



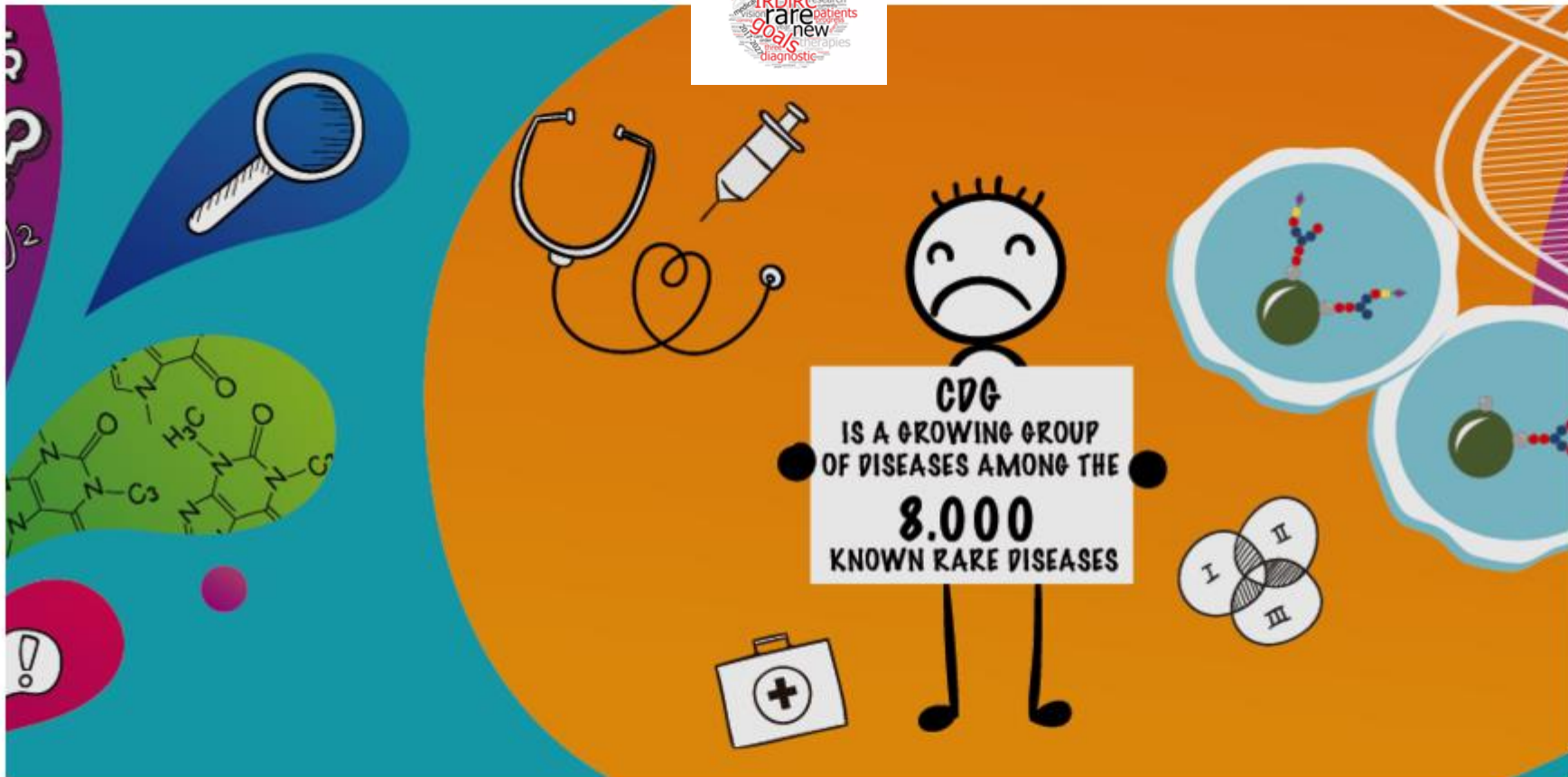
Редкий диагноз-орфанные заболевания

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии
Миндрул М.А., Лепшина С.М., Юровская Е.И., Цхакая Е.В.



«Орфанное заболевание — это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных»

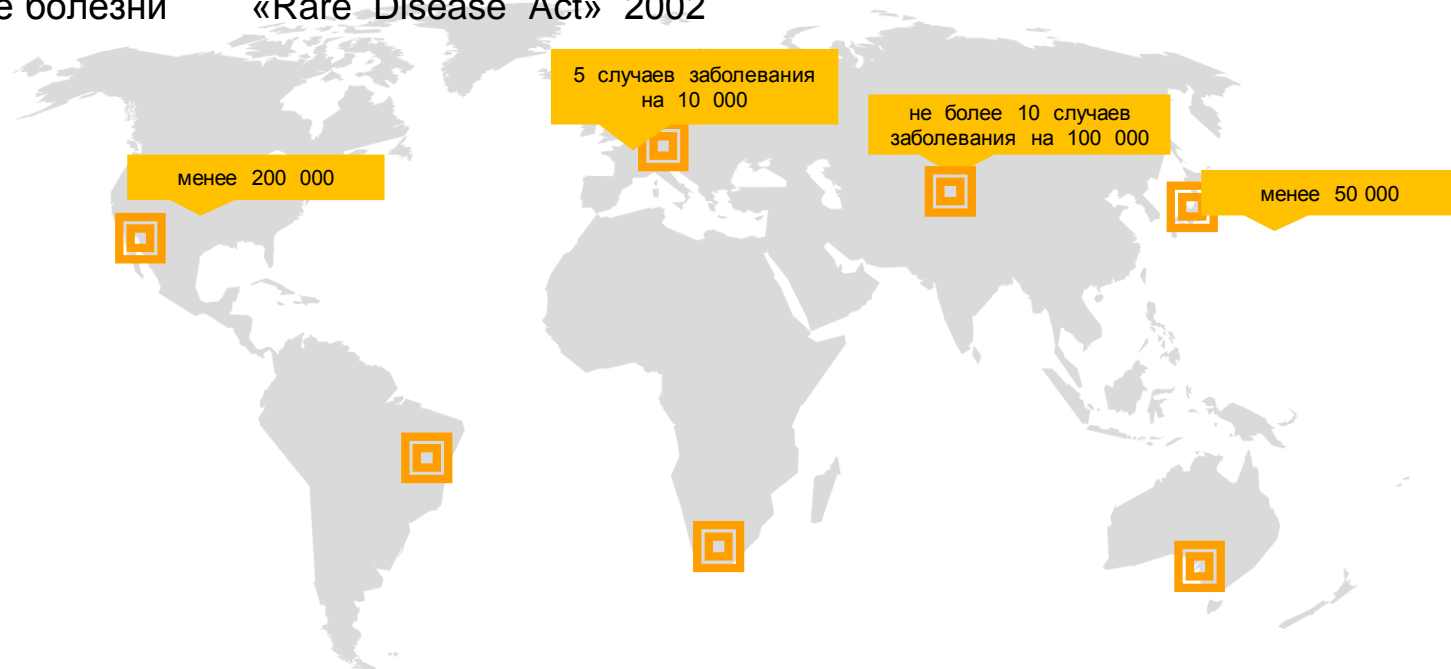
Встречаются реже одного случая на 2000 человек



Rare Diseases



Орфанные болезни «Orphan Drug Act» январь 1983 года
Редкие болезни «Rare Disease Act» 2002



EURORDIS: совокупно от 6 до 8 процентов жителей Евросоюза
Россия около 300 тысяч больных

«Сиротское» заболевание



Заболевания,
которые
недостаточно
исследованы и
/или являются
не излечимыми



Некоторые из
«сиротских»
заболеваний
не редки



Многие
редкие
заболевания
являются
«сиротскими»



Пациенты
чувствуют себя
«сиротами» в мире
здравоохранения

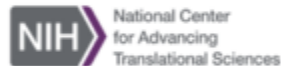


По мере прогресса
в медицине
«сиротские»
заболевания
перестают быть
«сиротскими»

Международные конференции



- **Июль 24, 2020г.** III Национальная конференция: «Полисистемные орфанные заболевания как междисциплинарная проблема»- Москва
- **Сентябрь 16, 2020 г.** Всероссийская конференция «Орфаника III»
- **Февраль 8-9, 2017 – [3rd IRDiRC Conference](#)** – Paris, France
- **Ноябрь 7-9, 2014 – [2nd IRDiRC Conference](#)** – Shenzhen, China
- **Апрель 16-17, 2013 – [1st IRDiRC Conference](#)** – Dublin, Ireland



29 февраля международный день редких заболеваний (Rare Disease Day).
28 февраля в не высокосные годы



международный портал
www.orpha.net
www.omim.org



«Сиротское» заболевание

✓ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ
Статья 44 ред. от **03.08.2018**

✓ НАКАЗ 27.10.2014 N 778 від 13 листопада 2014 р. за N 1439/26216
«Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань [із змінами і доповненнями, внесеними](#)
[наказами Міністерства охорони здоров'я України від 30 грудня 2015 року N 919, від 29 червня 2017 року N 731](#)

Классификация диссеминированных заболеваний лёгких (ДЗЛ) (по Ильковичу М. М., Кокосову А. Н., 1984)

Альвеолиты

- Идиопатический фиброзирующий альвеолит (болезнь Хаммана-Рича)
- Экзогенный аллергический альвеолит 9'FF0
- Токсический фиброзирующий альвеолит

Редкие формы диссеминированных процессов в лёгких

- Идиопатический гемосидероз лёгких
- Синдром Гудпасчера
- Альвеолярный протеиноз
- Лейомиоматоз лёгких
- Первичный амилоидоз лёгких.

Гранулематозы

- Саркоидоз лёгких
- Гематогенно-диссеминированный туберкулёз лёгких (милиарный, казеозная пневмония)
- Гистицитоз Х
- Пневмокониозы (силикоз, силикатозы, бериллиоз и др.)
- Пневмомикозы (актиномикоз, кандидоз, криптококкоз лёгких и др.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Научно-клинический центр интерстициальных и орфанных заболеваний лёгких
Руководитель центра - Михаил Михайлович Илькович, доктор медицинских наук, профессор

Диссеминации опухолевой природы

- Бронхиолоальвеолярный рак
- Карциноматоз лёгких
- Раковый лимфангиит

Интерстициальные фиброзы лёгких при поражениях других органов и систем

- Васкулиты или/и интерстициальные пневмониты при диффузных болезнях соединительной ткани
- Кардиогенный пневмосклероз при недостаточности кровообращения
- Интерстициальный фиброз при хроническом активном гепатите
- Интерстициальный фиброз при лучевых поражениях
- Интерстициальный фиброз как исход "шокового лёгкого" (ОРДС)

Лимфангиолейомиоматоз (лейомиоматоз) (ЛАМ)

Редкое заболевание, характеризующееся опухолеподобным разрастанием атипичных гладкомышечных клеток в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах с последующей мелкокистозной трансформацией легочной паренхимы («сотовое легкое»)

- Распространенность: 1 на 400 тыс. взрослых женщин (встречается исключительно у женщин)
- Средний возраст – 39 лет (12-70)

- Диффузная форма
- Очаговая форма
- Смешанный вариант

Этиология и патогенез

- гормонозависимость (эстрогенозависимость)
- генетические нарушения в белках, вовлеченных в синтез катехоламинов
- асинхронная мышечная пролиферация в легких, матке и, возможно, в мышцах другой локализации
- эмболия сосудистого русла гладкомышечными клетками

Клинические проявления

- одышка
- боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании
- кровохарканье (непостоянный симптом)
- рецидивирующий спонтанный пневмоторакс
- хилоторакс (с одной или обеих сторон)
- возможен хилезный асцит, перикардит, хилурия

Прогноз

- брюшная полость
- забрюшинное пространство
- матка
- кишечник
- почки
- летальный исход - от 2-х до 10-ти лет
- средняя продолжительность жизни около 5 лет
- непосредственная причина смерти – прогрессирующая дыхательная недостаточность

- Общий анализ крови: в пределах нормы (эозинофилия, увеличивается СОЭ, особенно при развитии пневмо-хилоторакса)
- Общий анализ мочи: незначительная протеинурия (симптом неспецифический и непостоянный)
- Биохимическое исследование крови: иногда наблюдается гиперхолестеринемия, увеличение уровня α 2- и γ -глобулинов, аминотрансфераз, общей лактатдегидрогеназы, ангиотензинпревращающего фермента
- ФВД
 - **Очаговая форма ЛАМ** – показатели ФВД могут не изменяться в течение длительного времени
 - **Диффузная форма ЛАМ** – обструктивный вариант и прогрессированием гипоксемии

Плевральная жидкость

- цвет молочно-белый
- мутность жидкости сохраняется после центрифугирования
- содержание триглицеридов выше 110 мг %
- содержит хиломикроны, которые выявляются при электрофорезе липопротеинов в полиакриламидном геле

Лучевая диагностика

диффузная форма

- Двусторонние изменения
- Усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента
- Мелкоочаговые затенения
- Мелкокистозные образования
- Эмфизематозные вздутия
- «Кистозно-буллезное» легкое.

очаговая форма

- Множественные, различной величины (0,5-1,5 см.) очаги
- четко очерченные
- без преимущественной локализации

- Кисты множественные
- диффузные
- хорошо очерченные
- мелкие
- тонкостенные
- могут уменьшаются в объеме во время выдоха

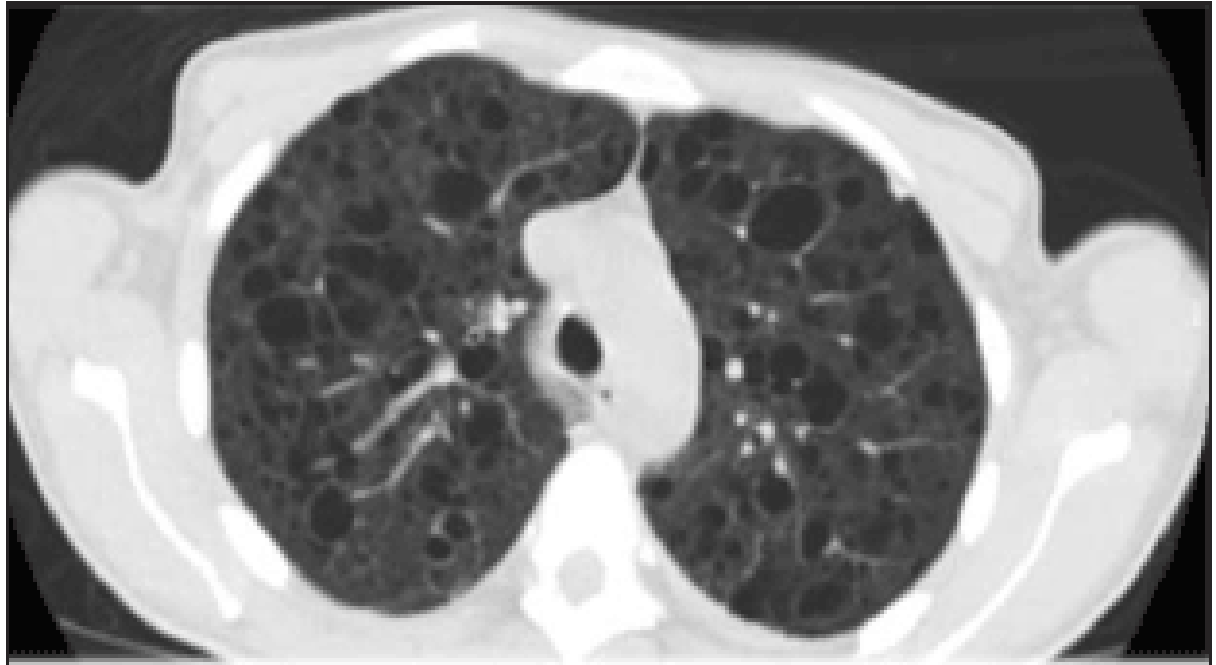


Рис. 1. КТ легких больной ЛАМ.
По всем легочным полям множественные округлые тонкостенные кисты разных размеров

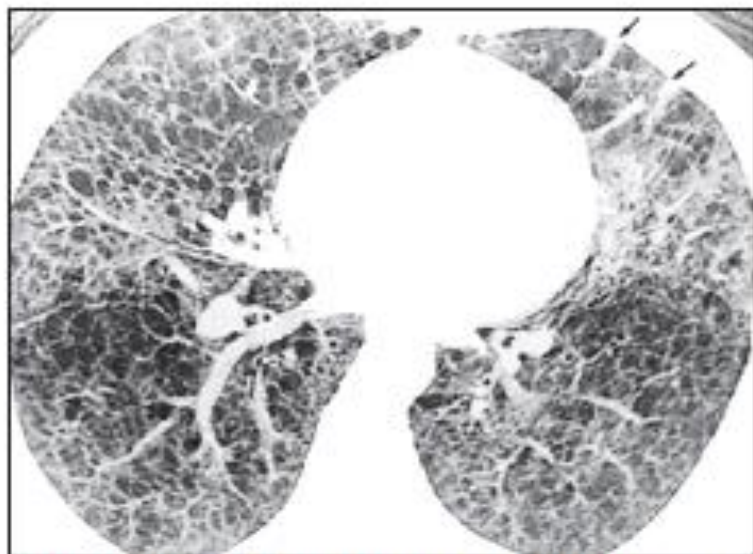


Рисунок 5. КТ высокого разрешения 44-летней женщины с LAM. Слева в верхней доле утолщения междольковых перегородок (указано стрелками)



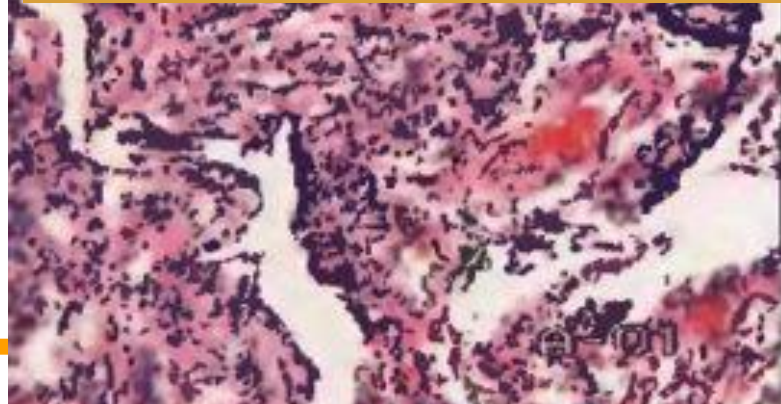
Рисунок 6. КТ высокого разрешения 36-летней женщины с LAM. В верхних долях легких видны многочисленные тонкостенные кисты размерами от 1 до 2 см в диаметре

Патоморфология

- значительное уплотнение ткани легких
- множество мелких узелков 0,3–0,7 см
- белесоваты, заполнены жидкостью
- расположены субплеврально
- в отдельных участках легких крупные воздушные полости
- гиперплазия лимфоузлов
- диффузная пролиферация гладкомышечных волокон в интерстиции легких (межальвеолярно, периваскулярно, перибронхиально, субплеврально, по ходу лимфатических сосудов)
- деструктивные изменения стенок кровеносных и лимфатических сосудов, стенок бронхов, альвеол
- формирование микрокистозного «сотового» легкого
- развитие пневмо-гемо-хилоторакса
- поражения медиастинальных и ретроперитонеальных лимфатических узлов, ангиомиолипомы (гамартомы)



Макроскопически : беспорядочно расположенные узелки, возможно развитие микрокистозных сотоподобных изменений



Лечение ЛАМ

- трансплантация легких
- стабилизация :
 - оперативное удаление яичников
 - назначения медроксипрогестерон (400–800 мг один раз в месяц внутримышечно или 10–20 мг/сутки внутрь)
 - тамоксифен (20 мг/сутки) или аналогов лютеинизирующего релизинг гормона (BTS, 1999).

Хроническая эозинофильная пневмония (ХЭП)

- **заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим патологическим накоплением эозинофилов в легком**

«легочные эозинофилии» - группа заболеваний и синдромов, характеризующихся образованием в воздухопроводящих путях и паренхиме легких эозинофильных макро- и микроинfiltrатов, как правило, в сочетании с эозинофилией крови

- ХЭП имеет черты системного заболевания с сухим кашлем, одышкой, лихорадкой, ночной потливостью, потерей веса, анемией, артралгией, гепатомегалией и диффузным увеличением лимфатических узлов
- Возраст 40-50 лет (может наблюдаться и у лиц молодого возраста)
- Преимущественно болеют женщины
- Около 50–60 % больных страдают БА и аллергическим ринитом , атопическим дерматитом
- В отличие от острой эозинофильной пневмонии длительность заболевания составляет более 2 мес, возможно развитие рецидивов (более чем у 80%, в сроки от нескольких месяцев до года)

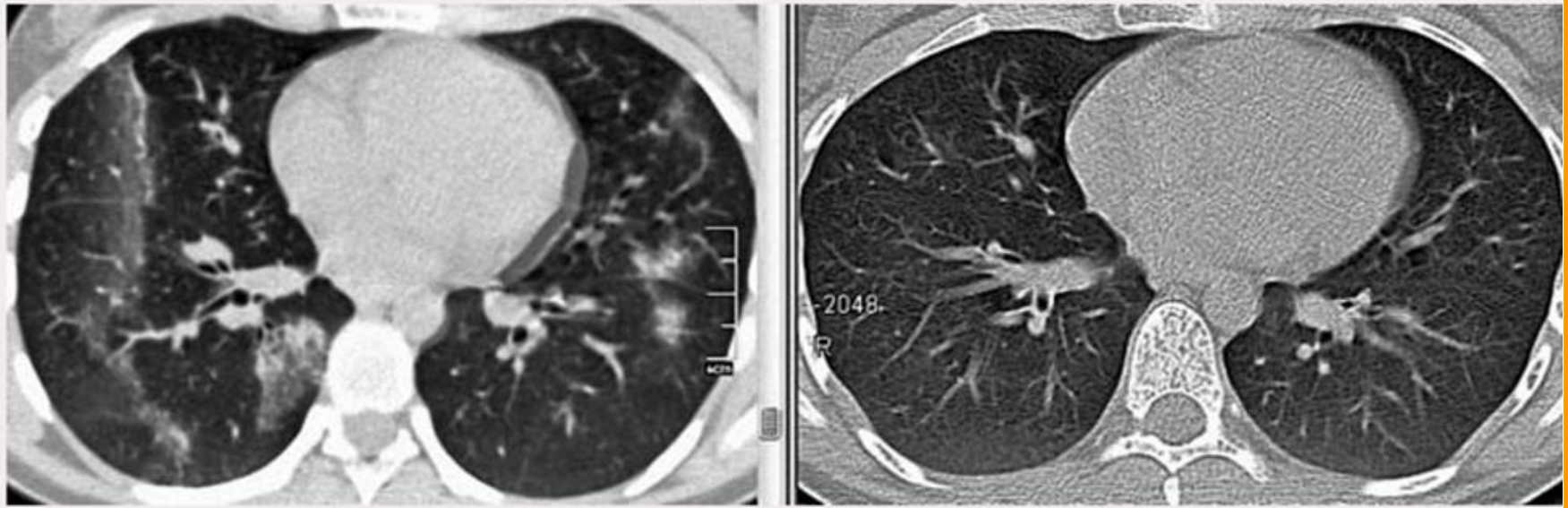
Лучевая диагностика

- Локализация – верхушки, средние отделы по периферии, субплеврально
- 1, 2 сторонние инфильтраты
- зоны снижения пневматизации по типу «матового стекла», расположены строго вдоль междолевых щелей
- после разрешения инфильтратов остаются тяжистые уплотнения, параллельные плевре (негативное изображение» отека), сохраняющиеся в течение нескольких месяцев



СКТ

- периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани

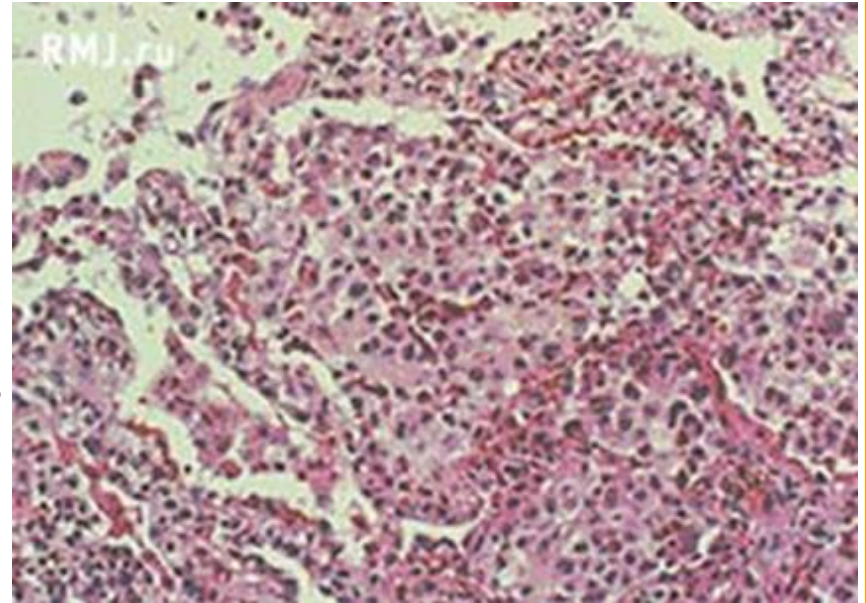


Лабораторная диагностика

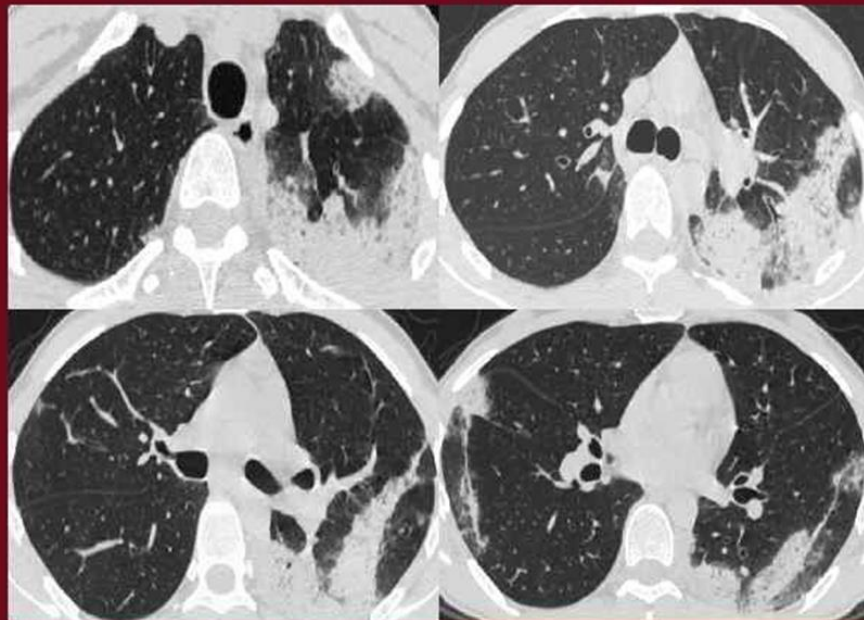
- эозинофилия ($> 1\ 000$ клеток / мкл)
- значительное повышение СОЭ
- железodefицитная анемия
- тромбоцитоз
- значительное увеличение содержания общего IgE
- СРБ
- Для подтверждения диагноза обычно выполняют бронхоальвеолярный лаваж (эозинофилия)
- ФВД
 - обструктивно-рестриктивные нарушения вентиляции
 - расстройства диффузионной способности легких
- ГИПОКСЕМИЯ

Патоморфология ХЭП

- скопление в альвеолярном пространстве альвеолярных макрофагов с заметным увеличением числа эозинофилов
- макрофаги содержат фагоцитируемые ими гранулы эозинофилов
- на ранних стадиях заболевания наблюдается белковый экссудат в межальвеолярных перегородках, с формированием эозинофильных абсцессов и появлением гистиоцитов.
- гиперплазия пневмоцитов второго типа, которая сопровождается воспалительными реакциями интерстициальной ткани



ХРОНИЧЕСКАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ



Больной 25 лет с хронической интоксикацией, длительной лихорадкой, снижением веса. Эозинофилия периферической крови 15. Безуспешное антибактериальное лечение в течение месяца. Обследование в Институте туберкулеза. Разрешение инфильтрации на кортикостероидной терапии в течение месяца.

- Лечение преднизолоном (0,5 мг/кг/ день или 30– 40 мг/день) не менее 6 мес
- Быстрая положительная динамика (24-48 ч) на фоне ГКС



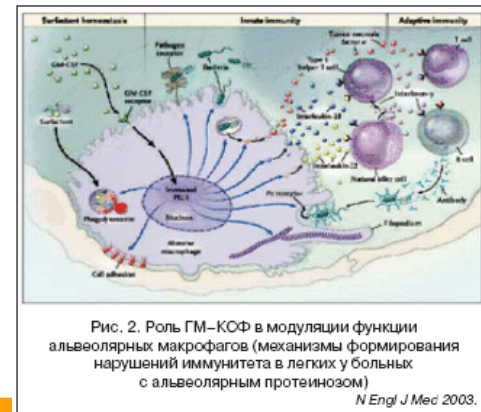
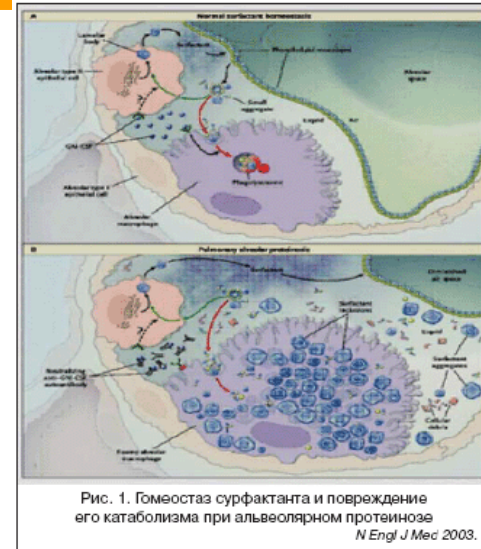
Альвеолярный протеиноз легких (АПЛ)

Редкое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением фосфолипидов и белкового материала в межальвеолярном пространстве. По составу накапливающийся интраальвеолярный материал сходен с белками и фосфолипидами сурфактанта

Эпидемиология АПЛ

- Распространенность: 4-40 на 1 млн. населения
- Заболеваемость: 0,2 на 1 млн.
- Возраст 30-50 лет
- М:Ж – 3: 1
- Курильщики – 70-75%
- Идиопатический (90%)
- Вторичный
 - острый силикоз
 - пневмоцистная инфекция у ВИЧ инфицированных
 - лейкозы
 - медикаментозная иммуносупрессия
 - у лиц, подвергшихся воздействию алюминиевой, титановой, цементной или целлюлозной пыли
- Врожденный
 - вызывает неонатальную дыхательную недостаточность

- нарушение переработки сурфактанта альвеолярными макрофагами вследствие патологического влияния гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ)
- альвеолы заполнены бесклеточным липопротеиновым ШИК-положительным сурфактантом
- клетки альвеол и интерстиция – без патологии
- поражаются преимущественно заднебазальные сегменты легкого, плевра и средостение не вовлекаются





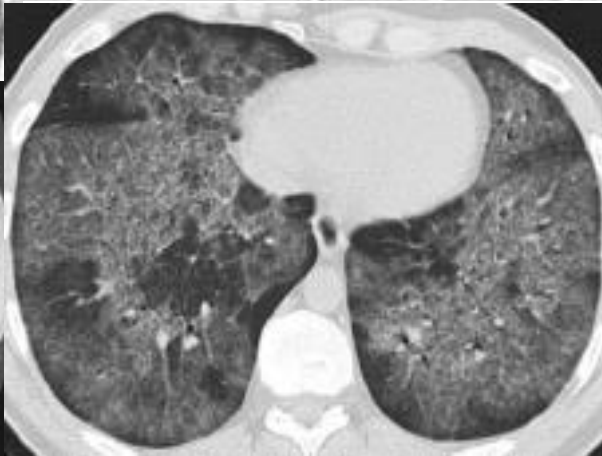
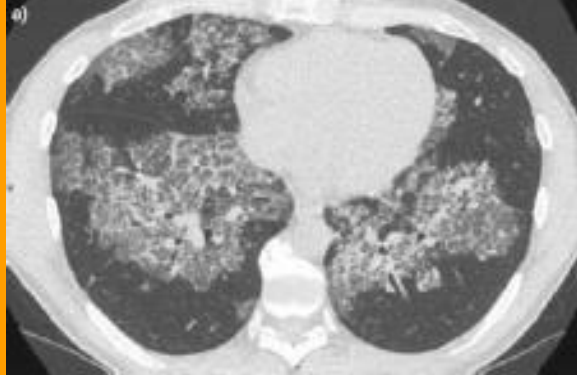
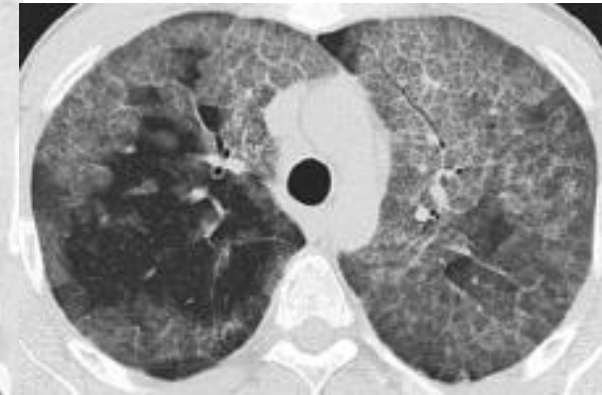
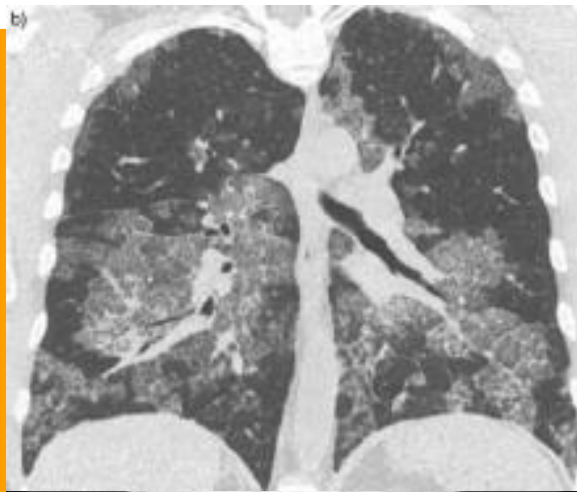
Клинические проявления АПЛ

- Нет жалоб – 25%
- Одышка – 58%
- Кашель – 54%
- Слабость – 15%
- Похудание – 10%
- Субфебрилитет – 13%
- Кровохарканье – 4%

Лучевая диагностика



- ✓ двусторонний процесс
- ✓ средне- и нижнедолевая локализация
- ✓ затенения в виде бабочки при нормальной структуре корней легких



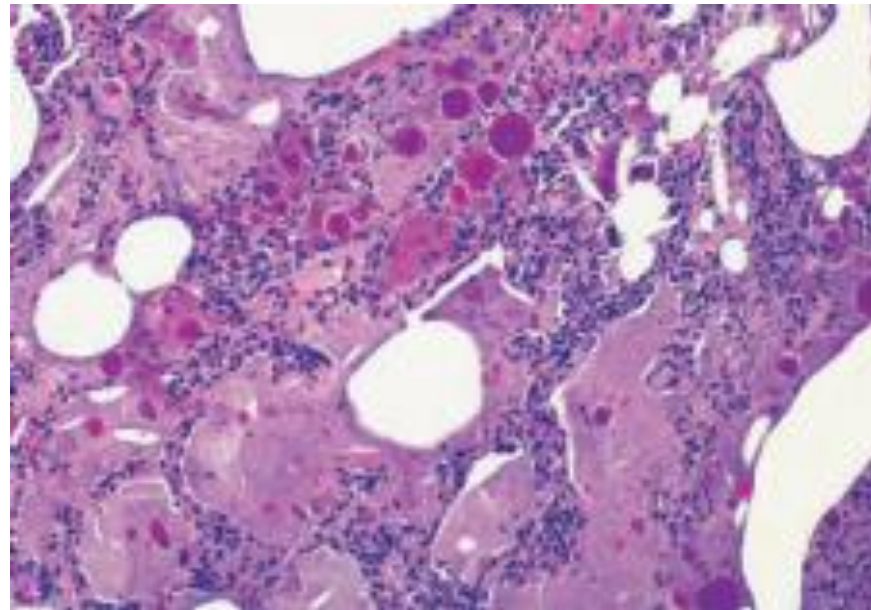
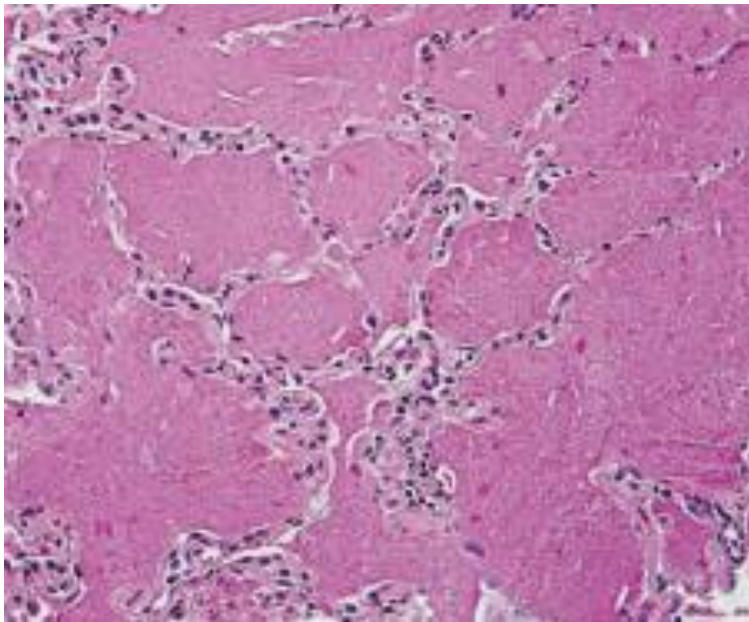
- двусторонние, распространенные во всех отделах легких мелкоочаговые затенения, местами сливающиеся
- области «матового стекла», ограниченные от неизмененных участков – «географическая карта»
- утолщение междольковых перегородок полигональной формы – «булыжная мостовая»

Диагностика

- Полицитемия
- гипергаммаглобулинемия
- увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови
- увеличение сывороточных сурфактантных белков А и D
- ФВД
 - Нижняя граница нормы
 - медленное снижение диффузионной способности легких
 - не соответствует степени снижения жизненной емкости легких, остаточного объема, функциональной остаточной емкости и общей емкости легких
- газовый состав артериальной крови
 - гипоксемия (при легкой и умеренной физической нагрузке или в покое при более тяжелом течении заболевания)

- Бронхоальвеолярный лаваж
 - промывные воды молочного цвета или мутные, осадок при отстаивании
 - положительные PAS- реакция (ШИК) в БАЛ, биоптате
 - характерны макрофаги, перегруженные сурфактантом
 - увеличение количества Т-клеток
 - высокая концентрация апопротеина-А сурфактанта
- Торакоскопическая или открытая биопсия легких выполняется при наличии противопоказаний к бронхоскопии или при неинформативности исследования промывных вод

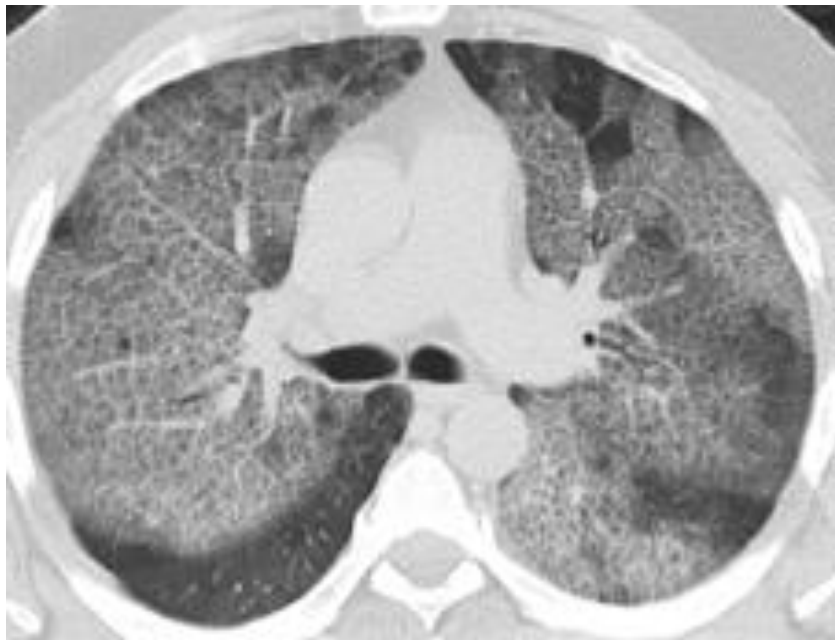
Патоморфология



Альвеолы частично заполнены слабо зернистыми массами, содержащими единичные клетки – альвеолоциты

Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами

Лечение



- ✓ Общий лаваж легкого
- ✓ ритуксимаб
- ✓ плазмаферез



Гистиоцитоз X

Гистиоцитарный гранулематоз легких, эозинофильная гранулема, легочный гранулематоз X – группа заболеваний неизвестной природы, характеризующееся пролиферацией атипичных гистиоцитов и образованием гистиоцитарных гранулем в пораженных органах

*болезнь Леттерера и Сиве
болезнь Хэнда-Шюллера-Крисчена
эозинофильная гранулема*

ГХ

- Острая форма
 - лихорадка
 - прогрессирующая одышка
 - прогрессирующие мультиорганные поражения
- Подострое течение
 - быстрое прогрессирование болезни и раннее возникновение жалоб
 - жалобы со стороны ОД
 - интоксикация (повышение температуры тела, слабость, похудание);
 - изменение лабораторных показателей (увеличение СОЭ, повышение содержания лейкоцитов и ЦИК периферической крови)
- Хроническое течение
 - длительный бессимптомный период, медленное нарастание жалоб со стороны ОД
 - лабораторные показатели не изменены

- 1 случай на 560 тыс.
- М:Ж - 8 .1:
- Возраст дебюта заболевания – 20-50 лет, в среднем 29 лет

- Очаговый
 - одиночный очаг легочным или иной локализации
- Диссеминированный
 - множественные очаги (например, поражение легких в сочетании с одним или несколькими остеолитическими очагами в длинных трубчатых костях, позвоночнике, костях черепа или челюстях)

Гистиоцитоз X

Hand-Schuller-Christian

- кости черепа
- экзофтальм
- скрытый диабет
- инфильтраты
- хроническое течение

Letterer-Siwe

- гепатоспленомегалия
- аденопатия
- кожная сыпь
- нарушение дыхания
- интерстициальная пневмония
- нарушение коагуляционных свойств крови
- лихорадка
- острое, злокачественное течение

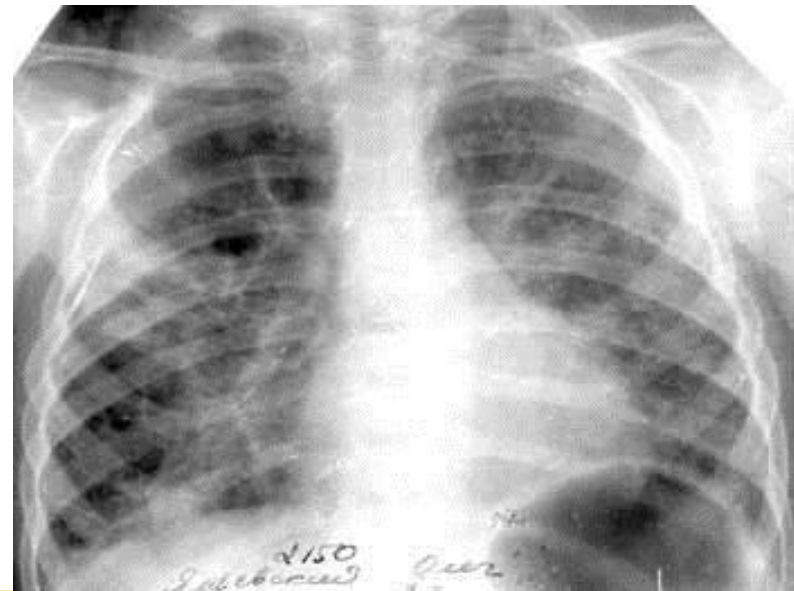
Hasnimoto-Pritzker

- поражение кожи
- доброкачественное течение

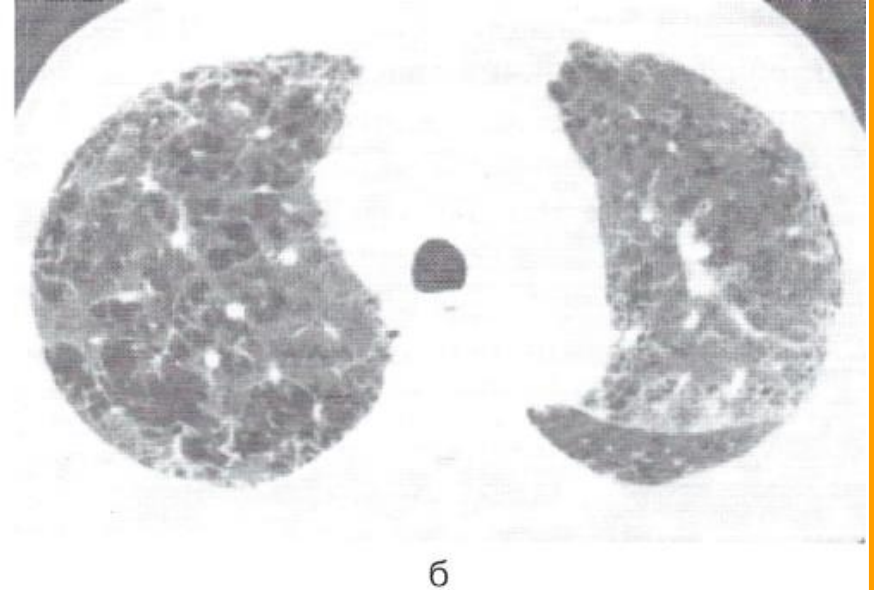
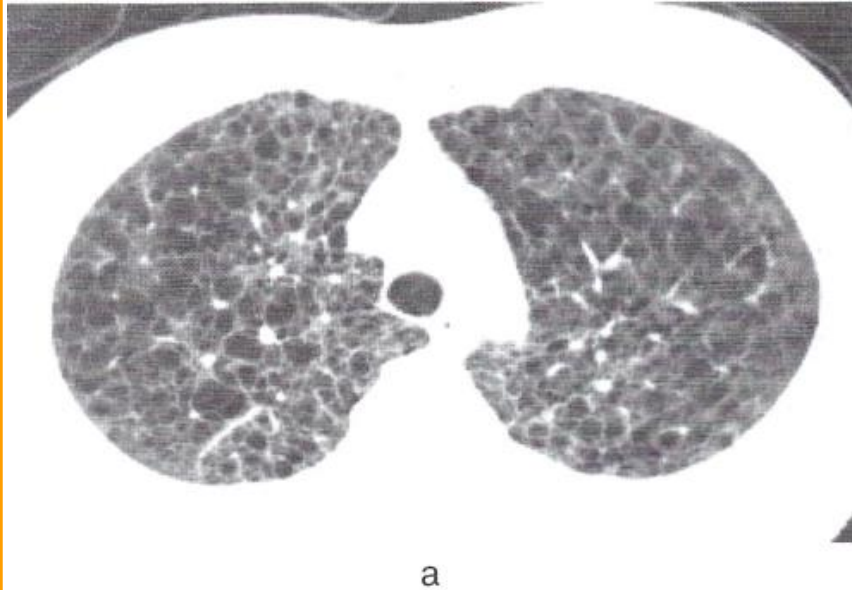
Эозинофильная гранулема

- поражение костей
- кожи
- внутренних органов
- доброкачественное течение

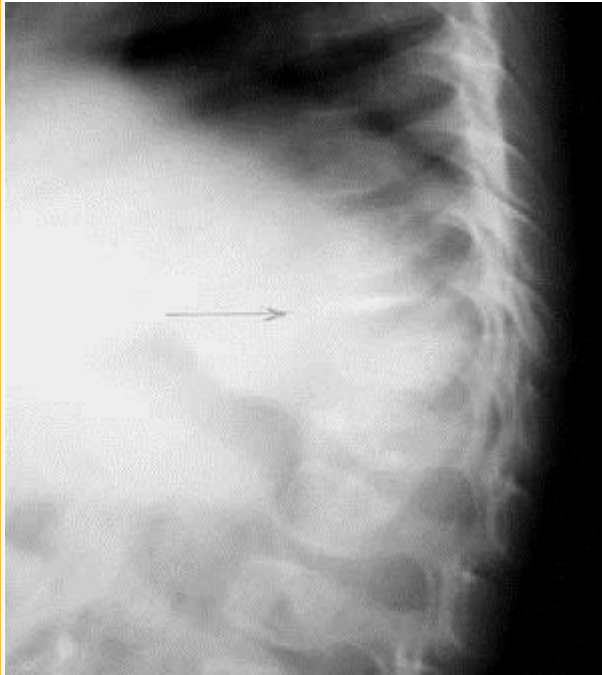
- В легких двусторонние мелкоочаговые затенения и полости во всех отделах легких за исключением реберно-диафрагмальных синусов на фоне умеренной сетчатой деформации легочного рисунка
- В лобной кости участки деструкции, напоминающие «географический» рельеф



- крупные тонкостенные буллы на фоне выраженной деформации легочного рисунка



Лучевая диагностика



Изменения в позвоночнике -
компрессионные переломы
позвонков

- Поражение длинных трубчатых костей (большеберцовой)
 - четкие фестончатые контуры очагов
 - однородность фона, отсутствие включений



- Рестриктивные нарушения
- Обструктивные нарушения
- Смешанные нарушения
- Снижение диффузионной способности легких

Поражения кожи

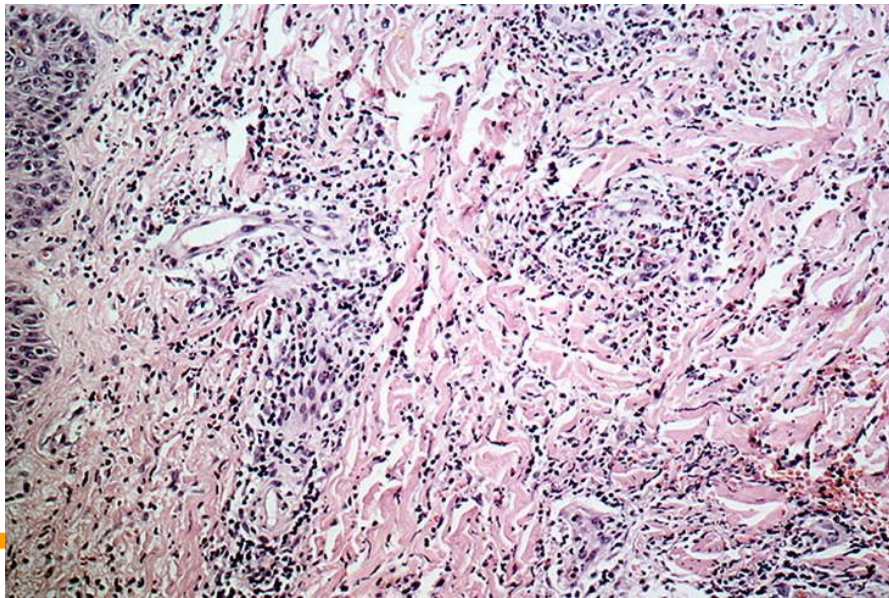
Наиболее ранние проявления — себорея, мокнутие в складках кожи, папулезно-сквамозная сыпь, локализующаяся чаще на коже верхней половины туловища. В разгар болезни могут появиться петехии



Из презентации В.И. Амосова

Патоморфологически

- Ранняя стадия (гранулематозная) – Эозинофильная гранулема: клетки Лангерганса, эозинофилы, плазматические клетки, по периферии – очаги фиброза, в ряде случаев очаги некроза
- Поздняя стадия (фиброзная) – фиброз и эмфизема



Лечение

- Отказ от курения обязателен
- Оперативное (кюретаж или резекция пораженного участка кости)
- При его неэффективности используют лучевую терапию
- Глюкокортикоиды и цитостатики при болезни Хенда — Шюллера — Крисчена и болезни Леттерера — Сиве
- При нарастающей обструкции дыхательных путей бронходилататоры и другое симптоматическое лечение (но успех не гарантирован)
- В некоторых случаях прибегают к трансплантации легких

Благодарю за внимание

