

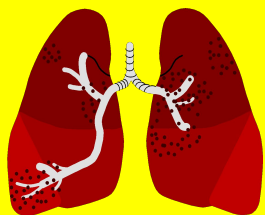
Интерстициальные заболевания легких

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)

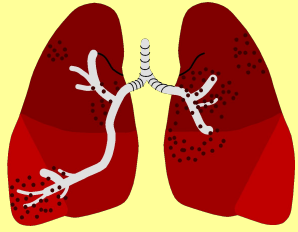
- ♦ фиброзирующие альвеолиты: ИФА, ЭАА, токсический альвеолит
- ♦ гранулематозы: саркоидоз легких, гистиоцитоз X, пневмокониозы, диссеминированный туберкулез
- ♦ диссеминации опухолевой природы: бронхиоло-альвеолярный рак, карциноматоз легких и др.
- ♦ другие диссеминации: идиопатический гемосидероз 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

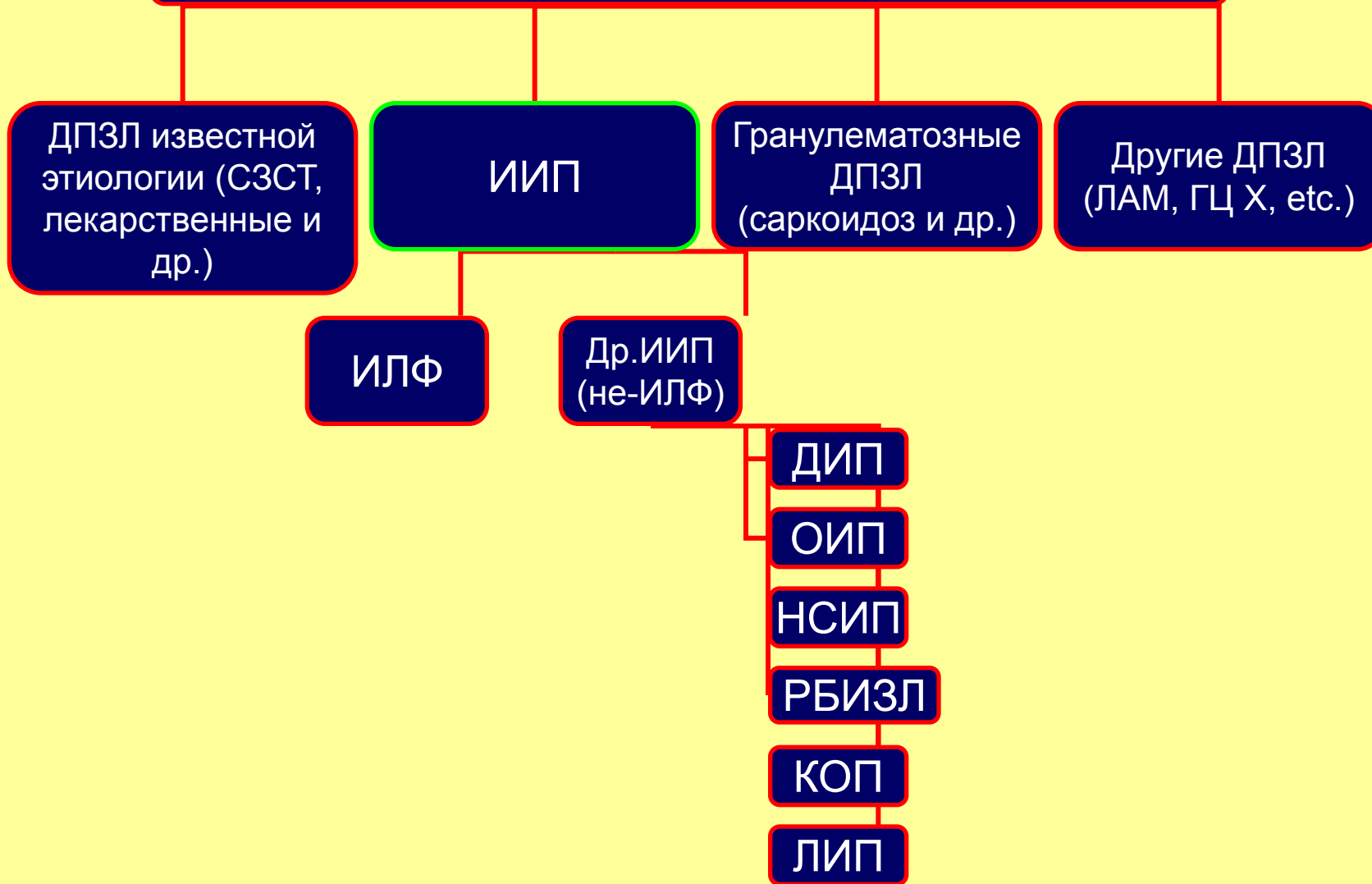


SEPAR
2004



ATS/ERS
2008

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 Rh-графии и КТ легких
 - Рестриктивные изменения ФВД (снижение легочных объемов), снижение DLco, расширение AaPO₂

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 ≥ 3 мес
- Двусторонняя, базальная инспираторная крепитация

Клиника ИФА

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

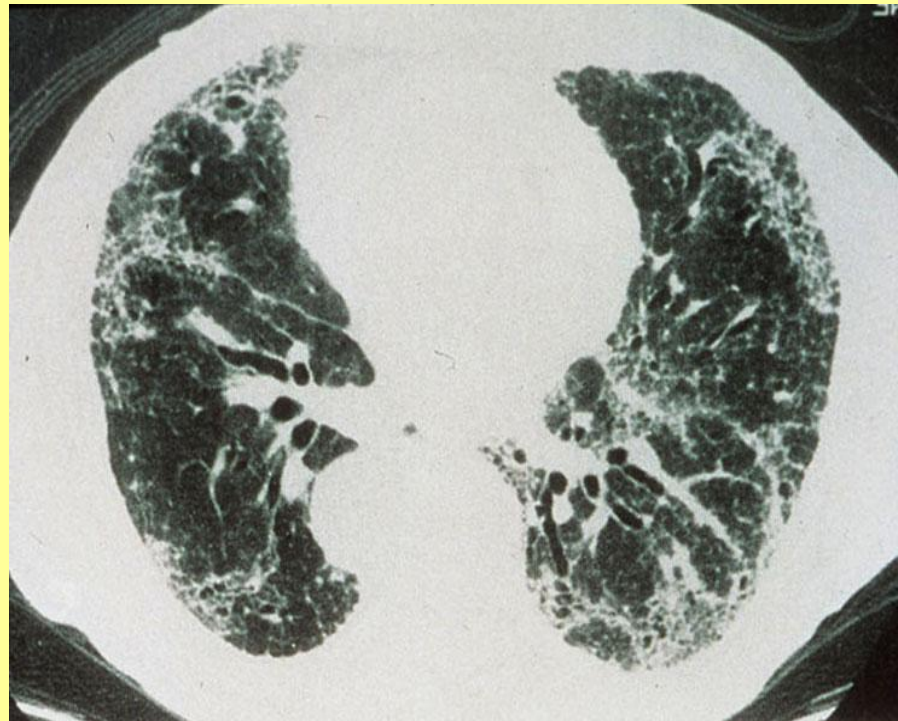
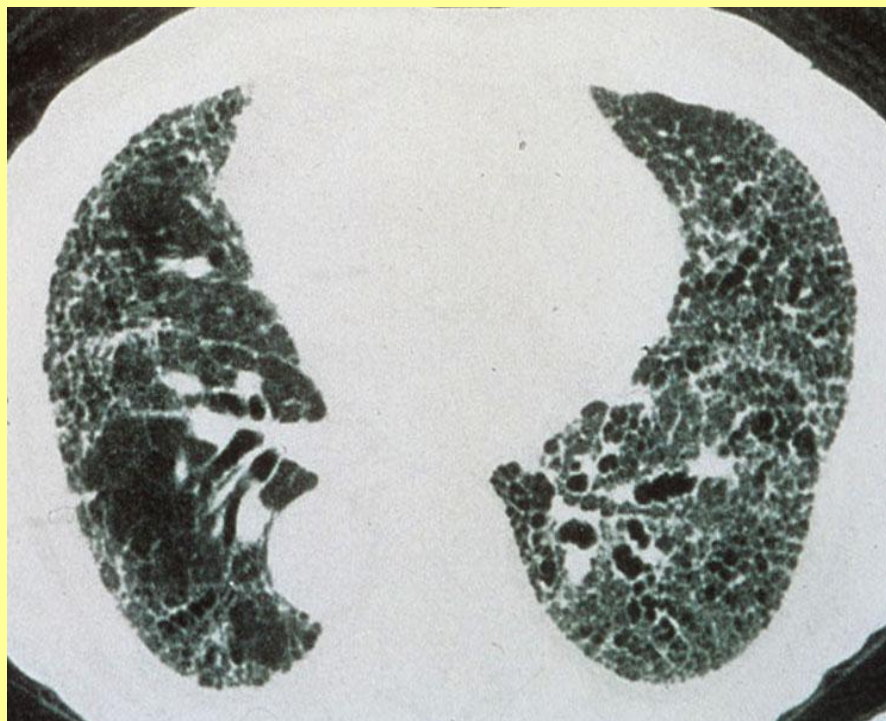
*Клиническая картина пациентов ИФА в %
(British Thoracic Society Study, 1997)*

Симптомы	Мужчины (n=373)	Женщины (n=215)	Все больные (n=588)
♦ 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

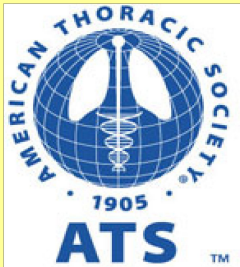


Медикаментозная терапия ИЛФ

- Кортикостероиды
- Другие иммуносупрессанты
 - Азатиоприн
 - Циклофосфамид
- Антифиброзная терапия
 - Колхицин
 - D-Пеницилламин
 - IFN- γ
 - 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

Xaubet et al. Arch Bronconeumol 2003; 39: 580-600

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

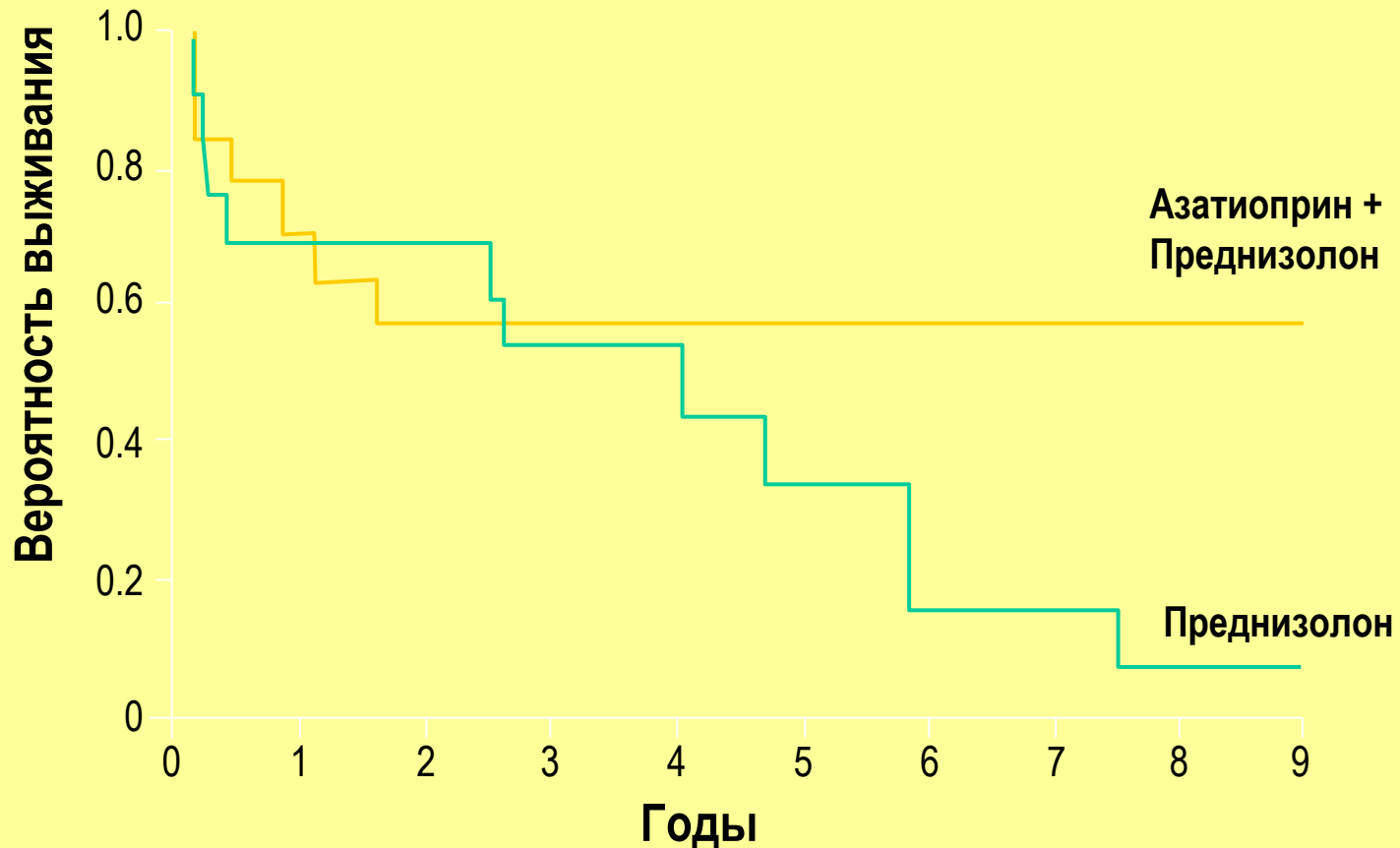
При острых ситуациях начало с метилпреднизолона 2 мг/кг/с в/в
3-5 дней

При снижении дозы рецидивы – в 58%

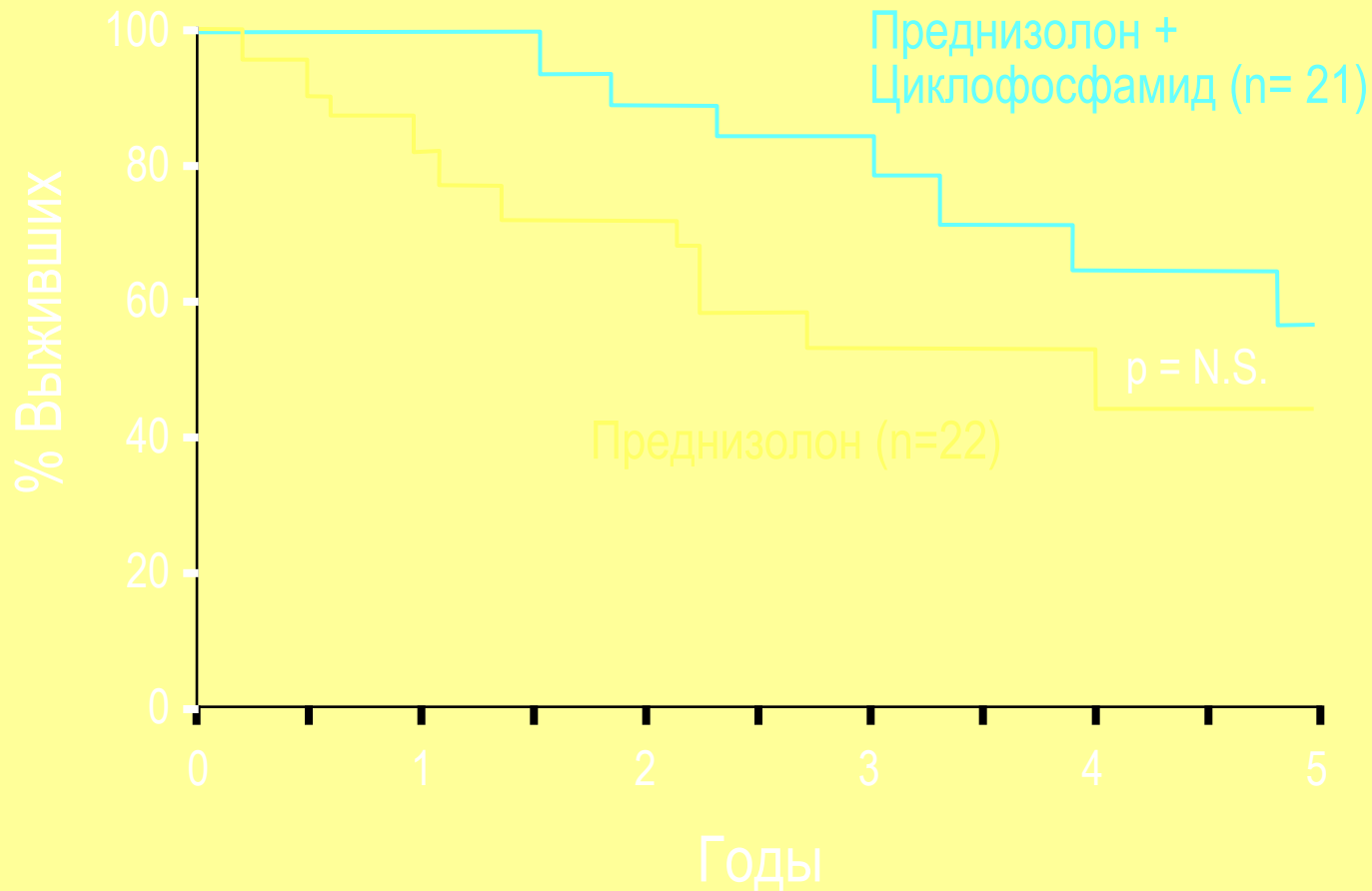
При рецидивах:

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

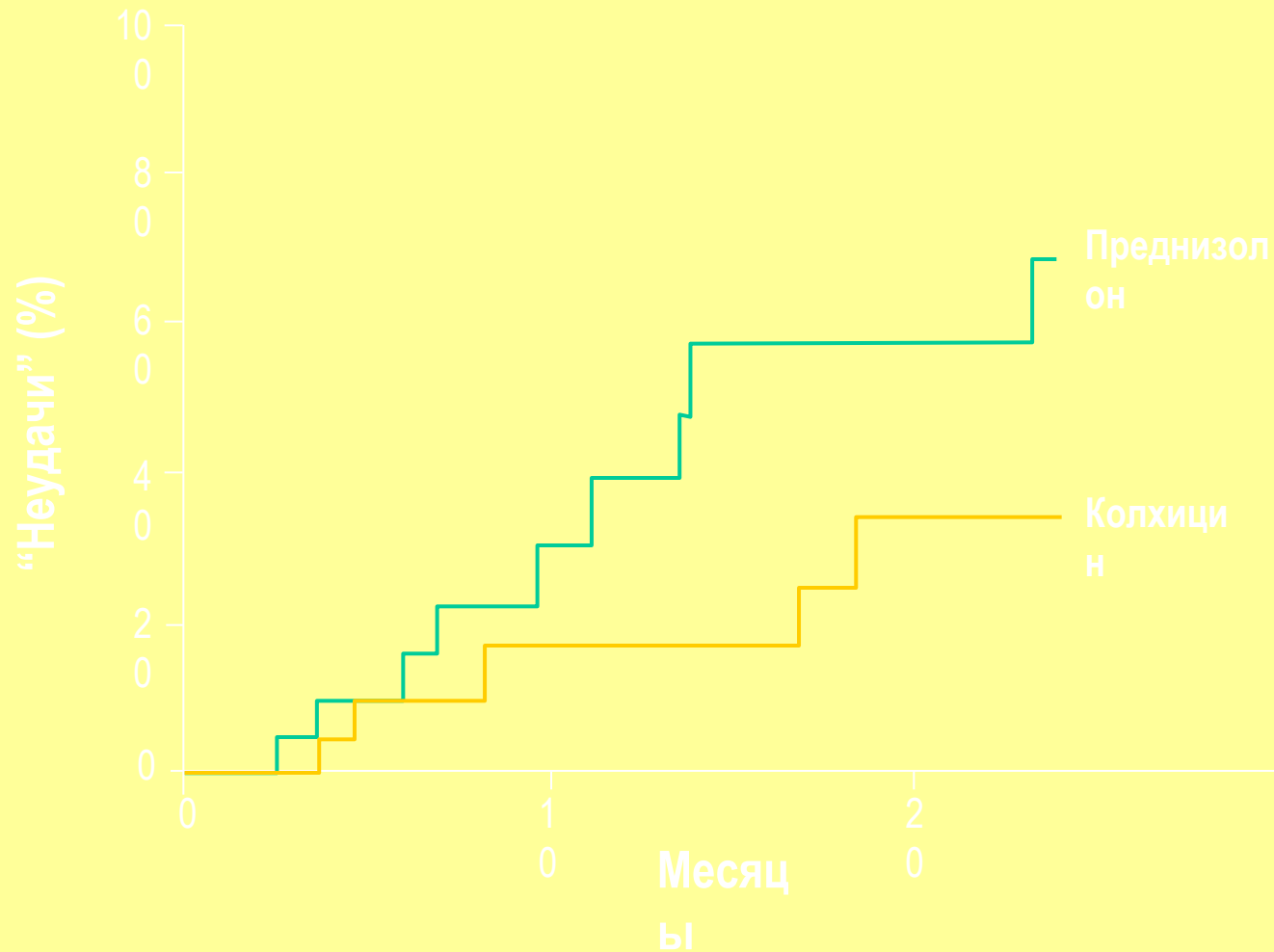
Азатиоприн + Преднизолон vs Преднизолон у больных ИЛФ



Циклофосфамид + Преднизолон vs Преднизолон у больных ИЛФ

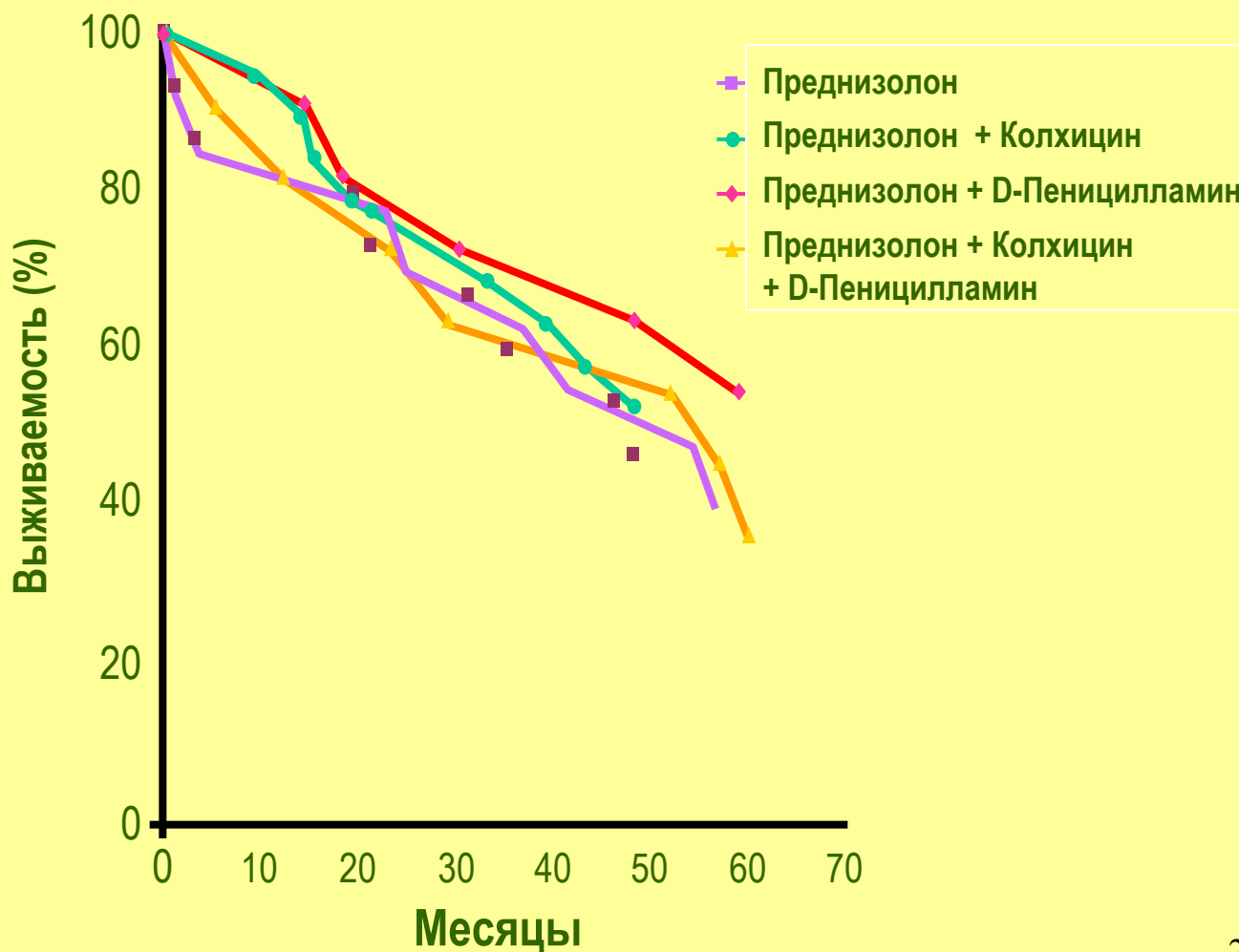


Колхицин vs Преднизолон у больных ИЛФ



Применение флуимуцила при ИФА

Влияние терапии на выживаемость больных ИЛФ



The **IFIGENIA** -TRIAL:

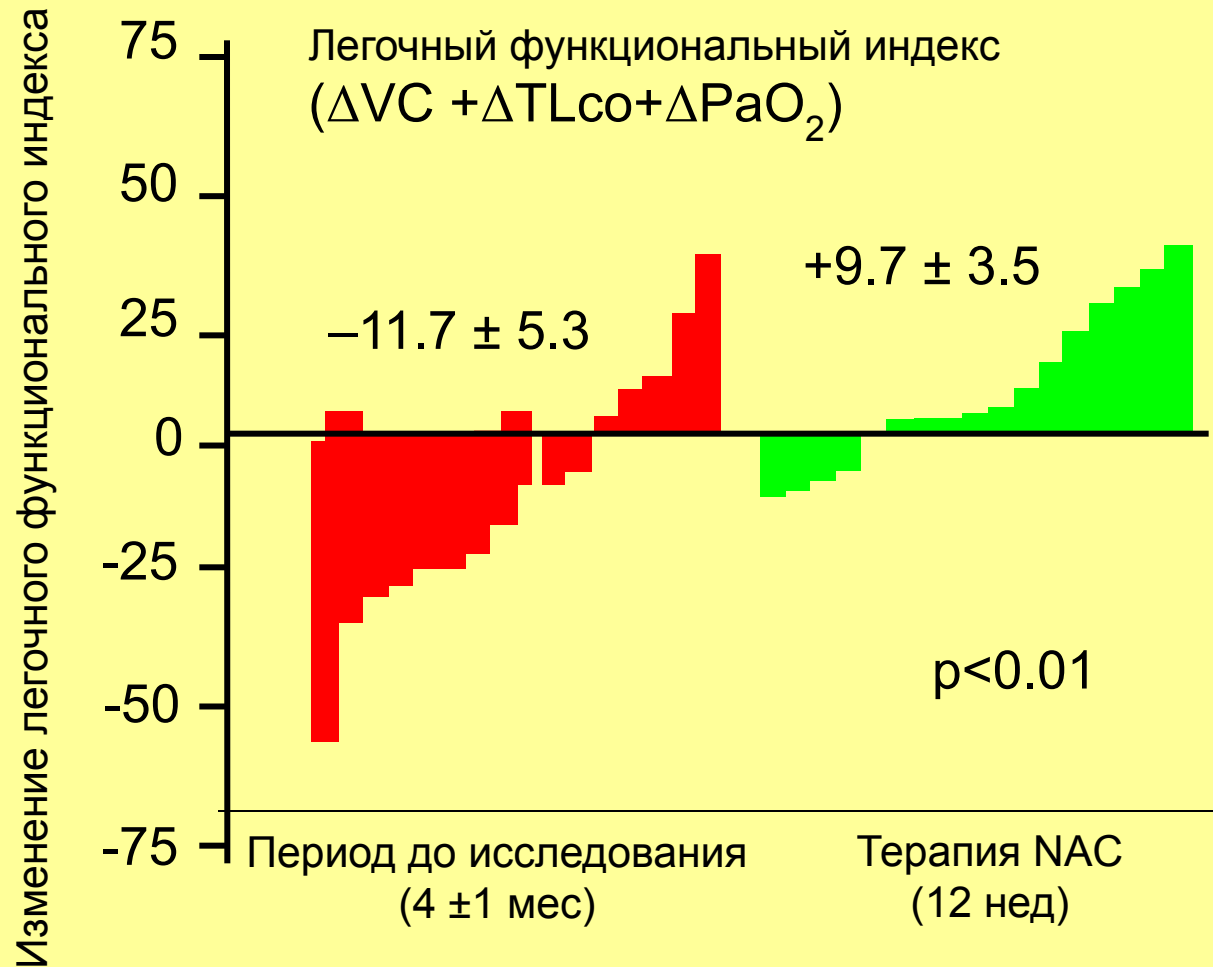
Idiopathic pulmonary
Fibrosis International Group
Exploring **NAC I Annual**

Исследование IFIGENIA

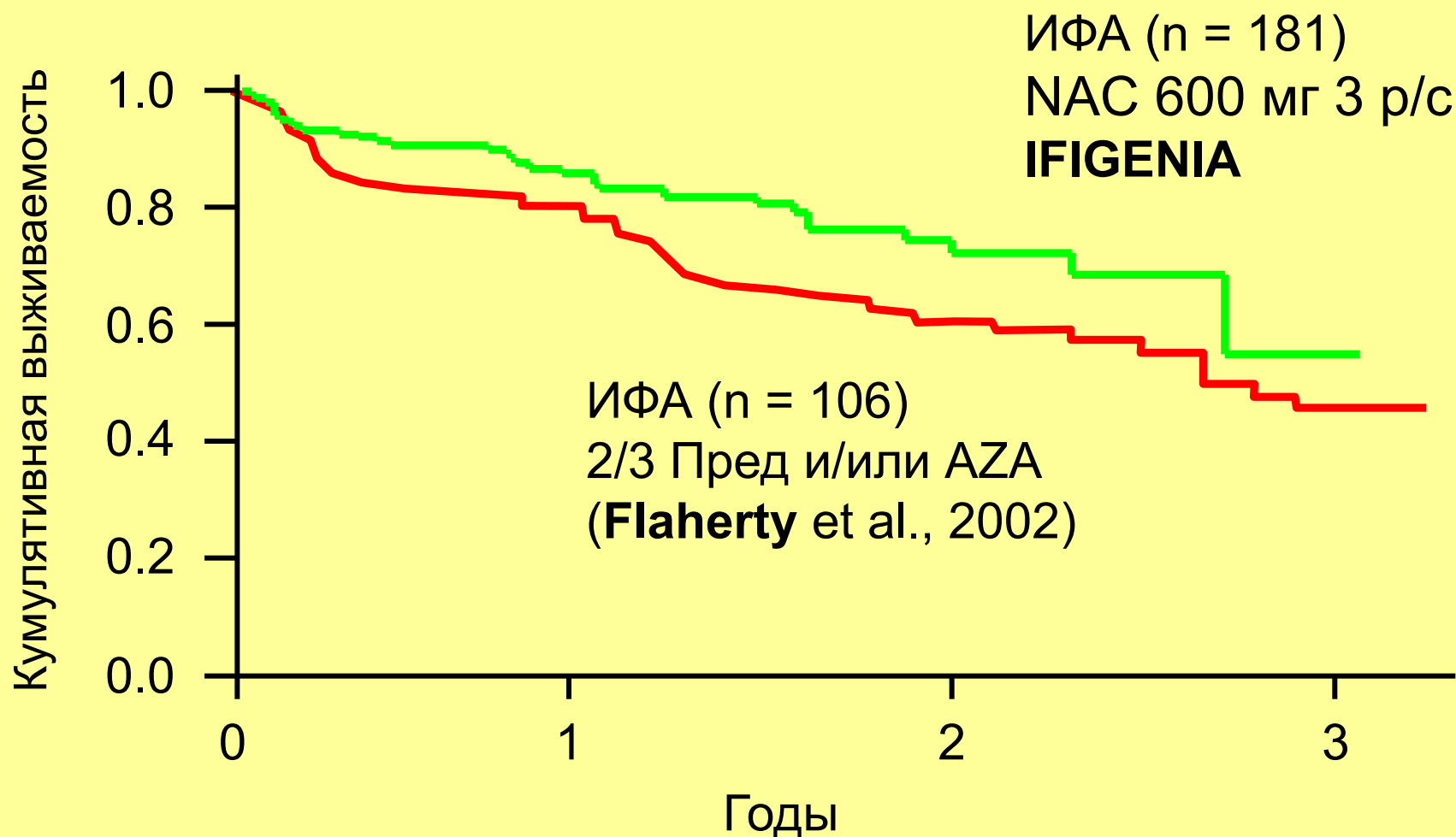
Дизайн исследования:

Фаза III, международное, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, параллельное, в котором больные NAC 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 NAC на функциональные показатели у больных ИФА

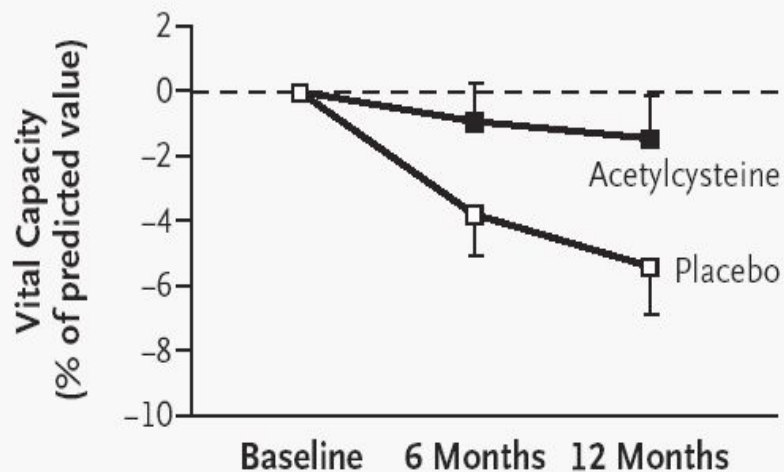


Выживаемость больных ИФА в исследованиях IFIGENIA и Flaherty et al., 2002



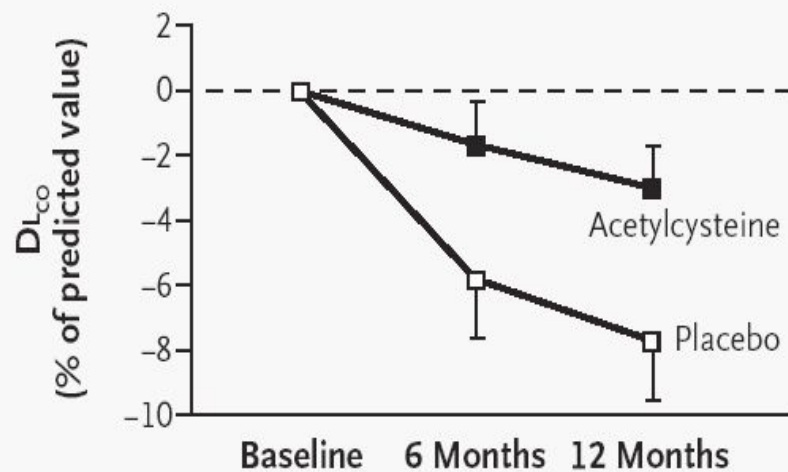
Исследование IFIGENIA

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

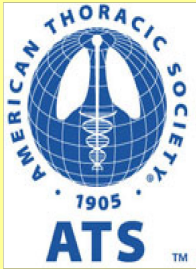
Demedts et al. N Engl J Med 2005; 353: 2229-42

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 диспноэ, 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)

