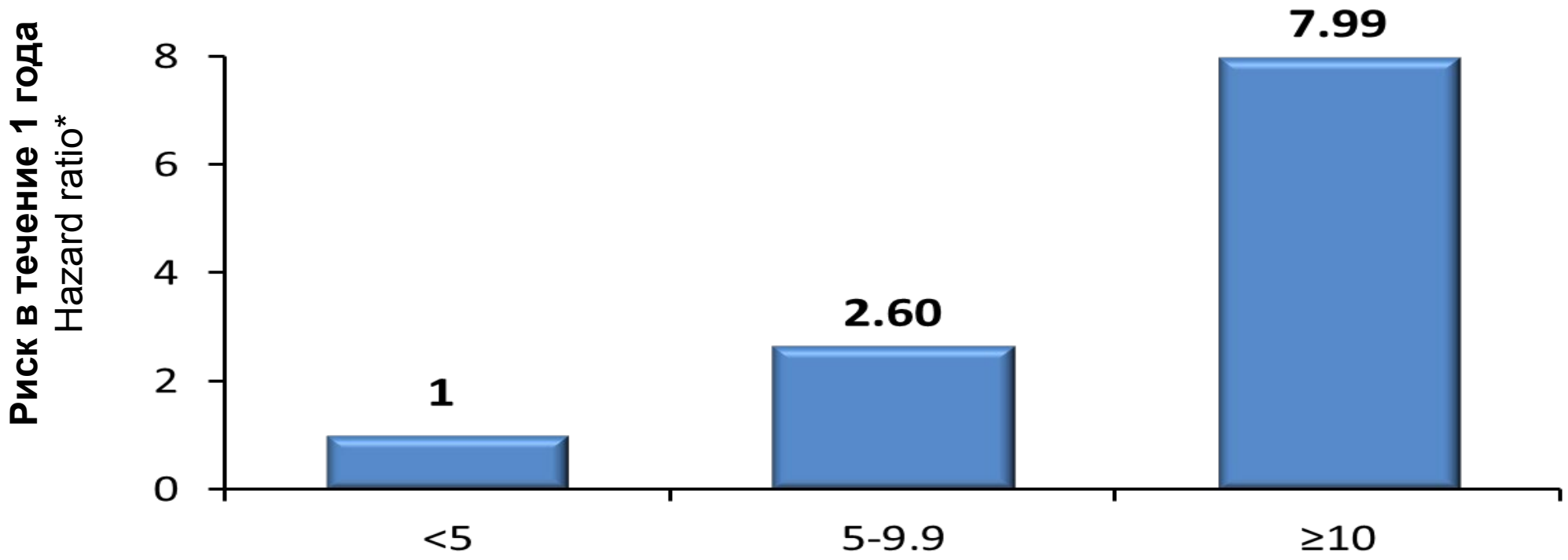
- Усиление одышки[§]
- Абсолютное снижение ФЖЕЛ ≥10%
- Абсолютное снижение DL_{CO} ≥15%
- Абсолютное снижение 6MWD≥50 м
- Усиление фибротических изменений по КТВР[§]
- Снижение ФЖЕЛ или DL_{CO} увеличивает риск смерти в течение ближайших 6-12 месяцев

*Уровень ЖЕЛ при начале наблюдения – не точный показатель
[§]Нет согласованности в определении степени выраженности

Adapted from Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824; du Bois RM et al. Eur Respir J 2014;43:1421–1429

Выраженное снижение ФЖЕЛ ≥10% за полгода предиктор смертности при ИЛФ

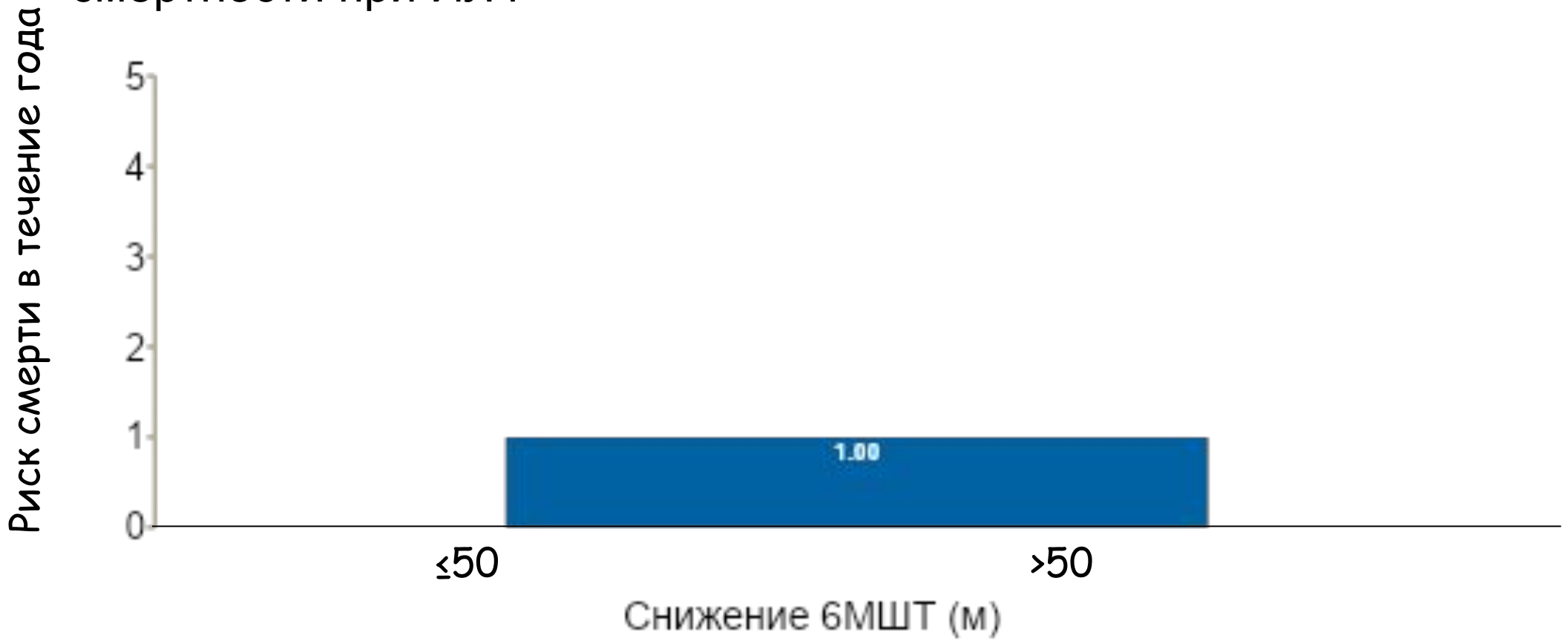
Основной ориентир при оценке эффективности терапии ИЛФ – торможение снижения ФЖЕЛ – порог -10%



*Hazard ratio сравнивался с пациентами % ОФВ у которых снизился <5%

•Adapted from du Bois RM et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:459–466.

Снижение 6МШТ на 50 метров ассоциировано с увеличением риска смертности при ИЛФ



* P ≤ 0.001; 6МШТ: 6-минутный шаговый тест.

Du Bois RM et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1231–1237;

Доступность антифиброзных средств и очередность их назначения

Чем определяется доступность антифиброзных средств

- Стоимостью препаратов
- Организацией помощи больным ИЛФ в регионе
- Оперативностью местных органов здравоохранения
- Квалификацией пульмонологов, работающих с этой категорией больных

Очередность назначения антифиброзных средств.

- Переносимость препарата
- Наличие препарата.

Данные, которые могут помочь выбрать антифибротический агент для инициации терапии ИЛФ*

	Первый выбор Нинтеданиб	Первый выбор Эсбриет
Анамнез тромбоэмболических осложнений/СС заболеваний		+
Высокий риск кровотечений, прием антикоагулянтов		+
Анамнез дерматологических проблем связанных с солнцем	+	
Обострения ИЛФ в анамнезе	+	
Периоперационный период		+
Аллергия к сое или арахису		+
Частое воздействие интенсивного солнечного излучения (связанного с работой или отдыхом)	+	

*Sköld CM et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. J Intern Med. 2017 Feb; 281(2):149-166.

Контроль эффективности терапии в реальной клинической практике

Контроль эффективности (компоненты)

Интенсивное наблюдение

- Переносимость препарата
- Выраженность одышки
- Тест 6-минутной ходьбы
- Пульсоксиметрия
- Изменение симптоматики
- Спирометрия с исследованием диффузионной способности

Ежеквартально

- КТ гр. клетки высокого разрешения.

Нежелательные явления антифиброзной терапии

Побочные эффекты пирфенидона

	Pirfenidone 2403 mg/day (n=345)	Placebo (n=347)
Nausea	125 (36%)	60 (17%)
Rash	111 (32%)	40 (12%)
Dyspepsia	66 (19%)	26 (7%)
Dizziness	63 (18%)	35 (10%)
Vomiting	47 (14%)	15 (4%)
Photosensitivity reaction	42 (12%)	6 (2%)
Anorexia	37 (11%)	13 (4%)
Arthralgia	36 (10%)	24 (7%)
Insomnia	34 (10%)	23 (7%)
Abdominal distension	33 (10%)	20 (6%)
Decreased appetite	30 (9%)	10 (3%)
Stomach discomfort	29 (8%)	6 (2%)
Weight reduction	28 (8%)	12 (3%)
Abdominal pain	26 (8%)	12 (3%)
Asthenia	24 (7%)	13 (4%)
Pharyngolaryngeal pain	24 (7%)	16 (5%)
Pruritus	22 (6%)	14 (4%)
Hot flush	18 (5%)	4 (1%)

Data are number of patients (%). * Occurring in 5% or more of patients given pirfenidone 2403 mg/day in study 004 and study 006, and with an incidence 1·5 times greater than that in patients given placebo.

Table 4: **Treatment-emergent adverse events***

Nausea
Dyspepsia
Vomiting
Rash

Noble P, et al. Lancet 2011

Тактика предотвращения и терапии нежелательных явлений: Рекомендации экспертов (Costabel U et al., 2014)

1
2
3
4

Контроль

Обучение пациента, предупреждение НЯ и лечение при возникновении

Корректировка

Если НЯ возникло и симптомы не разрешаются , необходима корректировка дозы, пока симптомы не разрешаться.

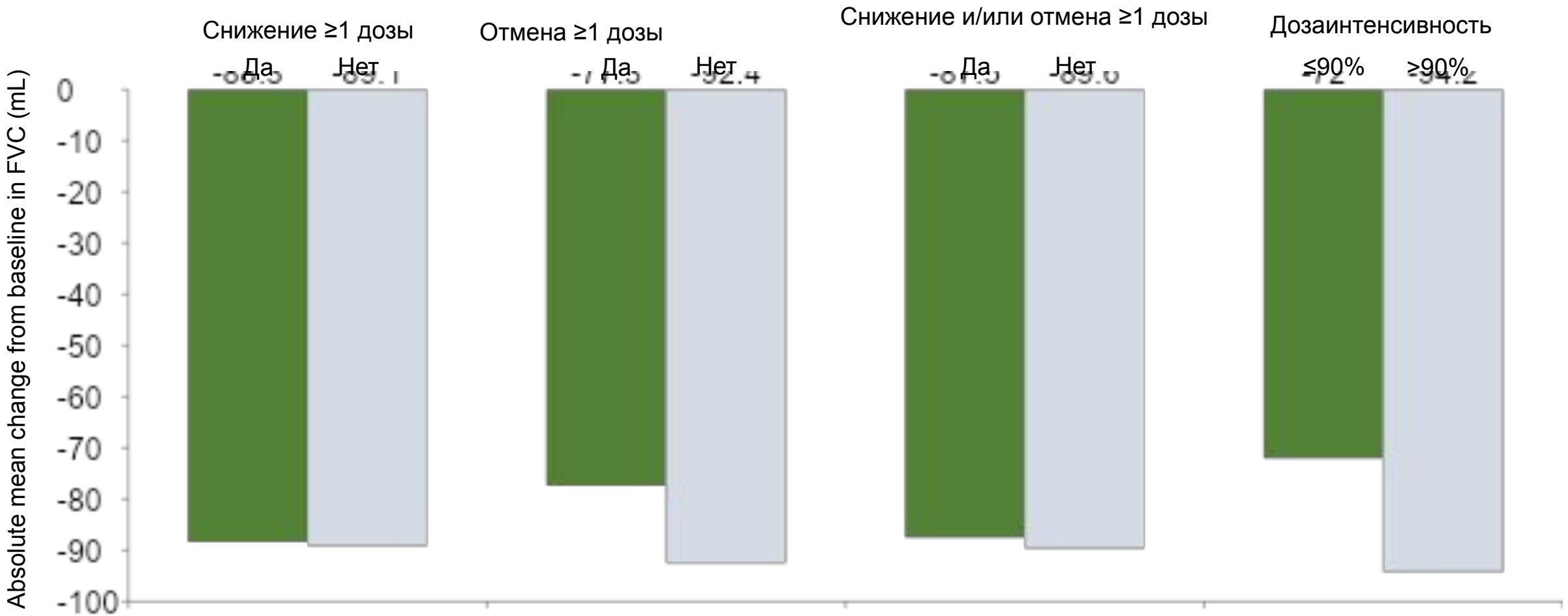
Остановка

Если НЯ персистирует, временное прерывание терапии

Возвращение к оптимальной дозировке

Как только симптомы разрешились или стали переносимыми, временное титрование дозы до рекомендованной суточной дозировки

Снижение дозоинтенсивности или перерывы в терапии не приводили к значимому снижению эффективности



Итак, на сегодняшний день пока существует 2 препарата с доказанной эффективностью лечения ИЛФ

Антифибротические препараты (доказанное торможение прогрессирования, продление жизни):

1. пирфенидон (Эсбриет)
2. Нинтеданиб (Варгатеф)
3. Поиск новых подходов продолжается

Альтернативы антифиброзным пирфенидону и нинтеданибу

Олодатерол?!

- Активация бета-2-рецепторов влияет профибротические события в клеточных линиях.
- Изучено влияние олодатерола на культуры человеческих фибробластов и на мышах с блеомициновым фиброзом.
- Установлено торможение фиброзообразования

Herrmann FE1 Br J Pharmacol. 2017 Aug 15

Licence to kill senescent cells in idiopathic pulmonary fibrosis?
Уничтожение стареющих клеток при ИЛФ?

- Сенолитические препараты могут быть перспективной адъювантной терапией в IPF.

- Eur Respir J 2017; 50 A. A. Mailleux, and B. Crestani

Китайская народная медицина

- Данхонг – инъекции компонентов растений:Radix Salviae miltiorrhizae и Flos Carthami tinctorii.
- Антиоксидантные свойства, улучшение микроциркуляции и репарации. Используется при ИБС, энцефалопатиях и сахарном диабете
- С 2016 г контролируемое исследование у больных ИЛФ – получены первые обнадеживающие результаты по торможению прогрессирования болезни. Но пока только на 844 больных: 423 эксп. группа; 421 – контроль.
- Исследования продолжаются

Xin LL, Jiang M, Zhang G, Gong JN . Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2016 Oct;41(20):3859-3865

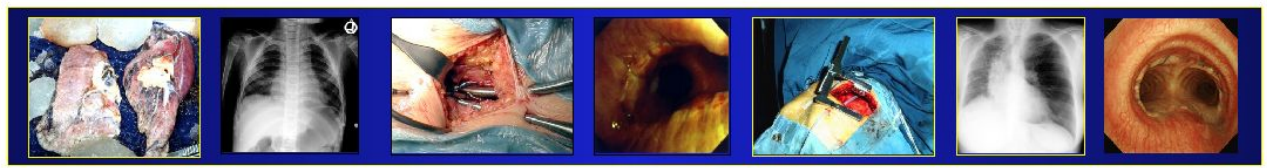
Трансплантация легких

Международное соглашение по отбору кандидатов на трансплантацию легких

A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation

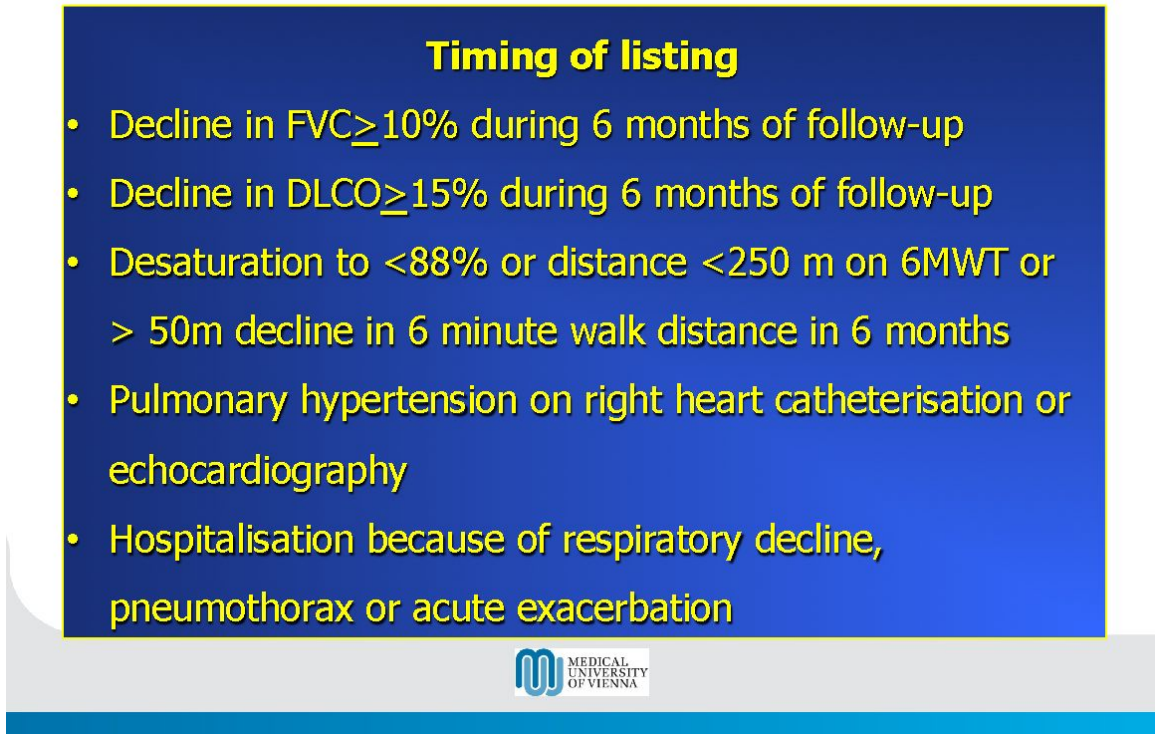
Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR

J Heart Lung Transplant 2015;34:1–15



MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

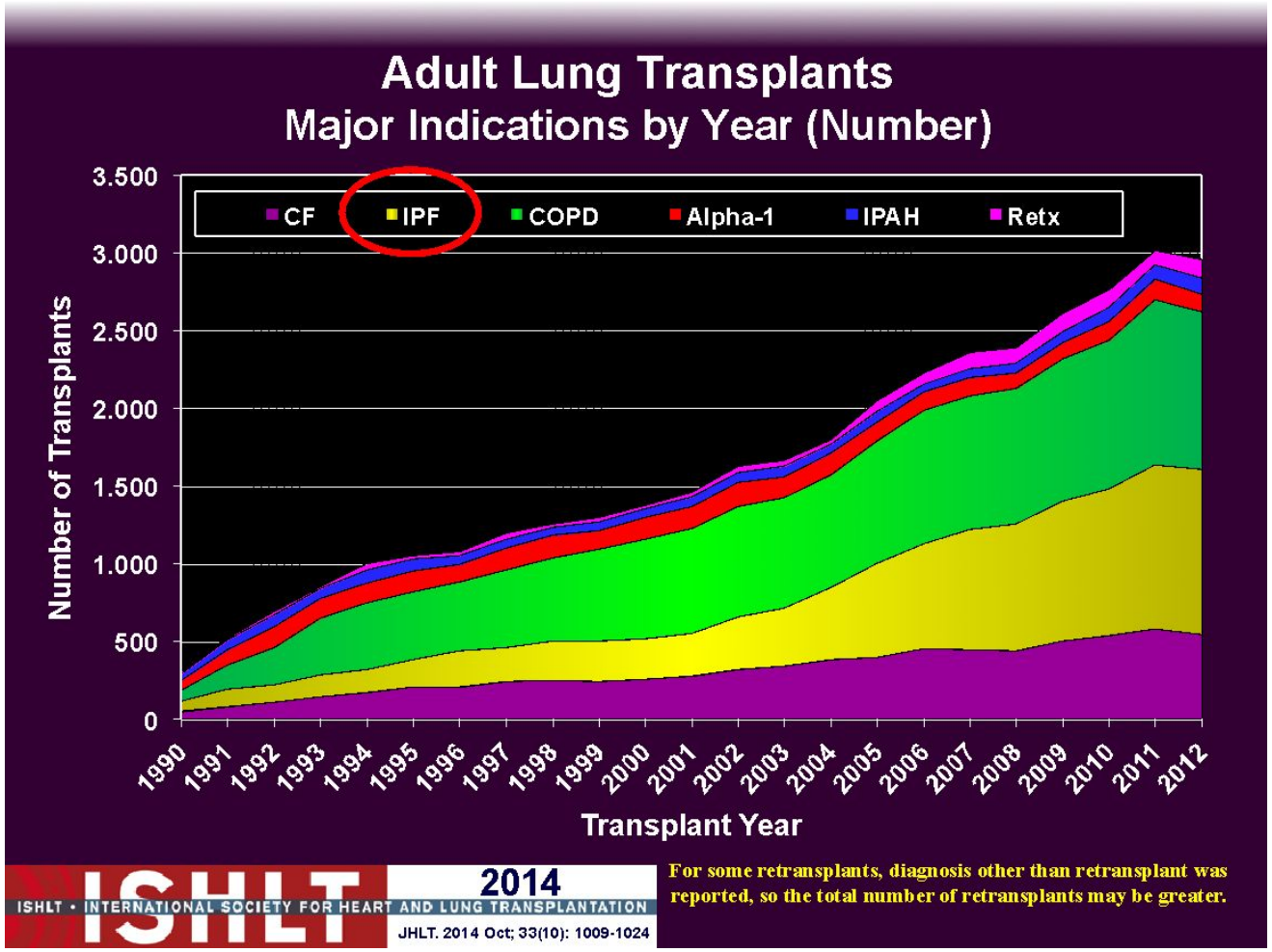
Interstitial Lung Disease

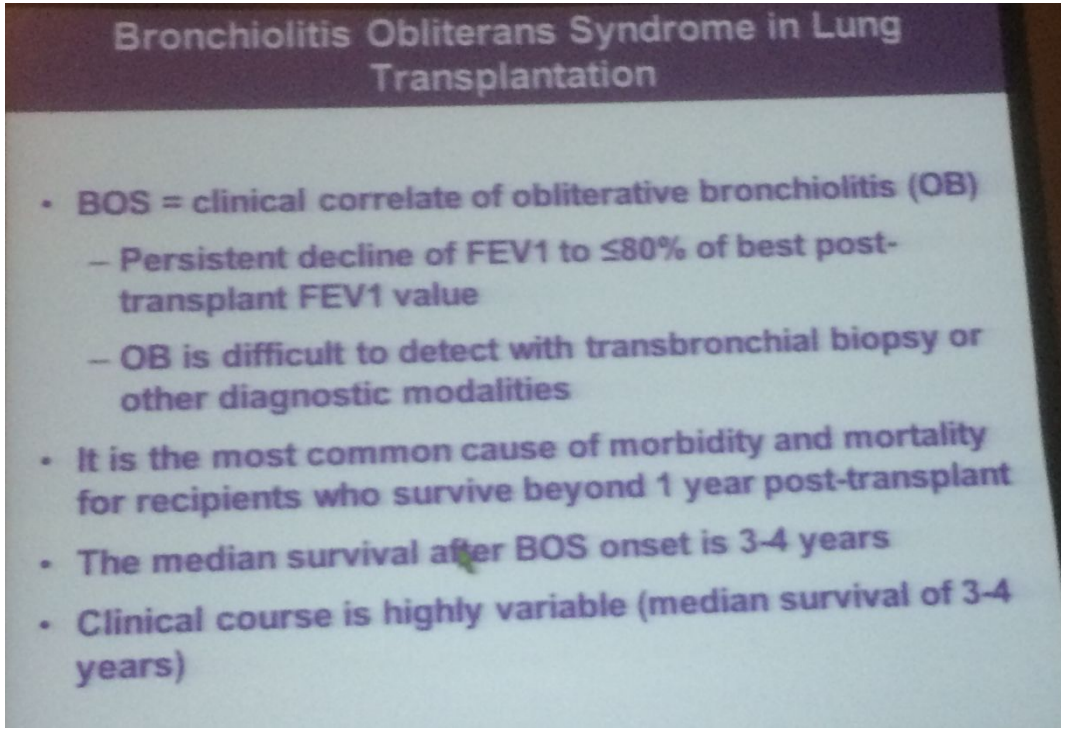


Первоочередные трансплантации больным:

- Снижение ФЖЕЛ ≥ 10% за 6 месяцев
- Снижение DLCO≥15% за 6 месяцев
- Десатурация <88% или дистанция < 250 м при 6-минутном тесте, или снижение>50 м дистанции при 6-минутном тесте за 6 месяцев
- Легочная гипертензия
- Госпитализация в связи с дых. недостаточностью, пневмотораксом или обострением

Количество больных ИЛФ, подвергнутых трансплантации легких растет (желтый цвет графика)





Облитерирующий бронхиолит (ОБ) после трансплантации легких – наиболее частая причина смерти пациентов в течение первого года после трансплантации

Средняя выживаемость при ОБ – 3-4 года, хотя эти цифры очень изменчивы.

Вопросы для будущего

- Ранняя диагностика
- Сочетание 2 антифиброзных препаратов – возможности и перспективы
- Классификация : «пневмонии». Совершенствование классификации
- Обеспечение доступности реальной помощи больным ИЛФ.

Уставший седой врач в кабинете задумался над бумагами

© Monkey Business Images / Фотобанк Лори

lori.ru / 3.055.291

Удачи Вам!!!

Благодарю за внимание!

Продолжение следует….