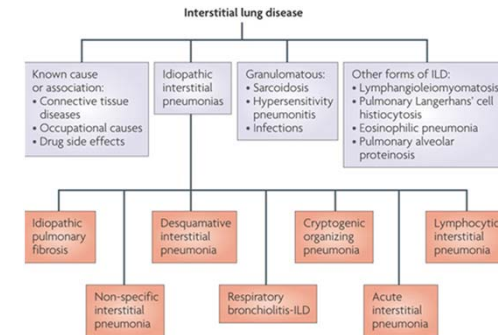


Interstitsiaalsed kopsuhaigused

Talis Kirs

Pulmonoloogia 4. aasta arst-resident

Interstitsiaalsete kopsuhaiguste jaotus



Nature Reviews | Drug Discovery

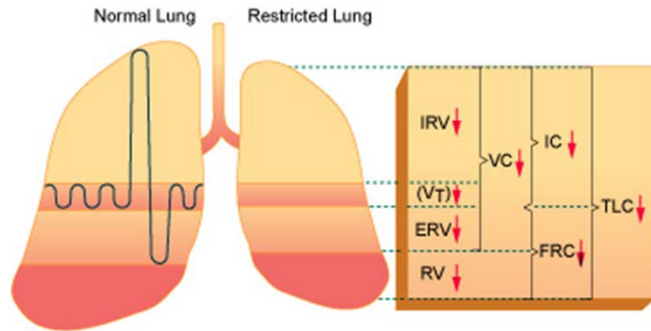
Idiopaatilised interstitsiaalsed pneumooniad (IIP)

- Teadmata etioloogiaga haiguste heterogeenne rühm.
- Kopsuparenhüümi kahjustus nii kvalitatiivselt kui kvantitatiivselt erinevate põletiku avaldumisvormide ja fibroosiga.
- Peamine kahjustus paikneb intersiitiumis (alveolaarse epiteliaalse basaalmembraani ja kapilaarse basaalmembraani vahel).
- Kahjustus ei piirdu interstiitiumiga, haaratud on alveoolide valendik ja epiteel, veresooneid, perifeersed hingamisteed.

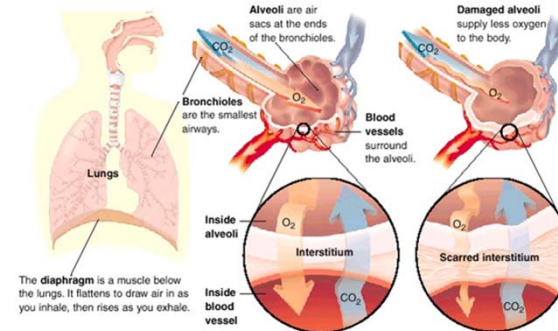
Jaotus ajalise kulu alusel

- Kroonilised – IPF, LIP (kulg >12 kuu)
- Alaägedad kuni kroonilised – NSIP (kulg kuudest mõne aastani).
- Alaägedad – COP (kulg < 3 kuu), DIP, RB-ILD (kulg nädalatest kuudeni).
- Rapiidse kuluga – AIP (kulg 1 – 2 nädalat, 1 – 2 kuud).

ILD-de üldine patofüsioloogia - kopsumahu vähenemine -> funktsionaalse surnud ruumi suhteline suurenemine -> rohkem õhku pendeldab kasutult



ILD-de üldine patofüsioloogia: 1) hapniku difusioonitee pikenemine; 2) difusioonipinna vähenemine (alveoolide täitumine, kopsukoe asendumine fibroosiga, kargjas deformatsioon, vahel kombinatsioonis emfüseemiga)



Kliiniline pilt

- Progresseeruv pingutusdüsnoe, kuiv köha ja auskultatsioonil lõpp-inspiratoorsed räginad – omased enamikule IIP rühma haigustest.
- Palavik ei ole iseloomulik (v.a AIP, COP ja ka IPF-i ägenemine).
- Anamneesil, objektiivsel uurimisel ja kopsude funktsionaalsetel uuringutel on väga tähtis diferentsiaaldiagnostiline roll teiste teadaoleva põhjusega difuussete parenhümatooosete kopsuhaiguste välistamisel.

Spirograafia leid

- IIP rühma haigustele on iseloomulik restriktiivset tüüpi ventilatsioonifunktsiooni langus ja kopsude difusioonivõime langus.
- Kõikidel patsientidel spirograafia (SPG) ja kopsude difusioonivõime hindamine (DLco).

SPG ja DLco tõlgendamine (1)

1) Restriktsioon + madal DLco – IPF või pneumoniit; restriktsioon + väikeste hingamisteede obstruktsioon - sarkoidoos II – IV staadium, asbestoos, miliaarne tuberkuloos, südamepuudulikkus (restriktsioon alveoolide täitumisest, kerge obstruktsioon väikeste hingamisteede tursest).

2) Restriktsioon + normaalne DLco – ekstrapulmonaalne põhjus (rasvumine, pleura efüsioon, neuromuskulaarsed haigused, küfoskolioos, rasedus, diafragma kõrgseis), kopsu osaline resektsioon.

SPG ja DLco tõlgendamine (2)

3) Normaalne SPG + madal DLco – vaskulaarsed haigused (CTEPH, PAH, sidekoehaiguste ja vaskuliitidega kaasnev kopsude kahjustus), IPF varajane faas enne kui FVC langeb alla normi, aneemia.

4) Obstruktsioon + madal DLco – emfüseem, CF, A1AT puudulikkus, oblitereeruv bronhioliit, BE, LAM (kui DLco on tugevalt langenud kerge obstruktsiooni korral, siis otsi muud põhjust).

Idiopaatiline pulmonaalne fibroos (IPF)

- Kroonilise, progresseeruva fibroseeriva interstitsiaalse pneumoonia vorm, mille tekkepõhjus on teadmata, mis tekib esmaselt eakamatel täiskasvanutel, mille puhune kahjustus piirdub kopsudega ja mille patohistoloogiliseks ja/või radioloogiliseks leiuks on tavaline interstitsiaalne pneumoonia (*Usual Interstitial Pneumonia* ehk UIP).

ATS/ERS/JRS/ALAT Statement, 2011

Epidemioloogia

- IPF on IIP-de suhteliselt kõige sagedamini esinev vorm (47 – 64% IIP-dest), Euroopa Liidus 1,25 – 23,4 juhtu 100 000 inimese kohta (40 000 haigusjuhtu).
- Haigus tekib esmaselt eakamatel täiskasvanutel, tavaliselt 50–70-aastastel – alla 50-aastastel on harva.

Diagnoosi kriteeriumid

1. Muude interstitsiaalsete kopsuhaiguste ja tuntud tekkepõhjuste väljalülitamine (s.h kodu- ja töökeskkonna võimalikud ekspositsioonid, sidekoehaigused, ravimist tingitud kopsukahjustus).
2. UIP leid HRCT-uuringul (kihipaksusega kuni 2 mm), kui ei tehta kopsubiopsiat,
3. Radioloogilise leiu ja histoloogia kokkusobimine juhul, kui tehakse biopsia.

ATS/ERS/JRS/ALAT Statement, 2011

UIP radioloogilised kriteeriumid (1)

- Kindel UIP:
 - 1. leiu basaalne, subpleuraalne domineerimine;
 - 2. retikulaarne varjustus;
 - 3. kopsu kõrgjas deformatsioon traktsioonibronhiektasidega või ilma;
 - 4. UIP-ga sobimatute leiu elementide puudumine.

ATS/ERS/JRS/ALAT Statement, 2011

UIP radioloogilised kriteeriumid (2)

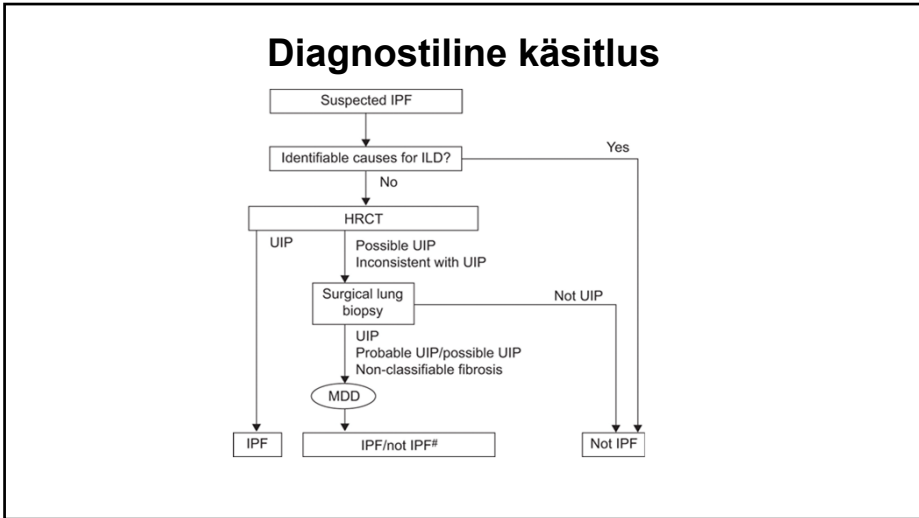
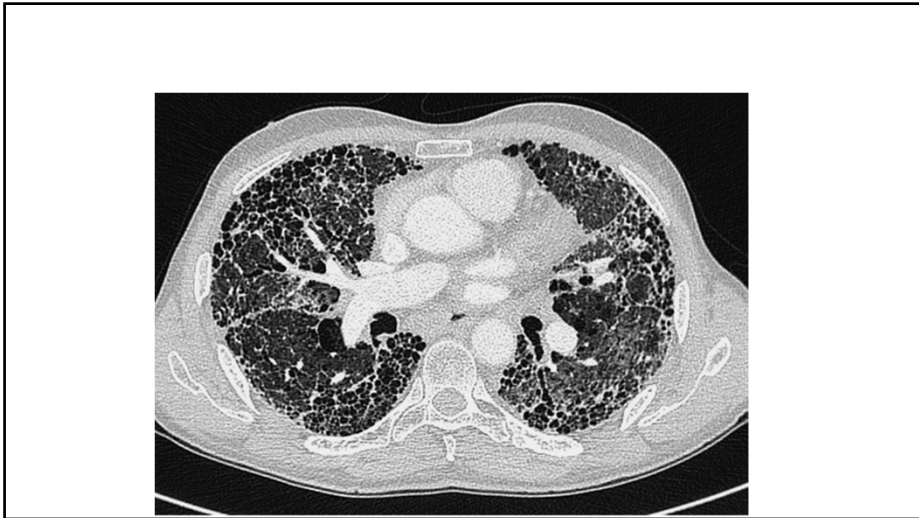
- Võimalik UIP:
 - 1. leiu basaalne, subpleuraalne domineerimine;
 - 2. retikulaarne varjustus;
 - 3. UIP-ga sobimatute leiu elementide puudumine.

• ATS/ERS/JRS/ALAT Statement, 2011

UIP-ga sobimatud leiud

- Leiu domineerimine kopsude ülemistes või keskmistes osades.
- Leiu domineerimine peribronhovaskulaarsel.
- Mattklaasvarjustuse domineerimine retikulaarse varjustuse üle.
- Rohke mikronodulaarne leid (eriti ülemistes kopsuosades).
- Eraldiseisvad tsüstid (eriti, kui eemal kõrgja deformatsiooni aladest, mitmed, bilateraalsed).
- Difuusne mosaiikvarjustus või õhu lõksustumine (eriti kui bilateraalselt, vähemalt 3 sagaras).
- Konsolidatsioon bronhopulmonaalse segmendi või sagara ulatuses.

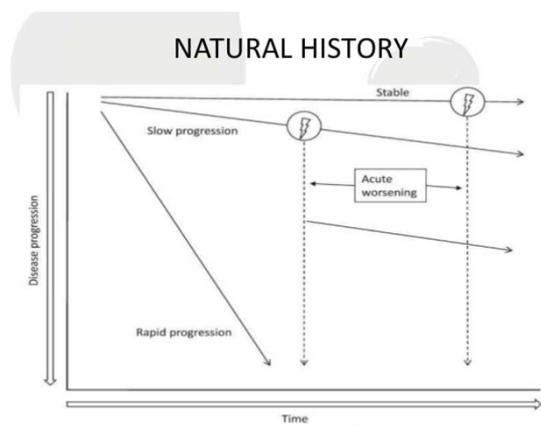
ATS/ERS/JRS/ALAT Statement, 2011



COMBINATION OF HRCT & HP FOR DIAGNOSIS OF IPF

HRCT Pattern*	Surgical Lung Biopsy Pattern* (When Performed)	Diagnosis of IPF†
UIP	UIP	YES
	Probable UIP	
	Possible UIP Nonclassifiable fibrosis [§]	
Possible UIP	Not UIP	No
	UIP	YES
	Probable UIP Possible UIP Nonclassifiable fibrosis [§]	Probable [§]
Inconsistent with UIP	Not UIP	No
	UIP	Possible [§]
	Probable UIP Possible UIP Nonclassifiable fibrosis [§] Not UIP	No

IPF-i loomulik kulg



Prognosis

- Elulemuse mediaan 3 aastat.
- 5 aasta elulemus on 20%.
- IPF on kiire ja/või äraarvamatult kuluga 100% halva prognoosiga haigus.
 - Loengumaterjal, SA TÜK

Kiire progresseerumise kriteeriumid

- FVC langus > 10% või DLco langus > 15%.
- Progresseerumine peab olema kinnitatud korduvate hindamistega vähemalt 4 nädalaste intervallidega.

Ravi

- Pulmonaalne rehabilitatsioon.
- Kodune hapnikravi – vastavalt KOK-i kriteeriumitele.
- Refluksi vastane ravi.
- Antifibrootiline ravi – nintetaniib ja pirfenidoon.
- Kopsutransplantatsioon.
- Osata ära tunda terminaalne halvenemine – mitte teha meeletlikku ravi meeletlikes tingimustes.

Nintedaniib

- Nintedaniib on laia spektriga türosiini kinaasi inhibiitor järgmiste kasvufaktorite retseptoritele: FGF 1/3, PDGF alfa ja beeta, VEGF 1/2/3.
- 1 kapsel (100 mg või 150 mg) 2 korda päevas.
- Põhiliseks kõrvaltoimeks on kõhulahtisus.

Tõenduspõhisus

- Võrdluses platseeboga:
- 1. aeglustab FVC langust ja vähendab haiguse ägenemiste sagedust.

Pirfenidoon

- Pärsib TGF-beeta poolt stimuleeritud kollageeni sünteesi IPF fibroblastidel, T-rakkude aktivatsiooni, tsütokiinide vabastamist (redutseerib TGF-beeta, TNF-alfa, IL-1-beeta produktsiooni).
- 1 kapsel (267 mg) x 3 → 3 kapslit x 3.
- Maksatoksiline – ALAT enne ravi alustamist, 1 kord kuus esimesel poolaastal, edasi 3 kuu tagant; ALAT-i suurenemisel 3 – 5 korda tuleb annust vähendada, veel kõrgemate väärtuste korral tuleb ravi katkestada.

Tõenduspõhisus

- Võrdluses platseeboga:
- 1. aeglustab FVC langust.
- 2. parandab koormustaluvust (6 min kõnnidistants).
- 3. vähendab suremust -pikendab IPF patsientide elulemust 2 korda (King et al. NEMJ 2014).

Nintedaniib vs pirfenidoon

- Nintetaniibi ja pirfenidooni tõendus põhise taseme on ühesugune, neid ravimeid võib pidada võrdväärseteks.
- Ravimise efekt on sõltumatu FVC väärtusest – mida paremini on kopsufunktsioon säilinud, seda suuremat kasu patsient sellest saab, et tema kopsufunktsioon ei halvene.
- Võib öelda, et esialgne raviefekt ei võimalda otsustada järgmise vaatlusperioodi raviefekti üle – näiteks kui alguses on haigus vaatamata ravile progresseeruv, siis võib ravi edasisaamise korral haiguse kulgu pidurduda optimaalses ulatuses (vaatlusperiood kestab kuus kuud).

Koduse hapnikravi kriteeriumid

Pikaajaline hapnikravi on näidustatud juba maksimaalset medikamentooset ravi saavatel haigetel, kellel on kas:

- 1) kahes vähemalt kolmenädalase ajavahega tehtud veregaaside analüüsis õhuga omahingamisel PaO₂ alla 55 mm Hg, või;
- 2) on PaO₂ 55 - 59 mm Hg, kuid kliiniliselt on diagnoositav *cor pulmonale* (Rö: pulmonaal-hüpertensioon; EKG: parema vatsakese hüpertroofia) või hematokrit ületab 55 %.

Kopsutransplantatsioon

- Kopsutransplantatsioon on tänapäeval aktsepteeritud ravimeetod rehabilitatsioonivõimeliste ja oluliste kaasuvate haigusteta lõppstaadiumis kopsuhaigete raviks.
- Patsiendi lülitamisel kopsutransplantatsiooniprogrammi on määravaiks patsiendi funktsionaalne seisund ning oodatav eluiga.

Laisaar, 2009

Absoluutsed vastunäidustused (1)

- Pahaloomuline haigus – vähemalt 2 aastat ilma retsidiivita ning madal retsidiivi võimalus; 5-aastane haiguse vaba periood on mõistlik enamikel juhtudel.
- Märkimisväärne mitteravitav muu organi puudulikkus (süda, neer, maks), v.a kui on võimalik kombineeritud siirdamine.
- Mittekontrollitud aterosklerootiline haigus koos lõpp-organi isheemia või düsfunktsiooniga ja/või koronaarhaigus, mis ei sobi revaskularisatsiooniks.
- Äge haigestumine (nagu sepsis, äge müokardiinfarkt, äge maksapuudulikkus).
- Mittekontrollitav veritsussoodumus.

Absoluutsed vastunäidustused (2)

- Krooniline infektsioon kõrge virulentsusega või resistentsel mikroobiga, mis on enne siirdamist halvasti kontrollitud.
- Aktiivne TB
- Märkimisväärne rindkere või lülisamba deformatsioon, mis eeldatavasti põhjustab restriksiooni pärast siirdamist.
- BMI \geq 35 kg/m².
- Halb ravisoostumus anamneesis.
- Psühhiaatriline või psühholoogiline probleem, mis takistab teha koostööd transplantatsiooni meeskonnaga ja hiljem komplekse raviga toimetulemist.

Absoluutsed vastunäidustused (3)

- Puuduv või ebaadekvaatne sotsiaalne tugi.
- Sõltuvushaigused (suitsetamine – vähemalt 6 kuud suitsuvaba, alkohol, narkootikumid).

ISHLT 2015

IPF-i haige siirdamisele suunamine

- Näidustused IPF ja NSIP haige transplantatsioonile suunamiseks: histoloogiliselt või radioloogiliselt UIP leid või fibrotiline NSIP olenemata kopsufunktsioonist.
- Näidustused ootelehe võtmiseks:
 1. FVC langus \geq 10% 6 kuu vältel (5% langust on seotud halvema prognoosiga ja võib kaaluda ootelehe võtmist);
 2. DLco langus 15% 6 kuu vältel;
 3. 6-MKT desaturatsioon $<$ 88% või distants $<$ 250 m või $>$ 50 m langus 6 kuu vältel;
 4. PH parema südamepoole kateteriseerimisel või 2-dimensionaalsel ehkardiograafial;
 5. hospitaliseerimine hingamisfunktsiooni languse, õhkrinna või põhihaiguse ägenemise tõttu.

Prognosis

- Kuna IPF-i oodatav eluiga diagnoosimise hetkest on lühike (mediaan 2 – 3 aastat, 20 – 30% elavad 5 aastat), siis varajane hindamine transplantatsiooni suhtes on väga oluline.
- Kopsutransplantatsioon tuleb kõne alla ka skleroderma ja reumatoidartriidiga seotud lõpp-stadiumis kopsuhaiguse korral, aga andmeid spetsiifiliste prognoosi hindavate faktorite kohta on vähe.

ISHLT 2015

Kasutatud kirjandus

1. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. January 2015, Volume 34, Issue 1, Pages 1–15.
2. Laisaar, Tanel. Kopsutransplantatsioon. *Eesti Arst* 2009; 88(11):730–741.
3. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* VOL 183 2011.
4. Alan, Altraja. Idiopaatilised interstitisaalsed pneumooniad, süsteemsete sidekoehaiguste kopsu manifestatsioonid. SA TÜK Kopsukliinik.