

Дифференциальная диагностика и лечение диссеминированных заболеваний легких

Д.м.н., профессор И.В. Демко

Зав.каф. внутренних болезней и иммунологи с курсом

ПО

Лекция для студентов 5 курса, 07.04.2020г

План лекции

- 1.Определение ИЗЛ
- 2.Классификация ИЗЛ
- 3.Основные клинические проявления и особенности течения ИЗЛ
- Диагностика
- Дифференциальная диагностика
- Лечение

Эпидемиология

- Около 200 заболеваний имеют признаки интерстициальных болезней легких(ИБЛ)- 20% от всех заболеваний легких, $\frac{1}{2}$ из них неясной этиологии
- Ошибки диагностики 75-80%
- Специализированная помощь оказывается обычно через 1,5-2 года , после появления первых симптомов

Определение

- ИБЛ – гетерогенная группа болезней , объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации
- Термины: «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «диффузные паренхиматозные болезни легких», «Интерстициальные болезни легких»

Общая черта – альвеолит, чаще иммунной природы

- **Отличия – степень и уровень вовлечения в патологический процесс основных структур легкого а также выраженность и характер прогрессирования дыхательной недостаточности**
- **При саркоидозе, экзогенном аллергическом альвеолите, альвеолярном протеинозе – поражаются строма легкого и дольковые структуры**
- **При туберкулезе и пневмокониозах – дольковые структуры**
- **При ИФА и ревматических болезнях – внутридольковые структуры**

Классификация по этиологическому признаку

- Заболевания с известной этиологией
- Неустановленной природы
- Вторичные при системных заболеваниях

Инфекционные ИБЛ известной этиологии

- Диссеминированный туберкулез легких
- Легочные микозы
- Паразитарные поражения легких
- Респираторный дистресс-синдром
- ВИЧ- инфекция

Неинфекционные ИБЛ известной этиологии

- Пневмокониозы
- Экзогенные аллергические альвеолиты
- Лекарственные
- Радиационные
- посттрансплантационные

ИБЛ неустановленной природы

- **Идиопатический легочный фиброз:**
 - ИФА-обычная интерстициальная пневмония
 - Десквамативная интерстициальная пневмония
 - Острая интерстициальная пневмония -синдром Хаммена-Рича
 - Неспецифическая интерстициальная пневмония
- **Саркоидоз**
- **Гистиоцитоз Х (легочный лангергансоподобный гистиоцитоз)**
- **Альвеолярный протеиноз**
- **Идиопатический легочный гемосидероз**
- **Некротизирующие васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Churg-Strauss,**
- **Синдром Гудпасчера**

Системные заболевания, при которых возникают ИБЛ

- **Ревматические болезни: ревматоидный полиартрит, СКВ, дерматомиозит, с-м Шегрена**
- **Болезни печени: ХАГ, цирроз печени**
- **Болезни крови: аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, хронический лимфолейкоз, эссенциальная криоглобулинемия**

Системные заболевания, при которых возникают ИБЛ

- Тиреоидит Хашимото
- *Miastenia gravis*
- Болезни кишечника: болезнь Уиппла,
язвенный колит, болезнь Крона
- Хронические болезни сердца
- Хроническая почечная недостаточность
- Системные васкулиты

Компоненты дифференциальной диагностики ИБЛ

- Анамнез
- Клиническая картина
- Рентгенологическое исследование
- Функциональная диагностика
- Лабораторные данные
- Гистологическая верификация

Ключевые вопросы анамнеза

- **Факторы экологической агрессии**
- **Курение**
- **Наследственность**
- **Сосуществующие болезни**
- **Употребление лекарств в связи с сопутствующими болезнями**
- **Оценка последовательности, скорости появления и развития симптомов**
- **Установление времени начала болезни- архивные рентгенограммы**
- **Ответ на начальную терапию**

Клинические симптомы

- **Одышка**
- **Кашель**
- **Кровохарканье**
- **Поражение плевры, пневмоторакс**
- **«Треск целлофана» при аускультации**
- **Барабанные палочки**

Диагностика ИБЛ с помощью ВРКТ(высокого разрешения компьютерной томографии)

А-точность более 90%, но необходимо сопоставление с клиникой:

- Обычная интерстициальная пневмония
- Лейомиоматоз
- Гистиоцитоз Х
- Альвеолярный протеиноз
- Асбестоз
- Застойное легкое
- бронхиолит

В- определяется круг болезней, рентгенологически не дифференцируемых друг от друга

- **Пневмокониозы**
- **Саркоидоз-бериллиоз**
- **Хроническая эозинофильная пневмония**
- **Криптогенная организирующая пневмония**
- **Неспецифическая интерстициальная пневмония**
- **Острые гиперчувствительные пневмониты**

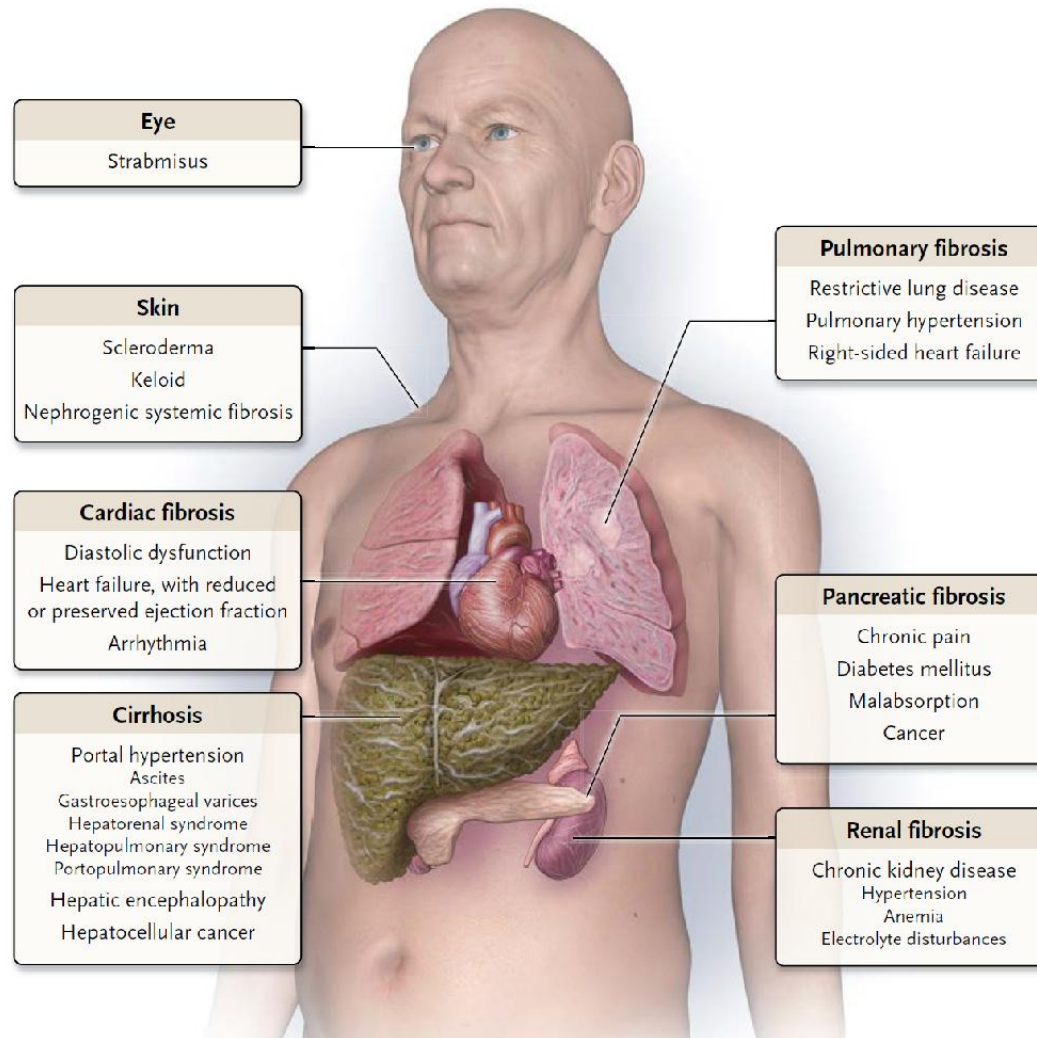
С- специфический диагноз не может быть установлен

- **Легкое при ревматических болезнях**
- **Легочные васкулиты**
- **Поражение легких при хронической инфекции**
- **Лекарственное поражение легких**

Рентгенологическая диагностика интерстициальных болезней легких

Идиопатический легочный фиброз

Фиброз – универсальный механизм повреждения органов и тканей





American Thoracic Society Documents

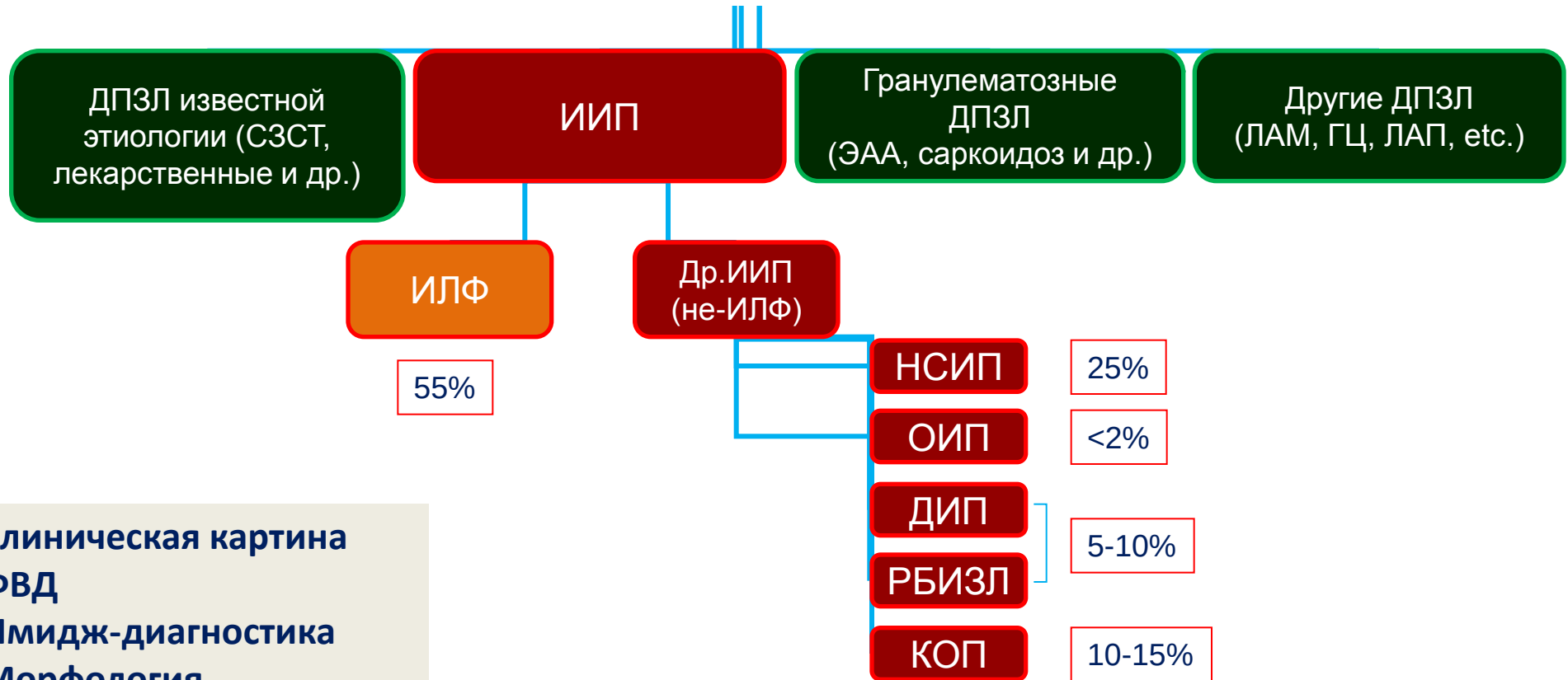
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-François Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, NOVEMBER 2010, THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, SEPTEMBER 2010, THE JRS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2010, AND THE ALAT EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 2010

THIS STATEMENT HAS BEEN FORMALLY ENDORSED BY THE SOCIETY OF THORACIC RADIOLOGY AND BY THE PULMONARY PATHOLOGY SOCIETY

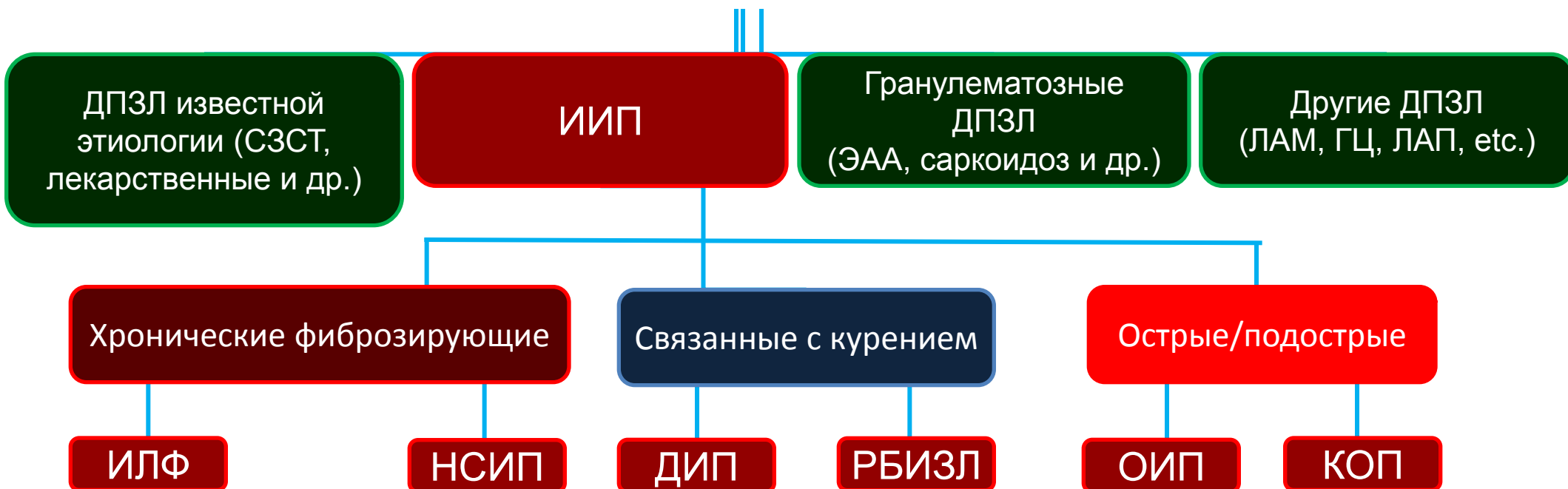
Классификация интерстициальных заболеваний легких



- Клиническая картина
- ФВД
- Имидж-диагностика
- Морфология

American Thoracic Society Documents

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias



Stein	Гистологические проявления	Клинико-рентгено-патологический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония (ОИП)	Обычная интерстициальная пневмония (ОИП)	Идиопатический фиброз легких (ИФЛ)
Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)/респираторный бронхиолит интерстициальная болезнь легких (РБИБЛ)	Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)	Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)
	Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит интерстициальная болезнь легких (РБИБЛ)
Острая интерстициальная пневмония (ОсИП)	Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП)	Острая интерстициальная пневмония (ОсИП)
Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)	Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)	Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
	Организуемая пневмония	Криптогенная организуемая пневмония (КОП)
	Редкие варианты интерстициальной пневмонии (Лимфоидная ИП, фиброэластоз легких и др.)	Редкие варианты интерстициальной пневмонии
	Неклассифицируемые ИП	Неклассифицируемые ИП

ИЛФ

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ИЛФ

- Наиболее частые клинические проявления ИЛФ¹⁻³
 - Возраст 60–80 лет
 - Медленно прогрессирующая одышка при физической нагрузке
 - Непродуктивный кашель
 - Двусторонняя инспираторная крепитация (VELCRO)¹
 - Барабанные палочки
 - Снижение массы тела
 - Слабость

«Барабанные палочки» встречаются у 50% больных ИЛФ¹



1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
3. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:543-548.

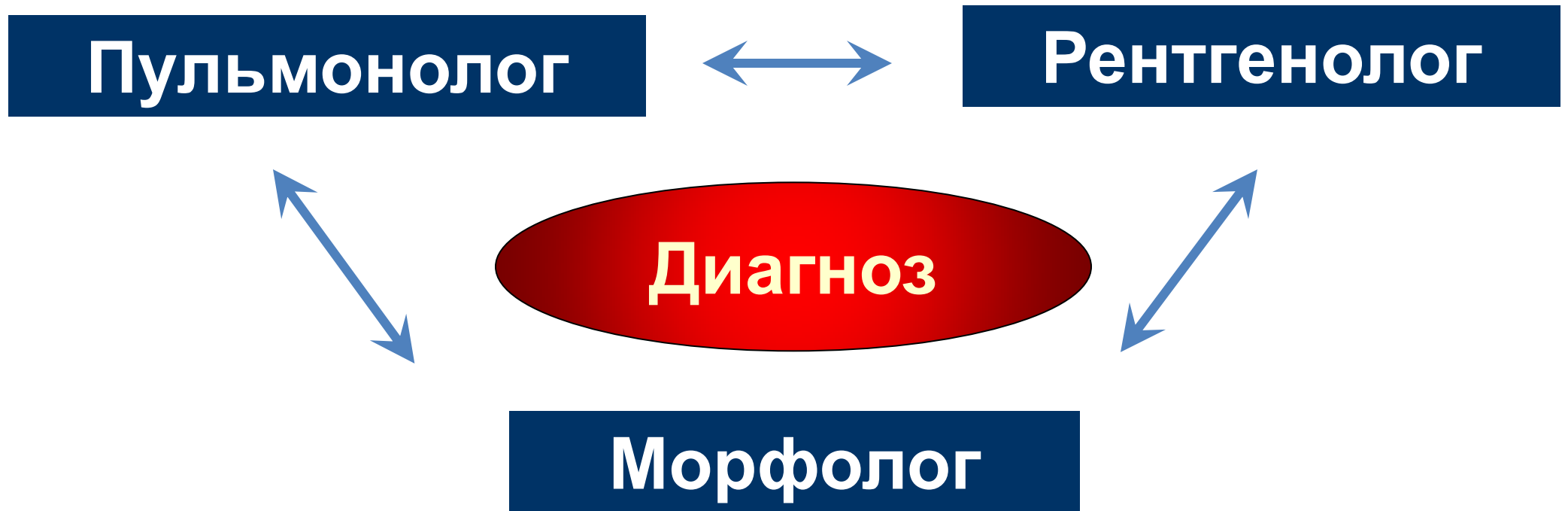
КТВР критерии для паттерна ОИП

Паттерн ОИП (все 4 признака)	Возможный паттерн ОИП (все 3 признака)	Несовместимый с ОИП (любой)
• Преобладание – базальное и периферическое • Ретикулярные изменения • Сотовое легкое с/без тракционных бронхоэктазов • Отсутствие признаков, обозначенных как несовместимые с ОИП (3-я колонка)	• Распределение – базальное и периферическое • Ретикулярные изменения • Отсутствие признаков, обозначенных как несовместимые с ОИП (3-я колонка)	• Преобладание – средние и верхние отделы • Перибронховаскулярное распределение • Выраженные изменения по типу матового стекла (распространенность > ретикулярных изменений) • Выраженные микроузелки (двусторонние, больше в верхних отделах) • Очерченные кисты (множественные, двусторонние, отличные от сотовых изменений) • Диффузное мозаичное уплотнение/воздушные ловушки (двусторонние, в 3 и > долях) • Консолидаты в бронхолегочных сегментах/долях)

Диагностический алгоритм ИЛФ



КТВР = компьютерная томография высокого разрешения; ИЗЛ = интерстициальное заболевание легких; ИЛФ = идиопатический легочный фиброз; МДД = мультидисциплинарная дискуссия; ОИП = обычная интерстициальная пневмония



Правильный диагноз ИИП требует командного
подхода и опыта

Диагностические критерии обострения ИЛФ

- Установленный ранее диагноз ИЛФ
- Необъяснимое нарастание одышки в течение последних 30 дней
- КТВР: новые билатеральные изменения по типу «матового стекла» и/или консолидатов, на фоне ретикулярных или сотовых изменений (соответствующих паттерну ОИП)
- Отсутствие данных о легочной инфекции (ТБ аспират или БАЛ)
- Исключены альтернативные причины:
 - ЛЖ сердечная недостаточность,
 - ТЭЛА,
 - установленные причины ОПЛ

ИЛФ
ТЕРАПИЯ

ГКС И ИММУНОСУПРЕССАНТЫ



the cochrane library

Кортикостероиды у больных ИЛФ

Основные результаты:

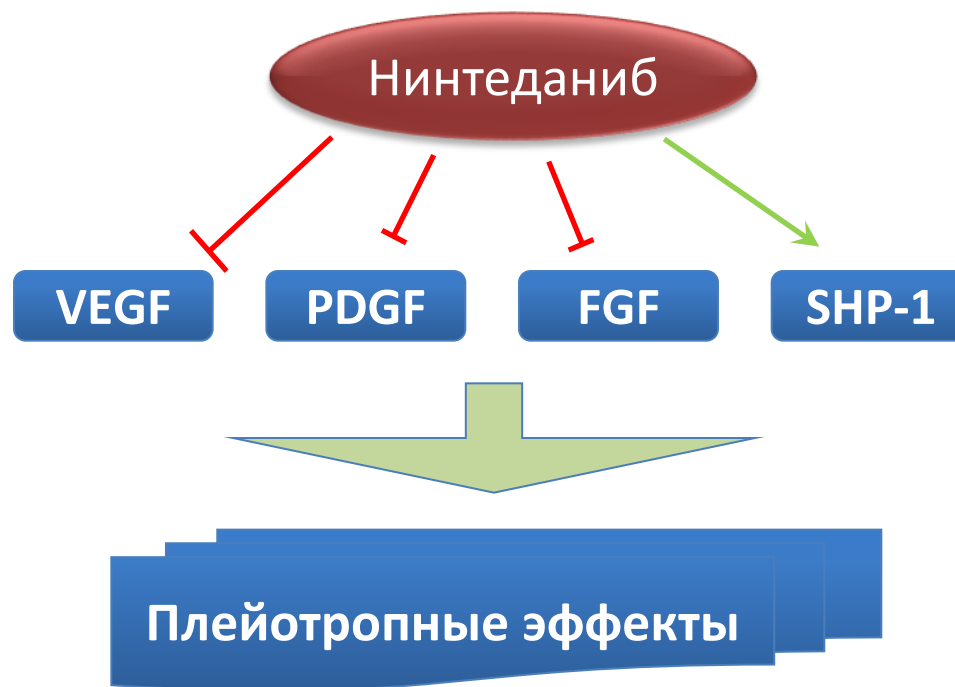
15 исследований было отобрано для проведения мета-анализа. После последующего анализа не было обнаружено РКИ или КИ, подходящих для мета-анализа, поэтому не было доступной информации для проведения мета-анализа. Все исследования были исключены из-за неадекватной методологии.

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН

НИНТЕДАНИБ

Возможные механизмы действия нинтеданиба

- Ингибитор тирозин киназы
- Активатор фосфатазы
- Антиангиогенная, противоопухолевая активность



Нежелательные явления (частота > 10%) в исследованиях INPULSIS

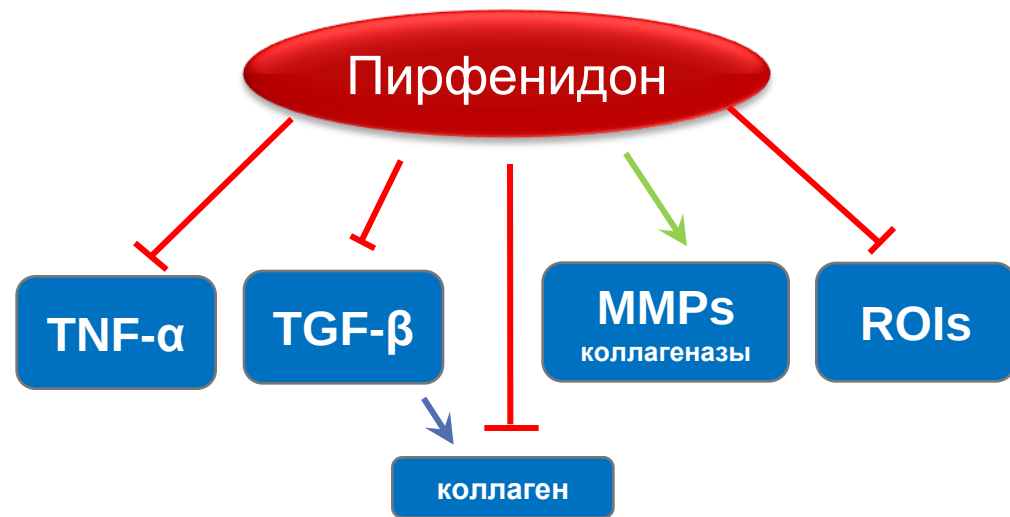
	Нинтеданиб (N=638), %	Плацебо (N=223), %
Диарея*	62	18
Тошнота	24	7
Рвота	12	3
Снижение аппетита	11	6
Снижение веса	10	4

*прекратили терапию <5% из-за диареи

ПИРФЕНИДОН

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПИРФЕНИДОНА*

- Антифибротические
- Молекулярная мишень не известна
- Активен в нескольких моделях фиброза у животных (легких, печени, почек)



Медикаментозная терапия ИЛФ

Рекомендовано не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная комбинация Антикоагулянты Амбрисентан	ГКС Цитостатики Колхицин Циклоспорин А Интерферон-γ-1b Бозентан Мацитентан Этанерцепт Силденафил Иматиниб	НАС	Пирфенидон* Нинтеданиб

*Не зарегистрирован в России

ДРУГИЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ

Показания к трансплантации легких: ИЛФ



- Прогноз как при раке легкого
- Эффективная медикаментозная терапия пока мало доступна (пирфенидон, нинтеданиб)

☐ Гистологический или КТ паттерн ОИП и один из признаков:

- $DL_{CO} < 40\%$ от должных
- Снижение FVC на 10% и более в течение 6 мес наблюдения
- Снижение SpO_2 ниже 88% во время 6-MWT.
- Сотовое легкое на КТ (счет фиброза > 2).

Обычно:

- больные поступают поздно
- высокая летальность на листе ожидания
- ИВЛ – нет эффекта

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит)

Определение:

- ИЗЛ, характеризующиеся диффузными воспалительными изменениями легочной паренхимы и малых дыхательных путей, развивающимися в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов...

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит)

	Lacasse et al., 2003 Канада	Hanak et al., 2007 США	НИИ пульмонологии, 2008
	N=199	N=85	N=64
Птицы	132 (66%)	29(34%)	25(39%)
Ферма	38(19%)	9(11%)	4(6%)
Грибки	19 (10%)	8(9%)	23(36%)
Hot tube/ кондиционеры	3(1.5%)	18(21%)	4(6%)
Неизвестно	3(1.5%)	21(25%)	8(12.5)

Диагностические критерии ЭАА (Terho et al)

- Большие

- Экспозиция к а/г
- Одышка и кашель
- Легочные инфильтраты

- Малые

- Крепитация
- $\downarrow$ DL_{CO}
- $\downarrow$ PaO_2 в покое или при нагрузке
- Рестриктивный синдром
- Морфология: гранулема, альвеолит, бронхиолит
- Положительный провокационный тест

Клинические признаки ЭАА (Lacasse et al)

- Экспозиция к а/г
- Специфические антитела
- Рецидивизирующие симптомы
- Крепитация
- 4-8 часов после контакта с а/г
- Снижение веса

Преднизолон: схема терапии при ИИП

Стандартный протокол SEPAR 2013

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

Саркоидоз

- Саркоидоз – системный относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидно-клеточных гранул.

Преобладают внутригрудные проявления, однако описаны поражения всех органов и систем, кроме надпочечников

Классификация

**согласно МКБ10 саркоидоз относится к Ш классу
«болезни крови, кроветворных органов, и отдельные
нарушения, вовлекающие иммунный механизм»**

- D86 Саркоидоз

Продолжение классификации

- D86.0 Саркоидоз легких
- D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов
- D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов
- D86.3 Саркоидоз кожи
- D86.8 Саркоидоз уточненных и комбинированных локализаций
- D86.9 Саркоидоз не уточненный

Рентгенологические стадии саркоидоза

- Стадия 0. Нет изменений на Р-грамме органов грудной клетки
- Стадия 1. Внутригрудная
- Лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.
- Стадия 3. Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии
- Стадия 4. Необратимый фиброз легких

Лучевая диагностика

- Внутригрудная лимфаденопатия
- Симптом «матового стекла»
- Симптом диссеминации
- Симптом локальной тени
- Фиброзные изменения
- Буллезно-дистрофические изменения

Окончательный диагноз

- Наличие характерной бесказеозной эпителиоидно-клеточной гранулемы
- Совокупность клинико-инструментальных данных
- Исключение другой патологии, имеющей диссеминацию в легких

Лечение

- Антиоксиданты
- Пентоксифиллин 25мг в день 6 мес
- НПВП
- СГКС и ИГКС
- Протвомаларийные препараты – делагил по 0,25г x2-3 раза в день, 2-6 мес.
- Метатрексат при отсутствии эффекта от ГКС
- Экстракорпоральные методы
- Физиолечение
- Трансплантация легких

Вопросы:

- 1. Что общего для группы «интерстициальные заболевания легких»?
- 2. Классификация ИЗЛ
- 3. Лечение саркоидоза

Рекомендуемая литература

- 1.Маколкин, В. И. Внутренние болезни: учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 768 с.
- 2.Мухин Н. А. Внутренние болезни: учебник: в 2 т / ред. Н. А. Мухин М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
- 3.Клинические рекомендации. Пульмонология / ред. А.Г. Чучалин. - 2-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 334 с.
- [4.Пульмонология](#): национальное руководство / ред. А.Г. Чучалин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014
5. 1.Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Диссеминированные процессы в легких. Под ред.: Н.В. Путова. М.: Медицина, 2013г.