



**XIII Всероссийский Конгресс с  
международным участием  
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»  
Новосибирск, 22 сентября 2015**



**Профессиональные  
интерстициальные болезни легких:  
современное состояние проблемы и  
перспективные направления  
клинических исследований**

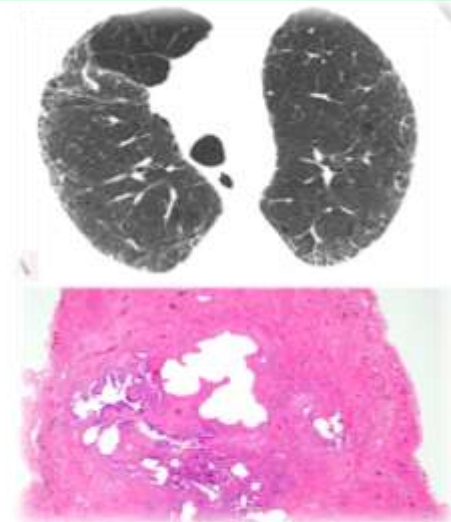
**проф. д.м.н. Шпагина Л.А.**

**к.м.н. Котова О.С.**

**Новосибирский Государственный  
медицинский университет**

# Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) –

**Гетерогенная группа неопухолевых заболеваний органов дыхания, которые возникают в результате повреждения легочной паренхимы воспалением и фиброзом различного паттерна**



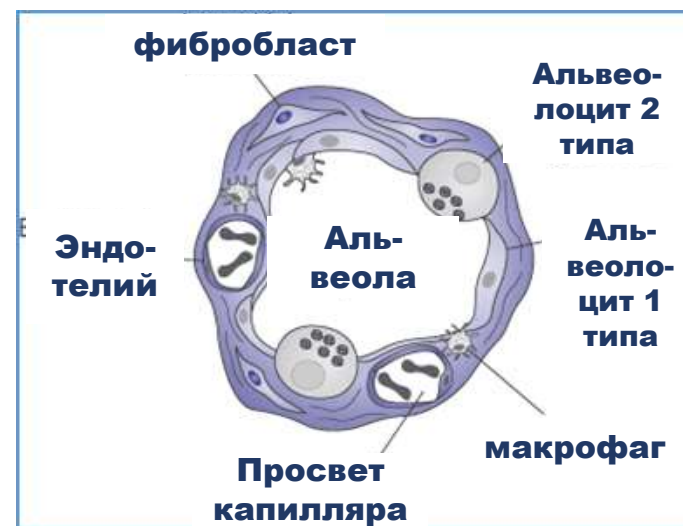
**Более 200 заболеваний различной этиологии, патогенеза, морфологии** [ATS/ERS, 2013]

**Профессиональные ИБЛ – пневмокониозы, экзогенные аллергические альвеолиты (гиперчувствительные пневмониты), бериллиоз, токсические альвеолиты – заболевания от воздействия промаэрозоля**



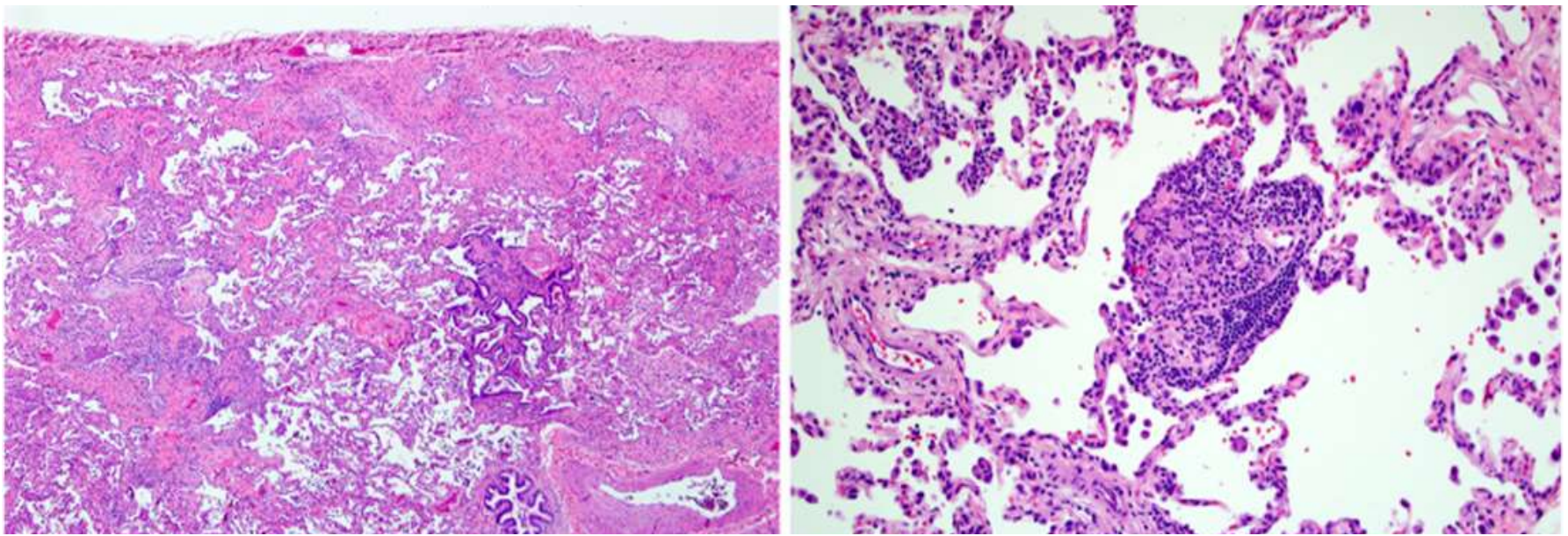
# Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) –

- Патологический процесс локализован в интерстициальной соединительной ткани легкого
- это пространство между базальными мембранами альвеолярного эпителия и эндотелия – альвеолярно-капиллярная мембрана (АКМ)
- затрагивает также и легочную паренхиму, и сосуды, и воздухопроводящие пути с их эпителиальной выстилкой
- **Общее для всех более чем 200 заболеваний – нарушение функции АКМ (газообмена) и развитие дыхательной недостаточности**



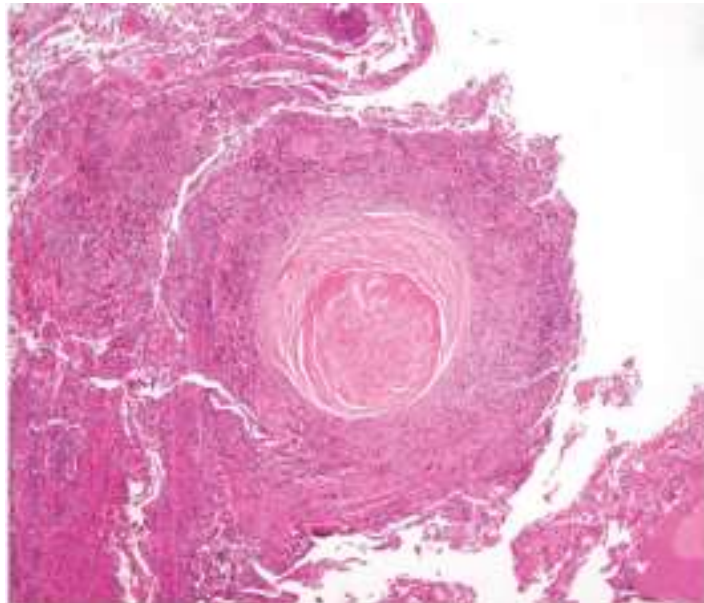
[ATS/ERS, 2013]

Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed.



**Рис. Хронический экзогенный аллергический альвеолит. Интерстициальный пневмонит с бронхиолоцентрическим расположением инфильтратов и фиброза, несформированные гранулемы**

Travis W.D. et al., Am J Respir Crit Care Med. 2013;188: 733–748]



**Рис. Сформировавшаяся силикотическая гранулема в ткани легкого – концентрическое расположение пучков коллагена в центре, макрофаги, фагоцитировавшие пыль, на периферии.**

[Leung C.C., Tak Sun Yu I., Chen W. The Lancet 2012; 379:2008 – 18

# Интерстициальные болезни легких – значимая проблема пульмонологии и медицины труда

## Распространенность ИБЛ:

- Инциденс 20-30 на 100 000 человеко-лет
- Преваленс 60-80 на 100 000 населения

## Вклад профессиональных ИБЛ

<b>Заболевание</b>	<b>% от всех случаев ИБЛ</b>
<b>Экзогенный аллергический альвеолит</b>	<b>0,3-14</b>
<b>Пневмокониоз</b>	<b>1,5-13</b>
<b>Для сравнения</b>	
<b>ИБЛ при ДБСТ и васкулитах (наиболее частый вариант вторичной ИБЛ)</b>	<b>2,0-12</b>
<b>Саркоидоз (самая распространенная ИБЛ)</b>	<b>23-38</b>

# **Профессиональные ИБЛ – динамика эпидемиологии**

- Снижение преваленса пневмокониоза (с 11% в 1970-х до 2% 2001-2003)**
- Увеличение преваленса экзогенного аллергического альвеолита (с 2-6 на 1000 фермеров до 4-170 на 1000 фермеров)**
- Увеличение среднего стажа работы до развития пневмокониоза (до 17 – 20 лет)**
- Увеличение среднего возраста вновь заболевших пневмокониозом (до 51 года)**
- Отрасли промышленности с наиболее высоким риском пневмокониоза горнодобывающая, металлургия, увеличение доли строительной**

[1. Измеров Н.Ф. и др., 2000; 2011

2. Sigsgaard T., et al., Eur Respir J 2010; 35:234-238

3. Wade WA, Petsonk EL, Young B, Mogri I. Chest. 2011; 139(6):1458-62

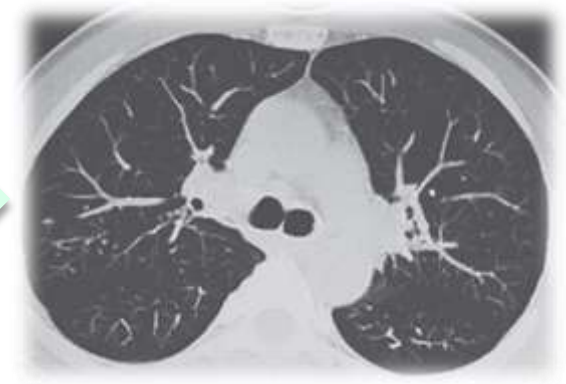
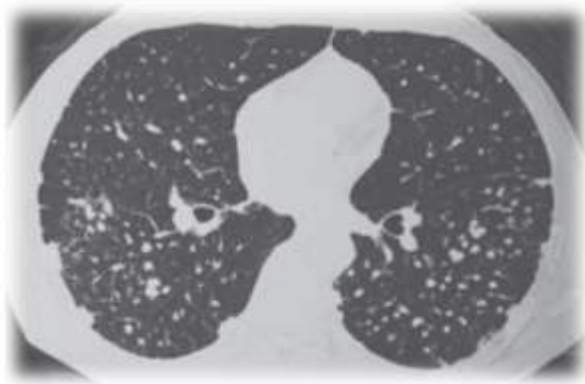
4. Suarathana E, Laney AS, Storey E, Hale JM, Attfield MD. Occup Environ Med 2011;68:908–13.

5. Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners--16 states, 2010-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Jun 15;61(23):431-4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

6. Annesi-Maesano I, Lundbäck B., Viegi G. Respiratory Epidemiology. ERS; 2014, 273pp]

# Профессиональные ИБЛ – патоморфоз

- Преобладание легких, медленно прогрессирующих форм и легочного фиброза, крупноузловые формы – редко
  - Не более 0.5% имеют прогрессирующий массивный фиброз, а по данным ERS эта форма сохранилась лишь в виде спорадических случаев
  - Только 17 % - затемнения категории r



- [1. Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners--16 states, 2010-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Jun 15;61(23):431-4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
2. Логвиненко И.И. и др., 2008
3. Annesi-Maesano I, Lundbäck B., Viegi G. Respiratory Epidemiology. ERS; 2014, 273pp]

# Профессиональные ИБЛ – патоморфоз

- **Наращение числа форм ПК, коморбидных с туберкулезом, ХОБЛ, эмфиземой, новообразованиями**

[Басанец А.В., 2007; Пиктушанская Т.Е., Семенихин В.А., 2011; Постникова Л.В., 2012; Пиктушанская Т.Е., 2014; Шпагина Л.А., 2013]

- **В постконтактном периоде прогрессирует болезнь у 34,5% больных с ранним дебютом (стаж < 15 лет) и 13,3% больных с дебютом при стаже > 15 лет**

[Смирнова Е.Л. и др., 2010]

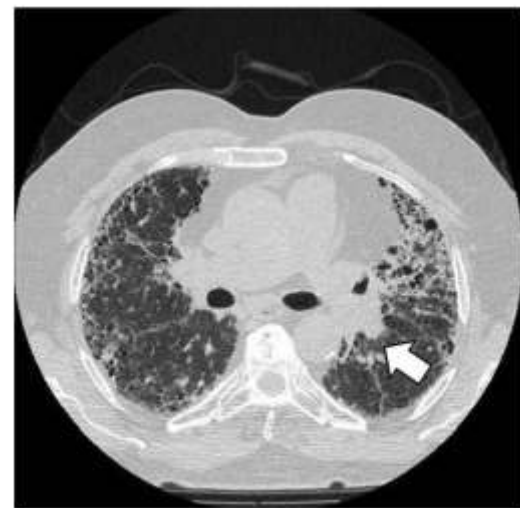


Рис. КТ грудной клетки.  
Пневмокониоз от воздействия пыли сложного состава, интерстициальная форма – формирование «сотого легкого». Центральный с-г правого легкого (аденокарцинома)

Рис. Рентгенограмма грудной клетки.

Диагноз:  
Пневмокониоз от воздействия высокофиброгенной пыли, 3/2 r/t em.

ХОБЛ, категория С, степень 3 (GOLD), ремиссия. ХДН II.



# Профессиональные ИБЛ (пневмониты)

**ФР SiO<sub>2</sub>**

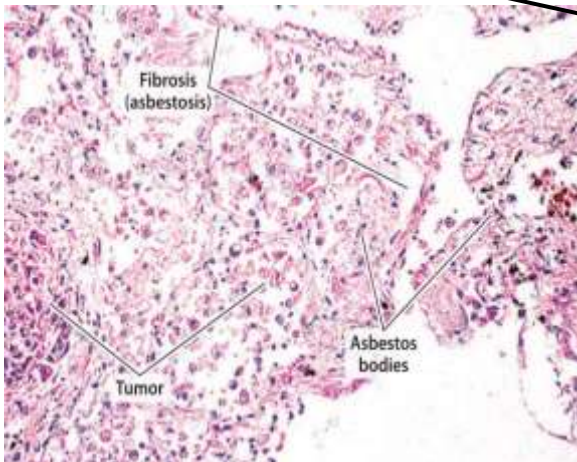
**ФР аэрозоль токсико-аллергенного действия**

**Пневмоконйоз**

**Гиперчувствительный пневмонит**

**Персистирующий иммунный ответ**  
(макрофаг, инфламмосома, IL1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , MCP-1, TGF $\beta$ )

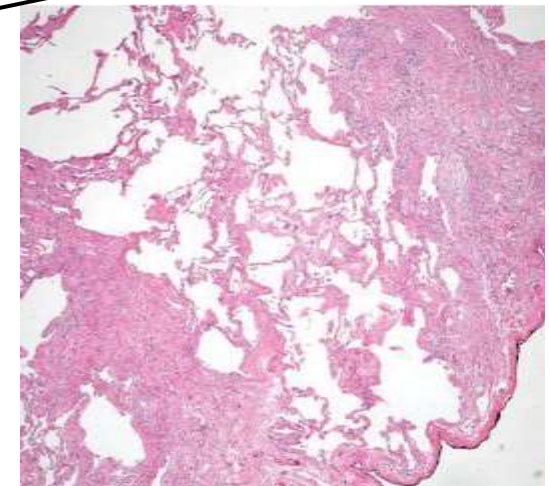
**Аллергическое воспаление**  
(сенсibilизированный лимфоцит, IL4, IL5, IL 13, ЦИК)



**Утолщение АКМ**

**Фиброз**

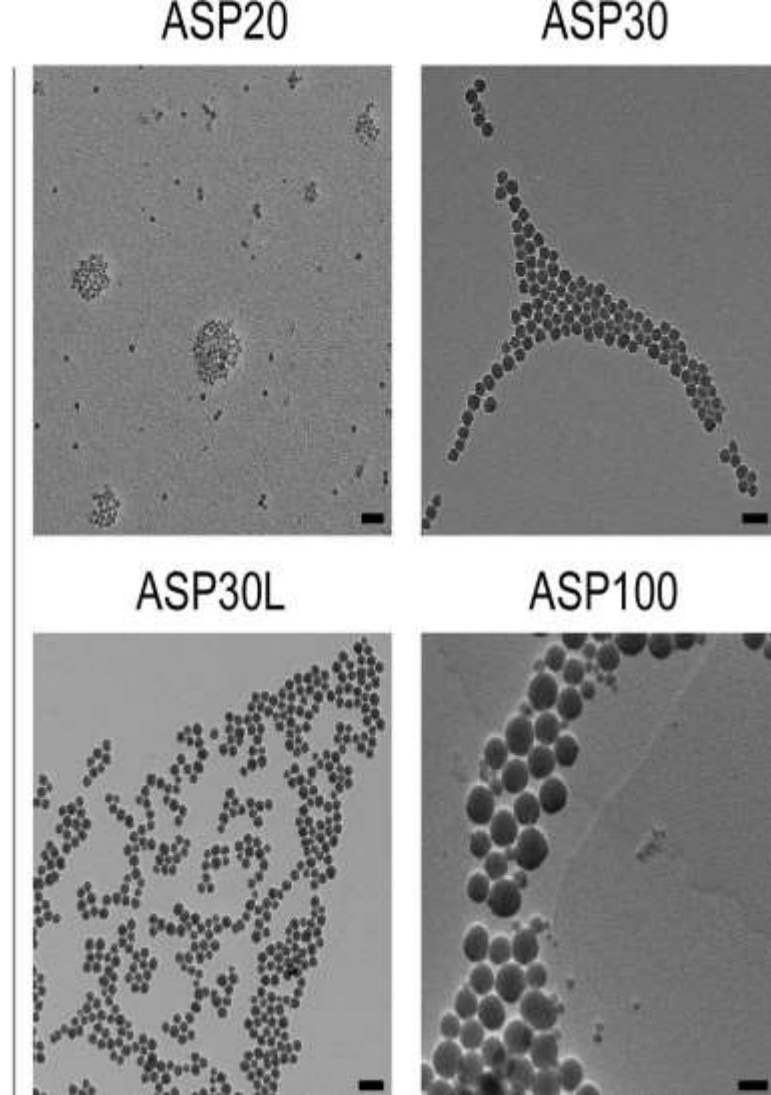
**Дыхательная недостаточность**



# Наночастицы

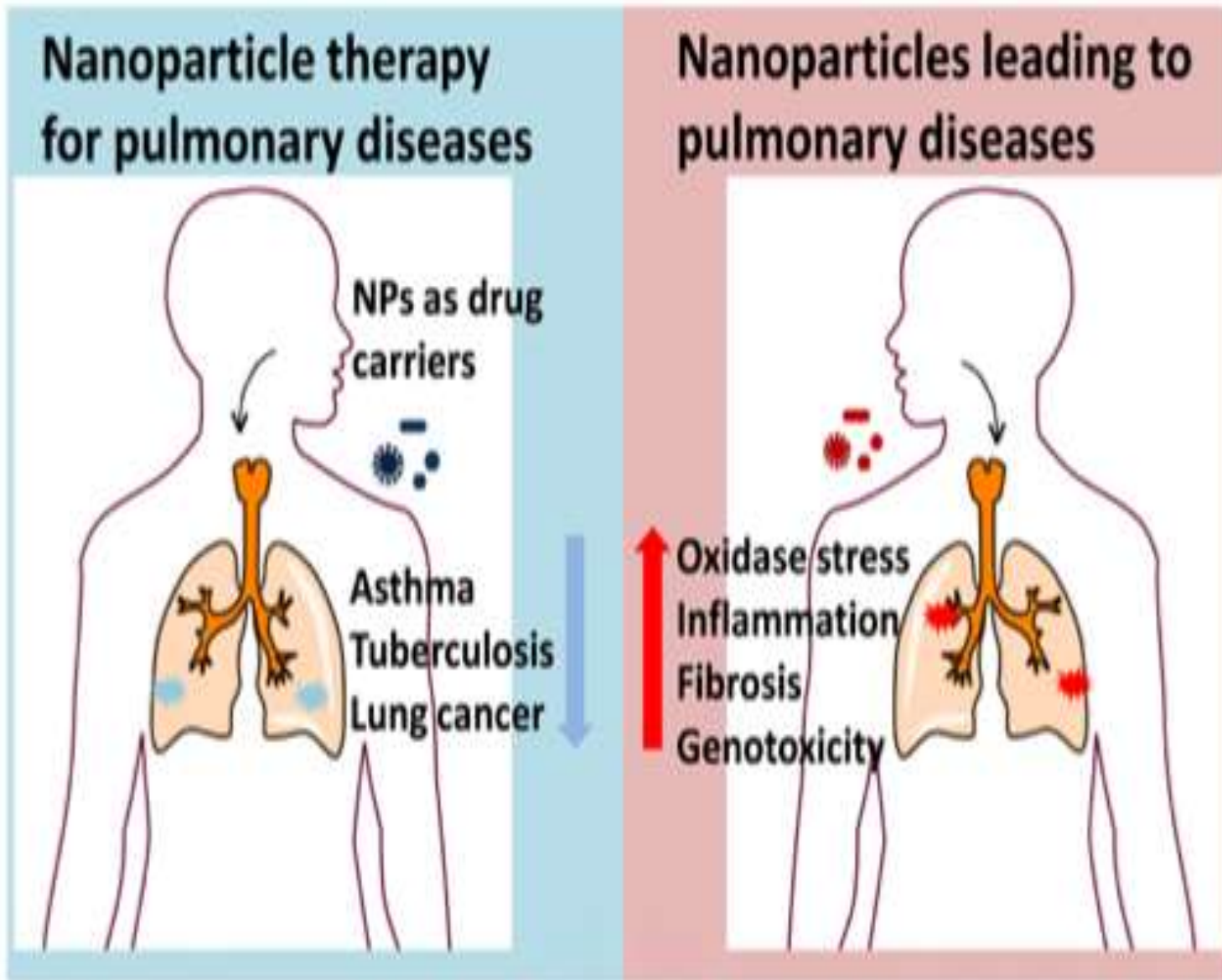
- Используются при производстве более 400 товаров массового потребления
  - Электроника
  - Медицинские технологии (точечная доставка препарата)
  - Косметика
  - Производство синтетических материалов
  - Производство и использование дизельного топлива
  - ...

TEM



**Наночастицы  
аморфного  
кремния, ТЭМ.**

[D. Docter, C. Bantz, D. Westmeier et al. Beilstein J. Nanotechnol. 2014, 5, 1380–1392.]



13 Lu X, Zhu T, Chen C, Liu Y. Right or Left: The Role of Nanoparticles in Pulmonary Diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Sep 29;15(10):17577-17600.

# Наночастицы

- **Путь поступления в организм – преимущественно ингаляционный, размер частиц позволяет достигнуть альвеол**
- **Суммарная масса поступающих частиц невелика. Но высокая площадь поверхности и большое абсолютное количество обеспечивают возможность необратимого повреждения легких**

[Hoet, P.H.; Bruske-Hohlfeld, I.; Salata, O.V. Nanoparticles—Known and unknown health risks. J. Nanobiotechnol. 2004, 2, 12]

- **В опыте: ингаляция наночастиц оксида церия в течение 28 дней, кумуляция в легких и экстрапульмональных тканях более месяца**

[Aalapati, S.; Ganapathy, S.; Manapuram, S.; Anumolu, G.; Prakya, B.M. Toxicity and bio-accumulation of inhaled cerium oxide nanoparticles in CD1 mice. Nanotoxicology 2014, 8, 786–798.]

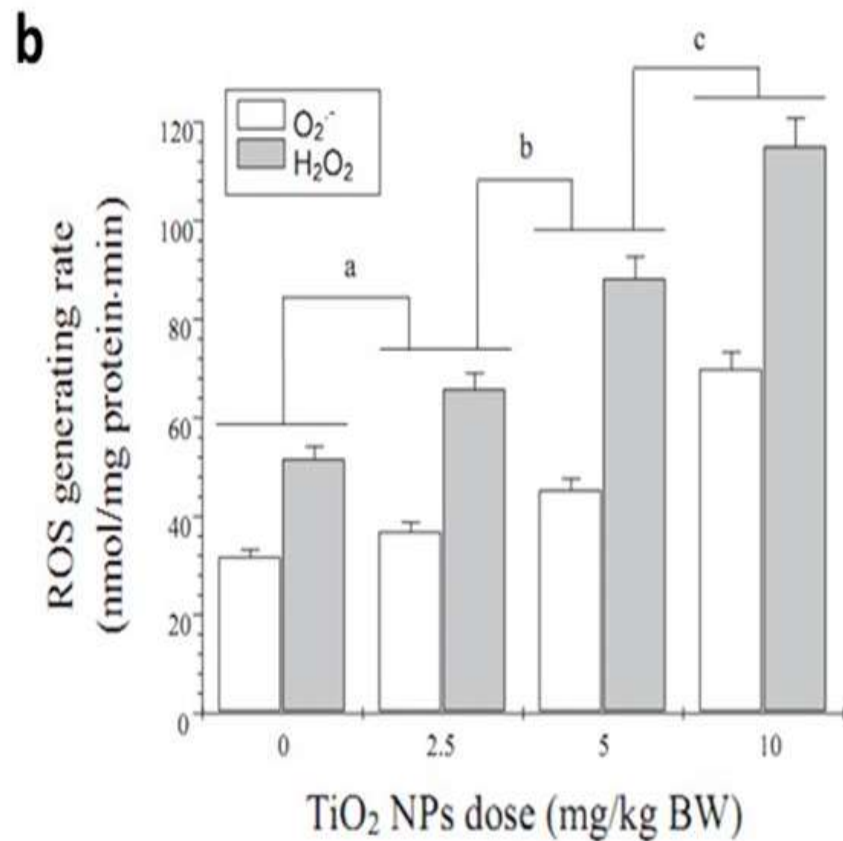
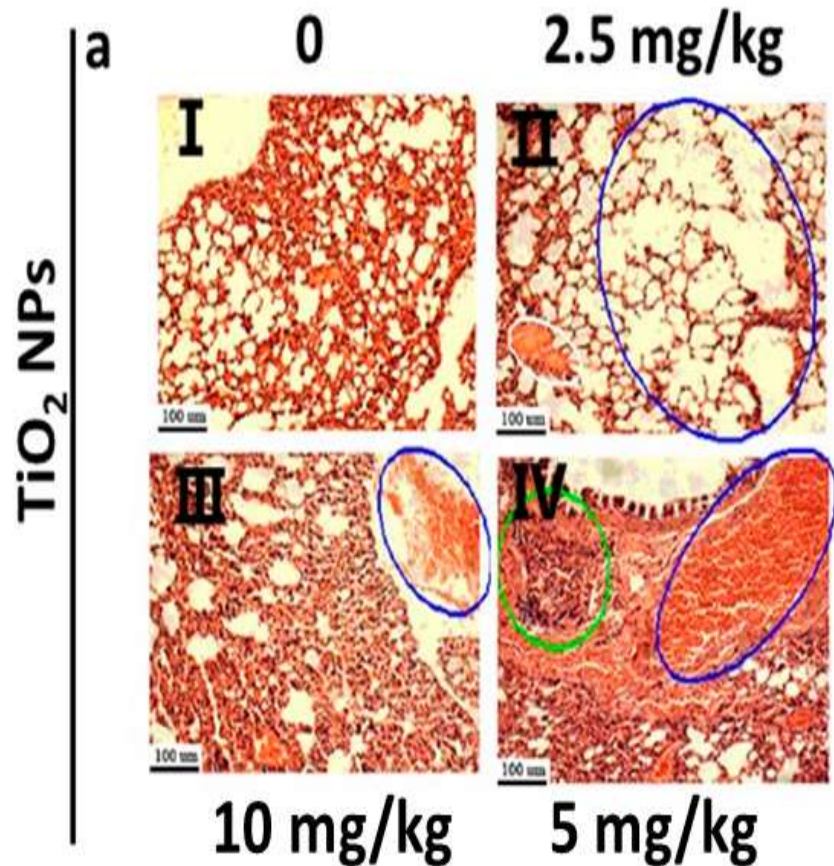
# Наночастицы

- **Длительно персистирующее (хроническое) активное воспаление в интерстиции легкого.**
- **Оксидативный стресс**
- **Генотоксичность**
  - **Некрозы**
  - **Протеиноз**
  - **Фиброз**
  - **Формирование гранулем**

[Aalapati, S.; Ganapathy, S.; Manapuram, S.; Anumolu, G.; Prakya, B.M. Toxicity and bio-accumulation of inhaled cerium oxide nanoparticles in CD1 mice. *Nanotoxicology* 2014, 8, 786–798.]

- **Утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны за счет отека и мононуклеарной инфильтрации**

[Snow SJ, McGee J, Miller DB et al. Inhaled Diesel Emissions Generated With Cerium Oxide Nanoparticle Fuel Additive Induce Adverse Pulmonary and Systemic Effects. *Toxicol Sci.* 2014 Sep 19. pii: kfu187. [Epub ahead of print]]



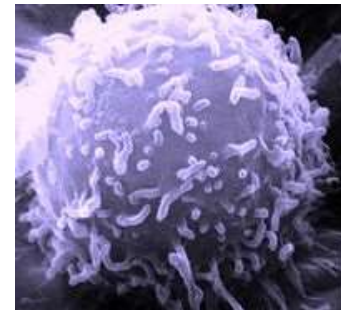
**a - Зеленый маркер – формирование воспалительного инфильтрата в ткани легкого. Синий маркер – эмфизема, кровоизлияния.**

**b – Генерация активных форм кислорода в зависимости от концентрации наночастиц**

From Lu X, Zhu T, Chen C, Liu Y. Right or Left: The Role of Nanoparticles in Pulmonary Diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Sep 29;15(10):17577-17600.

# Профессиональные ИБЛ – возможности терапии. Экзогенный аллергический альвеолит

- Прекращение контакта с аллергеном
- Фармакотерапия – ГКС (0.5-2 мг/кг внутрь в пересчете на преднизолон) эффективны в подавляющем большинстве случаев
- но отдаленные результаты терапии не оценивались



[ATS/ERS 2013

Lota HK et al. Thorax. 2013;68:780–781

Johannson KA Ryerson CJ Can Respir J. 2014 Nov-Dec; 21(6): 370–372]

# **Профессиональные ИБЛ – возможности терапии. Экзогенный аллергический альвеолит**

- **Для стероидрезистентных форм возможностей меньше -**
  - **мофетила микофенолат**
  - **азатиоприн**
  - **ритуксимаб**

**Уровень доказательности – единичные сообщения об эффективности, «серия случаев». Официальными рекомендациями не поддерживаются, но упоминается о возможности применения в индивидуальных случаях**  
**Следовательно, необходимы дальнейшие клинические исследования**

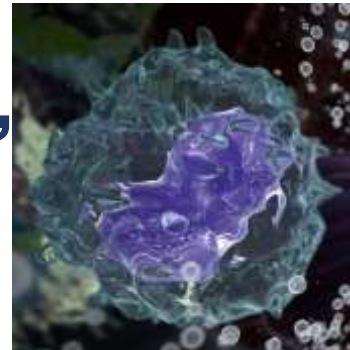
[ATS/ERS 2013

Lota HK et al. Thorax. 2013;68:780–781

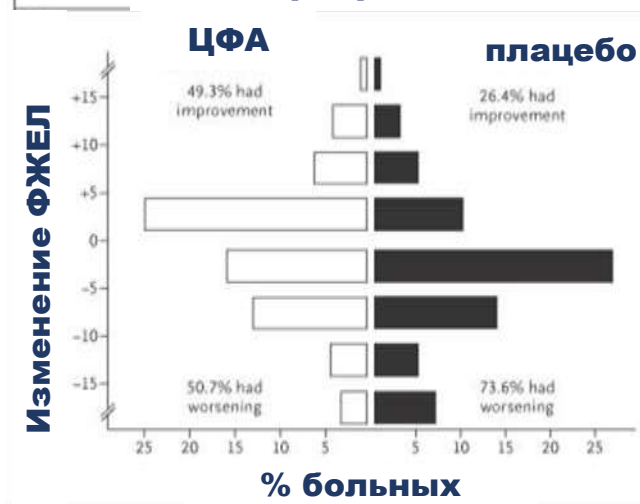
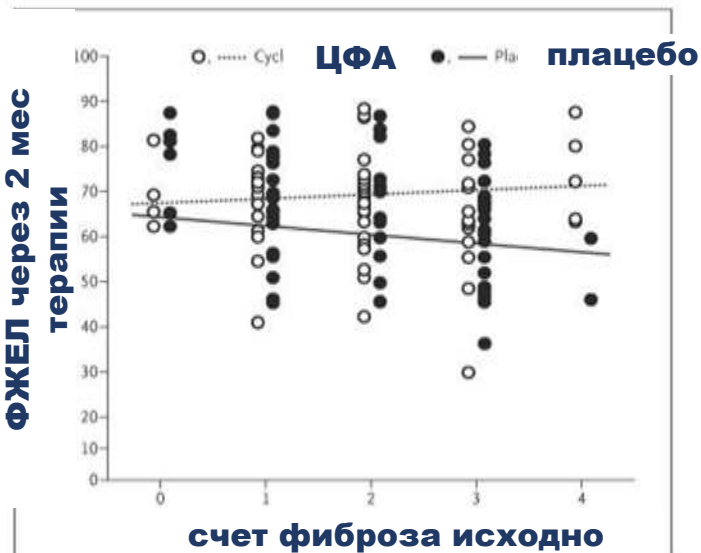
Johannson KA Ryerson CJ Can Respir J. 2014; 21(6): 370–372]

# **Профессиональные ИБЛ – возможности терапии. Пневмококкиоз**

- **Прекращение контакта с промаэрозолем**
- **Фармакотерапия не разработана**
- **При стабильном течении в постконтактном периоде фармакотерапия не требуется**
- **Прогрессирование болезни после прекращения действия этиологического фактора – персистирование воспаления – противовоспалительная терапия необходима**
- **Перспективные направления клинических исследований – препараты, эффективно контролирующее воспаление при других ИБЛ**



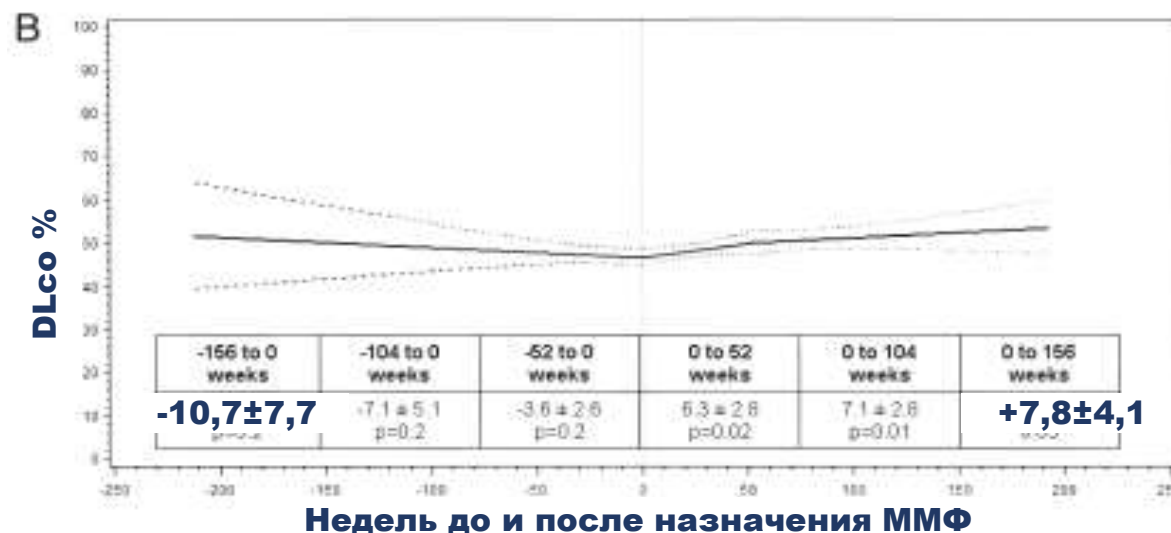
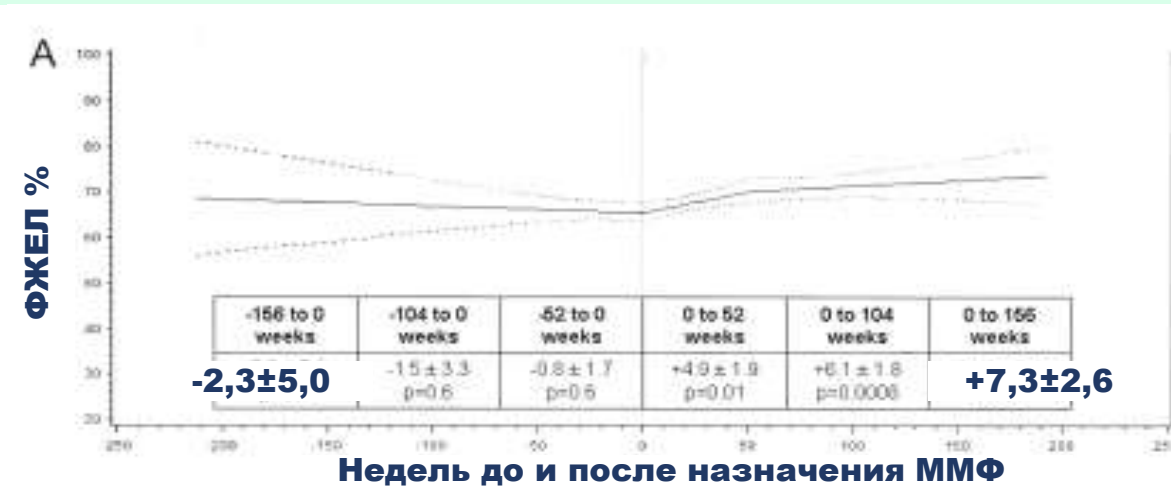
# Пневмокониоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при ИБЛ, ассоциированных с ДБСТ



**При ИБЛ, ассоциированной с ССД, циклофосфамид 1-2мг/кг в сравнении с плацебо**

- **улучшил функцию легких (49.3% - увеличение ФЖЕЛ в сравнении 26.4% в группе плацебо)**
- **снизил одышку**
- **улучшил показатели качества жизни**

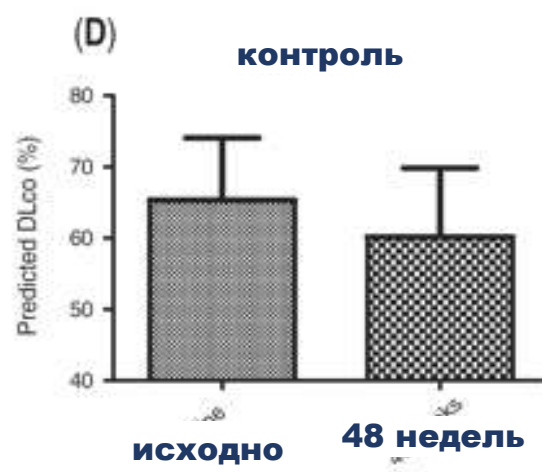
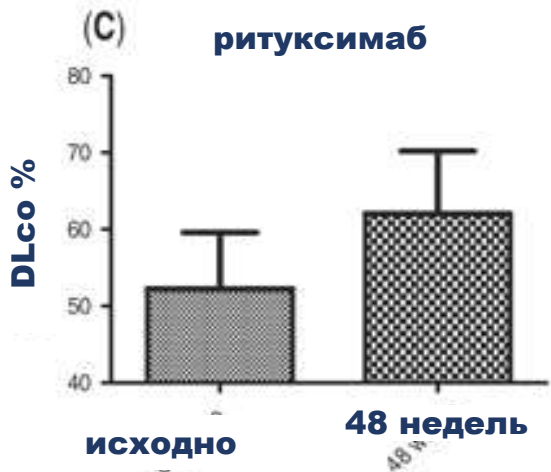
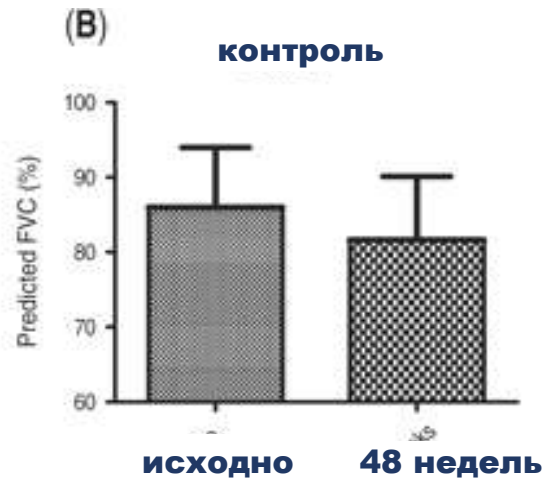
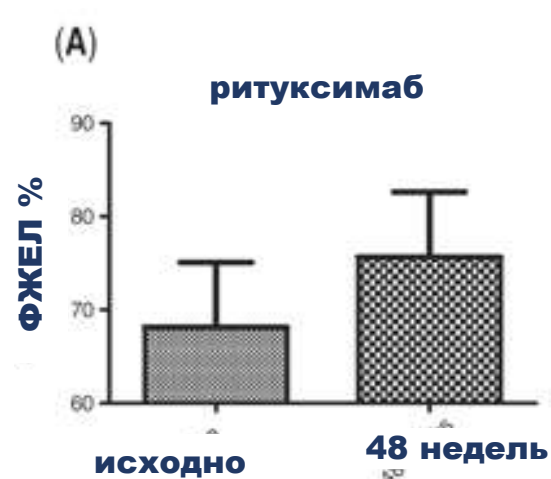
# Пневмокониоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при ИБЛ, ассоциированных с ДБСТ



**В наблюдательном исследовании при ИБЛ, ассоциированной с ДБСТ, мофетила микофенолат 2г/сут улучшил функцию легких**

[Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. J Rheumatol 2013; 40: 640–646. ]

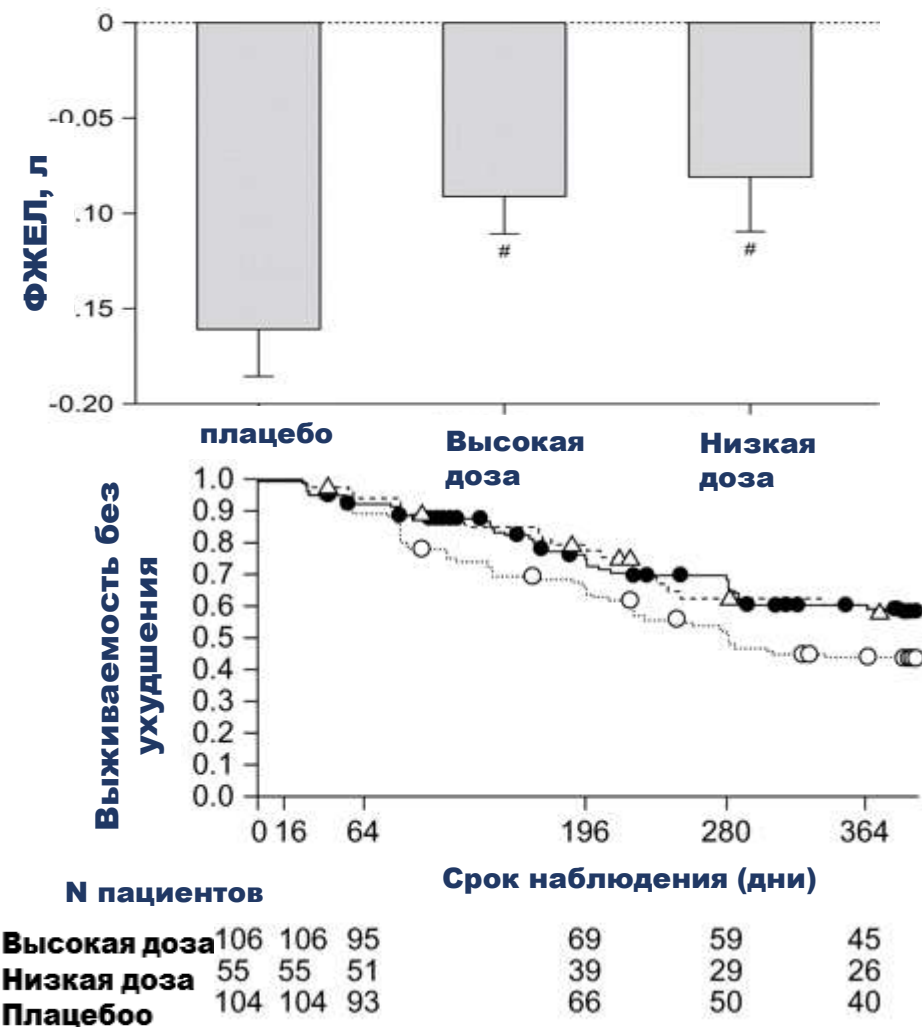
# Пневмококкиоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при ИБЛ, ассоциированных с ДБСТ



**В пилотном исследовании 20 пациентов при ИБЛ, ассоциированной с ССД, Моноклональные антитела к CD20 ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> на неделе 0 и 24) – улучшил функцию легких**

[Daoussis D, et al./Rheumatology 2010; 49: 271–280]

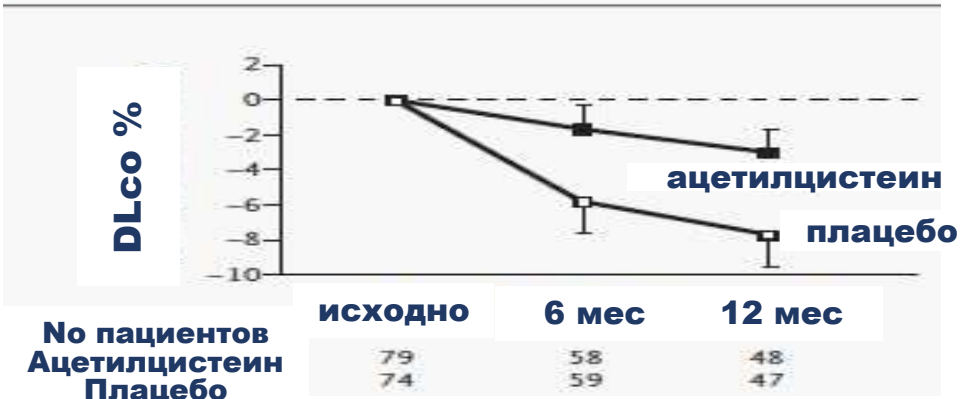
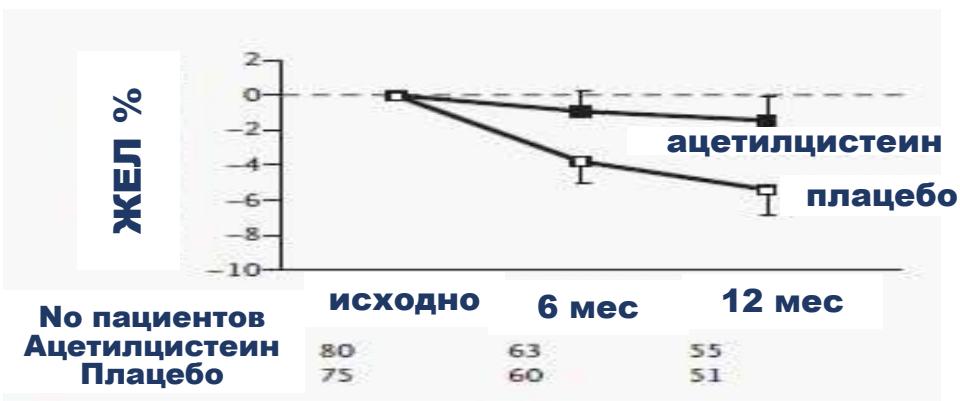
# Пневмокониоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при идиопатическом фиброзе легких



**В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании пирфенидон (соединение пиридона с противовоспалительным, антифиброзным и антиоксидантным эффектом, антагонист TGFβ) в дозах 1800мг/сут или 1200мг/сут замедлил снижение ЖЕЛ, увеличил выживаемость без прогресса болезни**

# Пневмокониоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при идиопатическом фиброзе легких

- **Ацетилцистеин – прекурсор глутатиона – одного из основных элементов АОЗ**
- **ПОЛ – важное звено патоненеза как ИФЛ, так и пневмокониозов**



**В двойном слепом, контролируемом исследовании, ацетилцистеин в дополнение к стандартной терапии (азатиоприн + ГКС) замедлил снижение DLco и ЖЕЛ в течение года**

# **Пневмокониоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при идиопатическом фиброзе легких**

**ГКС рекомендованы при обострении идиопатического фиброза легких**

**Для прогрессирующего массивного фиброза?**

- Монотерапия ГКС не рекомендована для поддерживающей противовоспалительной терапии при идиопатическом фиброзе легких**
- Стандартная терапия при прогрессирующем течении ИФЛ: ГКС+азатиоприн+ацетилцистеин**

# **Пневмокониоз – перспективные направления клинических исследований. Препараты, эффективные при идиопатическом фиброзе легких**

**Легочная гипертензия – закономерное следствие хронической гипоксии при ИБЛ  
Класс 3.2 ЛАГ [Nice, 2013]**

**Лечение легочной гипертензии может быть рекомендовано больным с идиопатическим фиброзом легких**

**Формулировка рекомендации обусловлена прежде всего недостатком исследований**

**Прямой эффект Гипоксии на ГМК сосудов**



**Вазо-констрикция**



**Эндотелиальная дисфункция**



**Повышение жесткости стенки  
утолщение мышечного  
слоя сосудов –  
ремоделирование**



[1.Simonneau G. et al., J Am Coll Cardiol 2013, 62:D34–D41.

2.ATS/ERS, 2011

3. Gaine. JAMA 2000; 284: 3160–81

# Как регулируется давление в ЛА?

три основных механизма:

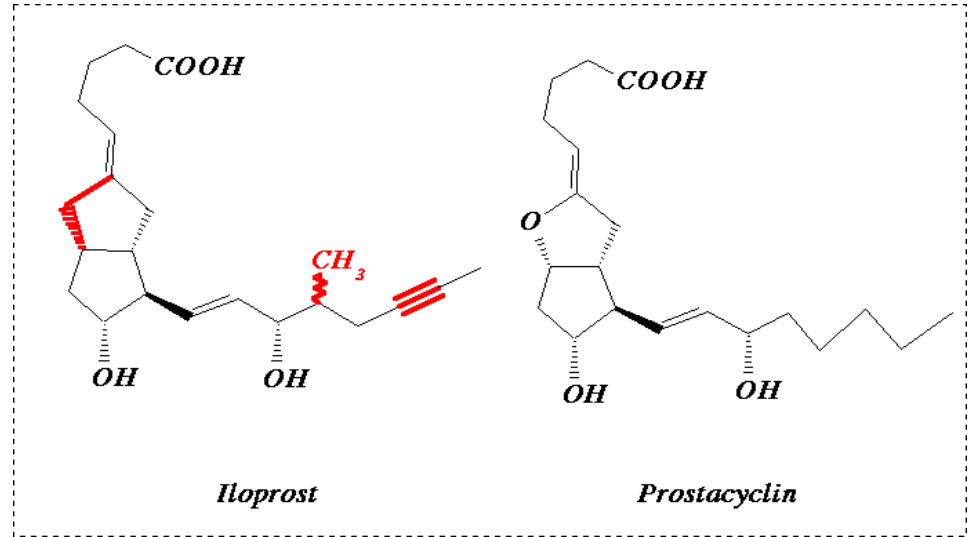


Препарат, который симулирует или блокирует эти механизмы вызывает расширение легочных сосудов, уменьшение давления крови в легочных сосудах и уменьшает выраженность симптомов ЛГ



# Илопрост (Вентавис)

**Стабильный аналог  
эндогенного  
простаглицина  
(PGI<sub>2</sub>) с  
улучшенными  
характеристиками  
(по сравнению с  
эндогенным  
простаглицином):**

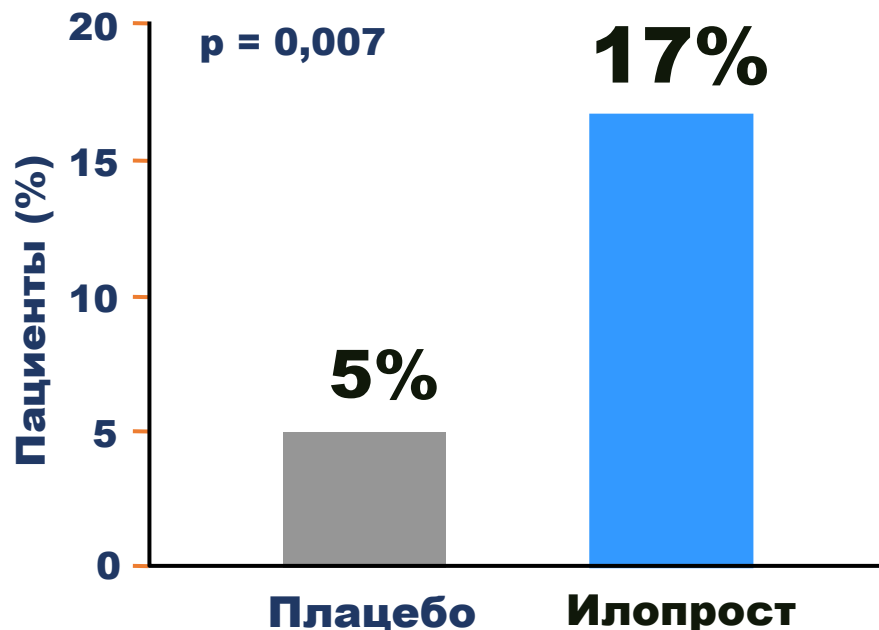


- **Время полужизни молекулы – 30 мин vs 2-3 мин для PGI<sub>2</sub>**
- **Стабилен при комнатной температуре**
- **Более выраженный вазодилатирующий эффект и в 10 раз более эффективное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению с эндогенным простаглицином**

# Илопрост



# Исследование AIR: Комбинированная первичная конечная точка



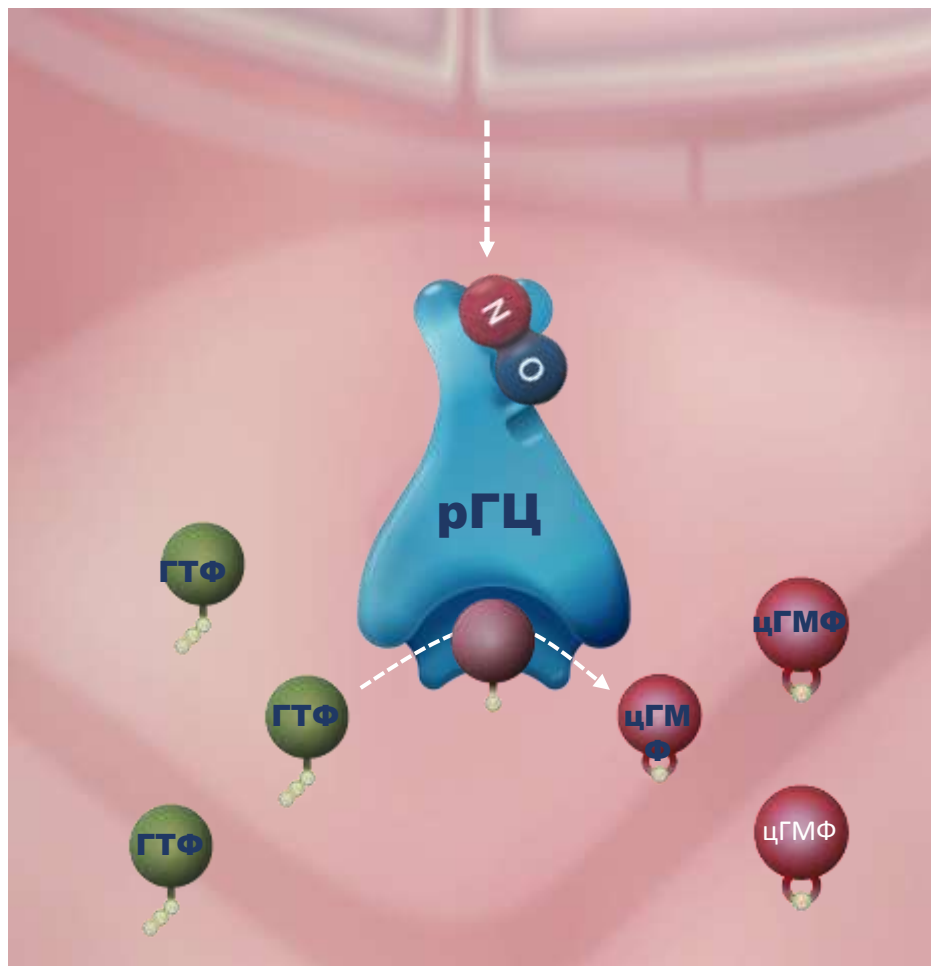
- Улучшение как минимум на один ФК по классификации NYHA
- и как минимум на 10% при проведении 6-ти минутного теста ходьбы
- и отсутствие ухудшения или смерти

## Вторичные конечные точки

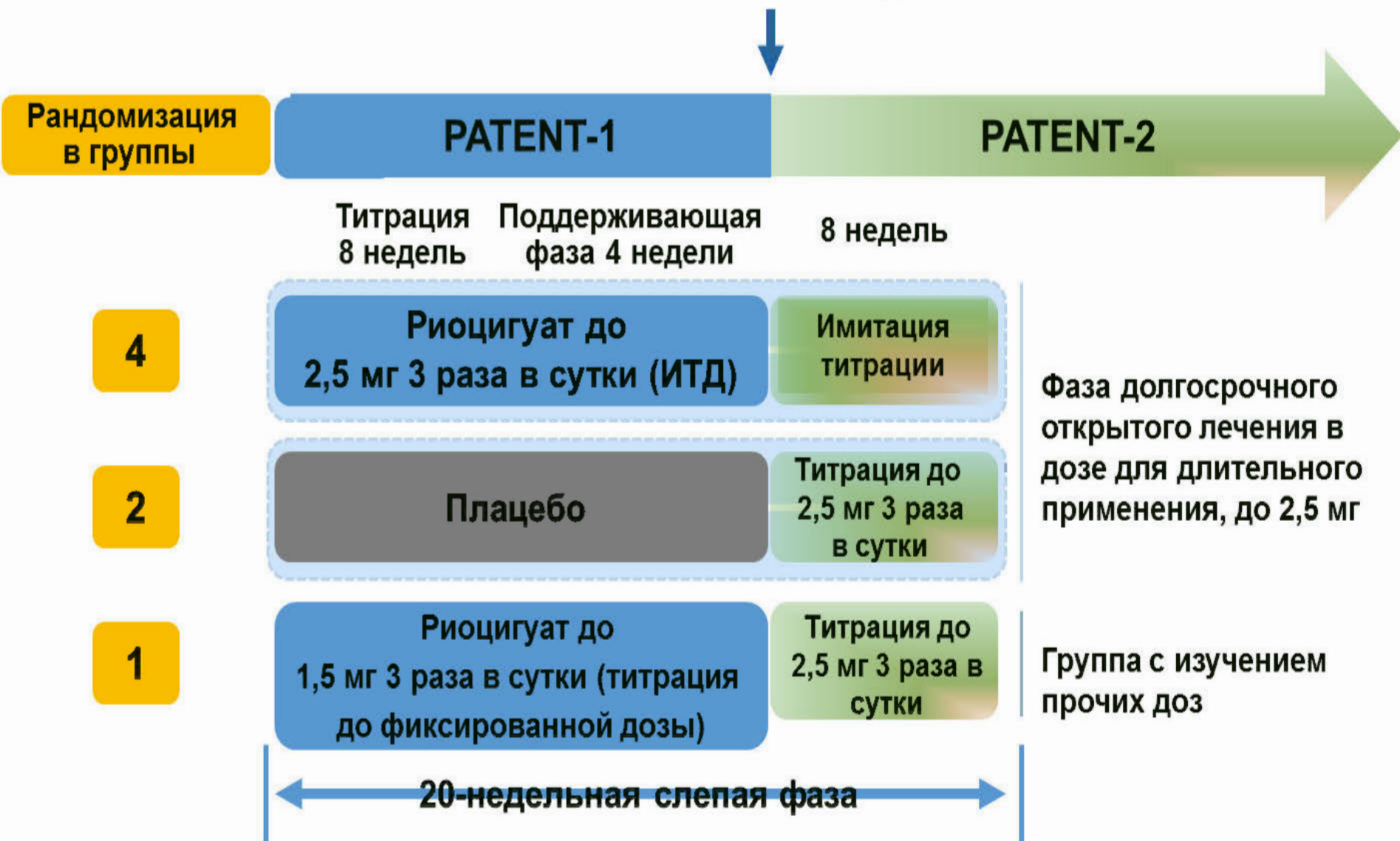
### Улучшение по параметрам

- Качество жизни (EuroQoL визуально-аналоговая шкала) (p=0.026)
- Индекс одышки по Малеру (p=0.015)
- Изменение дистанции ходьбы (p=0.004)
- ФК по классификации NYHA (p=0.03)
- Гемодинамические параметры (ЛСС, СДЛА,СИ)

# Риоцигуат (Адемпас) повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO за счет стабилизации связи NO-рГЦ



# Первичные и вторичные конечные точки к Неделе 12

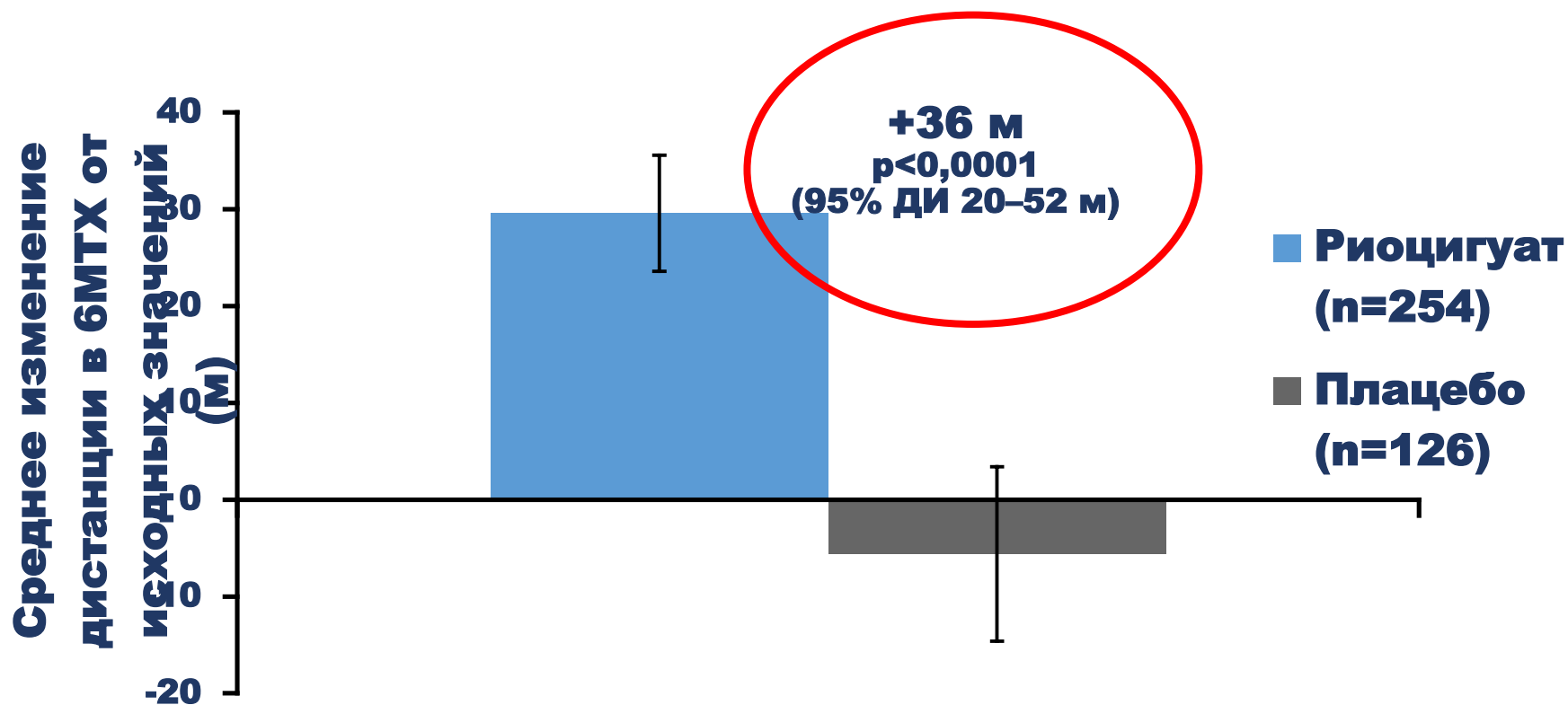


ИТД = индивидуальная титрация дозы

Ghofrani HA et al. *N Engl J Med* 2013;369:330-40

# Выраженная эффективность риоцигуата при ЛАГ

(Первичная конечная точка) Существенное удлинение дистанции тесте 6-минутной ходьбы



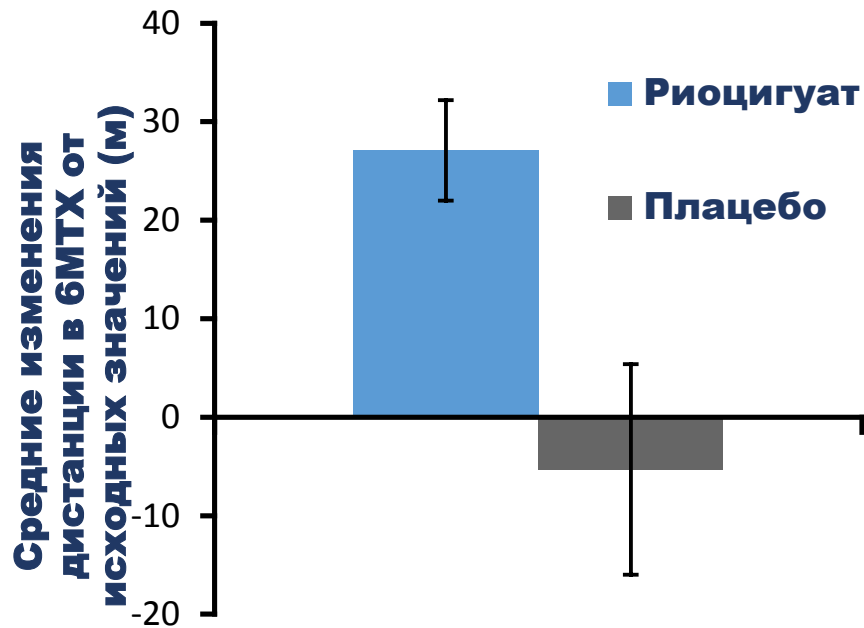
# Эффективность подтверждается данными гемодинамики, биохимическими маркерами ХСН и замедлением прогрессирования болезни, PATENT-1

<b>Параметр</b>	<b>Сравнение риоцигуата и плацебо; значение p</b>
<b>ЛСС</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ФК по ВОЗ</b>	<b>0,0033</b>
<b>Время до клинического ухудшения</b>	<b>0,0046</b>
<b>Шкала одышки Борга</b>	<b>0,0022</b>
<b>EQ-5D</b>	<b>0,0660</b>
<b>LPH</b>	<b>0,0019</b>

# Риоцигуат – идеальный компонент для комбинированной терапии

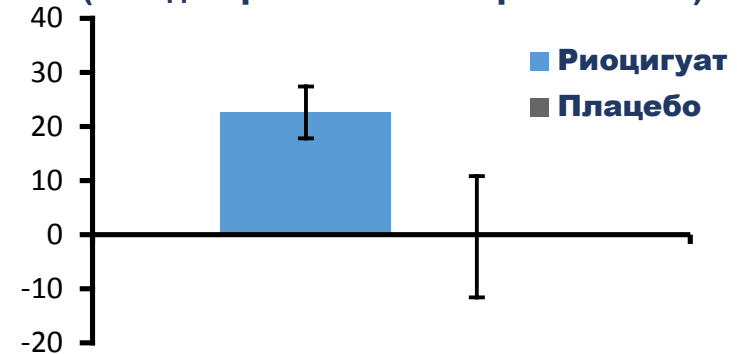
Популяция, ранее получавшая терапию  
(n=131/60)

**+34 м**  
(95%  
доверительный  
интервал: 15–56 м)



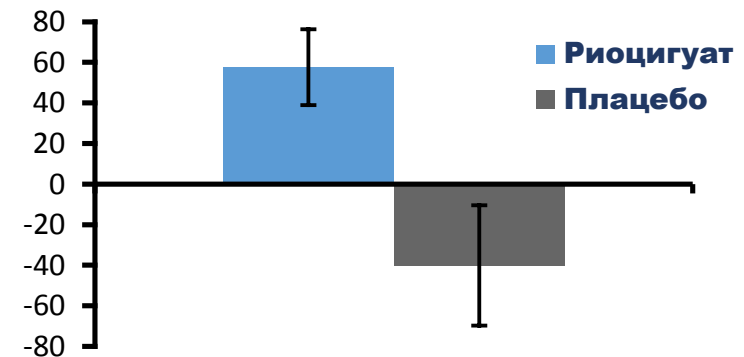
Популяция, получающая АЭР  
(n=113/54)

**+24 м**  
(95% доверительный интервал: 5–47 м)



Популяция, получающая простаноиды  
(n=20/7)

**+106 м**  
(95% доверительный интервал: 27–176 м)



<b>Устойчивый и значимый ответ на лечение риоцигуатом по всем вторичным критериям по сравнению с ЭРА при ЛАГ</b>						
	<b>PATENT-1<sup>1</sup></b>	<b>BREATHE-1<sup>2</sup></b>		<b>ARIES-1<sup>3</sup></b>		<b>ARIES-2<sup>3</sup></b>
	<b>Риоцигуат</b>	<b>Бозентан</b>		<b>Амбирзентан</b>		<b>Амбризентан</b>
	<b>2.5 мг</b>	<b>125 мг</b>	<b>250 мг</b>	<b>5 мг</b>	<b>10 мг</b>	<b>5 мг</b>
<b>Тест 6МХ</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Клиническое ухудшение</b>	✓	✓	✓	<b>NS</b>	<b>NS</b>	✓
<b>ФК ВОЗ</b>	✓	<b>NS</b>	<b>NS</b>			<b>NS</b>
<b>Одышка по Боргу</b>	✓	<b>NS</b>		✓		✓
<b>Гемодинамика</b>	✓	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>
<b>NT-proBNP</b>	✓	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>

# Устойчивый и значимый ответ на лечение риоцигуатом по всем вторичным критериям по сравнению с ингибиторами ФДЭ5 при ЛАГ

	<b>PHIRST-1<sup>1</sup></b>	<b>SUPER-1<sup>2</sup></b>	<b>PATENT-1<sup>3</sup></b>
	<b>Тадалафил</b>	<b>Силденафил</b>	<b>Риоцигуат</b>
	<b>40 мг 1 р/д</b>	<b>20 мг 3 р/д</b>	<b>2.5 мг 3 р/д</b>
<b>Тест 6МХ</b>	✓	✓	✓
<b>Клиническое ухудшение</b>	✓	NS	✓
<b>ФК ВОЗ</b>	NS	✓	✓
<b>Одышка по Боргу</b>	NS	NS	✓
<b>ЛСС</b>	✓	✓	✓
<b>NT-proBNP</b>	N/A	N/A	✓

# **Перспективные направления исследований: поиск маркеров профессиональных ИБЛ**

**В клинической практике необходимы биомаркеры:**

- Которые позволяют диагностировать болезнь на ранней стадии (маркеры диагноза)**
- Позволяют дифференцировать специфический фенотип болезни**
- Прогностически значимые в отношении характера течения болезни (благоприятное/неблагоприятное), риска определенных осложнений**
- Прогностически значимые в отношении ответа на терапию**



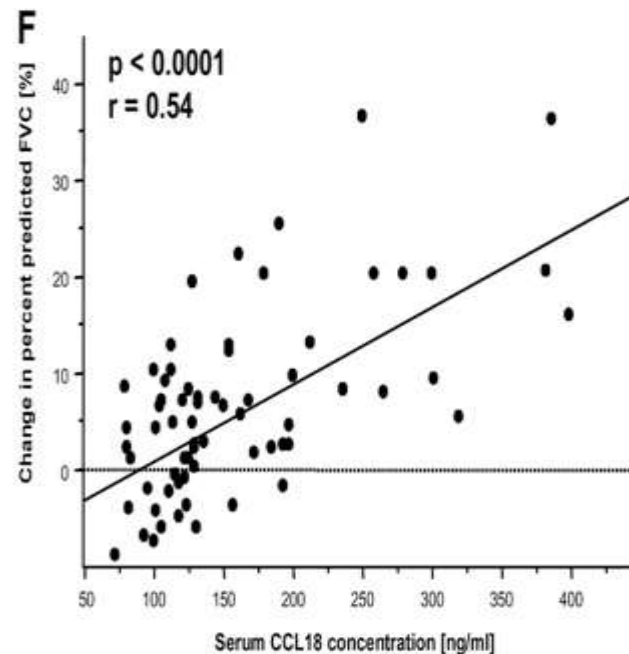
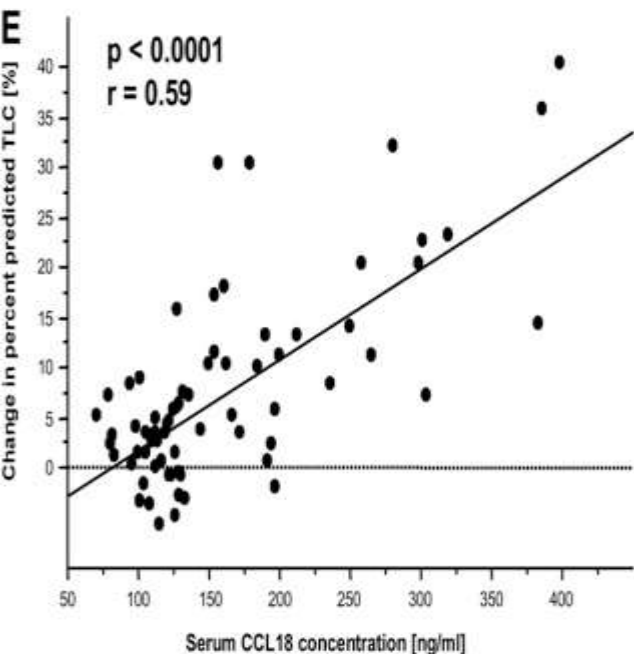
# **Перспективные направления исследований: поиск маркеров профессиональных ИБЛ**

- В исследованиях выявлено достаточно много кандидатов биомаркеров.**
- проблема валидации метода даже при высоком уровне доказательности**
- Биохимические маркеры пока не внедрены в клиническую практику**
- Ожидаемая польза определяет целесообразность продолжения исследований**



# Перспективные направления исследований: поиск маркеров профессиональных ИБЛ. Маркеры-кандидаты

При ИБЛ быстрое снижение функции легких и снижение выживаемости ассоциировано с SP-A, SP-D, KL-6, CCL18, MMP-7 [ATS/ERS 2013]

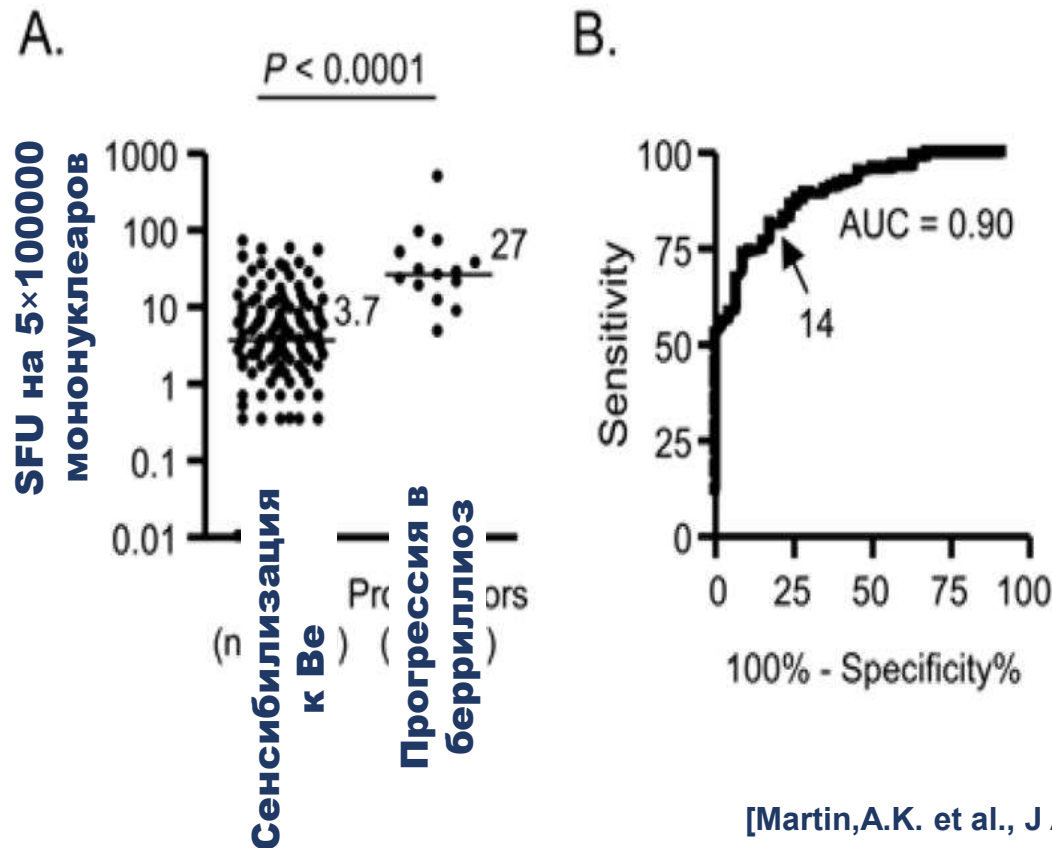


**Рис.  
Корреляция  
концентрации  
ССЛ-18 с ОЕЛ  
и ФЖЕЛ**

[Prasse A. et al., Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 717–723, 2009].

# Маркеры кандидаты при профессиональных ИБЛ

Число сенсibilизированных к Ве лимфоцитов коррелирует с вероятностью трансформации сенсibilизации к Ве в бериллиоз



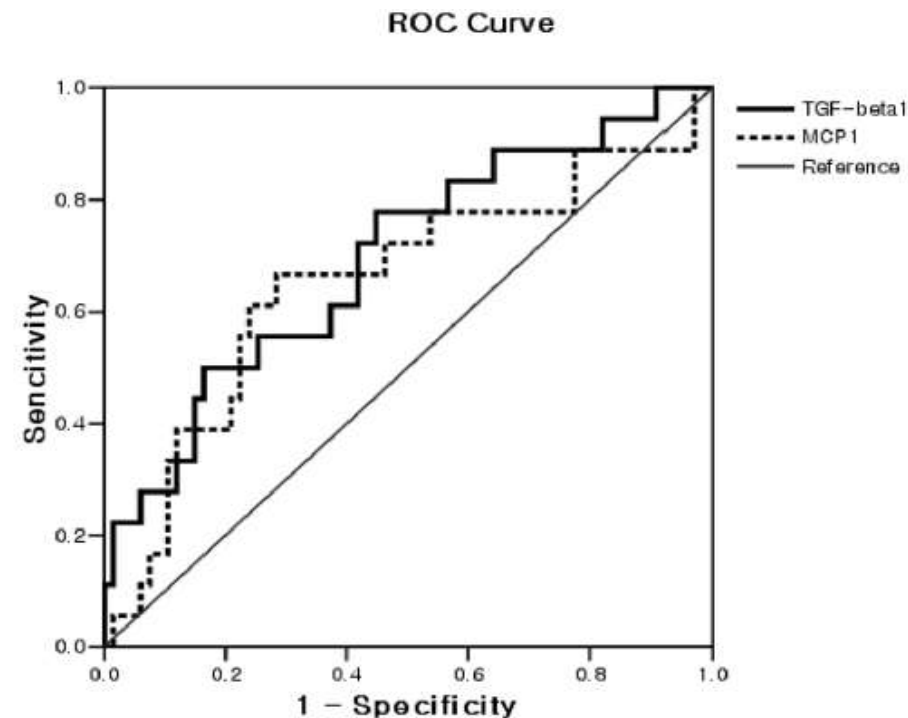
**>14 IFN- $\gamma$  SFU – при трансформации Сенсibilизации к бериллию в хронический Бериллиоз**

**Чувствительность 78%**

**Специфичность 86%**

# Маркеры кандидаты при профессиональных ИБЛ

## Маркеры прогрессирующего течения в постконтактном периоде при пневмокониозе угольщика



**Повышение TGF  $\beta$ 1 > 72 нг/мл**

**Чувствительность 61,1%**

**Специфичность 61,2%**

**Повышение MCP1**

**> 34,3 пг/мл**

**Чувствительность 66,7%**

**Специфичность 67,2%**

**Не подтверждена прогностическая значимость TNF $\alpha$  и IL8**

# Перспективные направления исследований: персонафицированная медицина при ИБЛ

Проф. ИБЛ	ОНП	Ген	Источник
<b>силикоз</b>	<b>rs1800629</b> <b>308G/A</b> <b>A – аллель риска</b>	<b>Промоутер</b> <b>гена TNF<math>\alpha</math></b>	Li Z et al., PLoS One. 2013 Oct 4;8(10):e76614
	<b>Rs763780</b> <b>7488A/G</b>	<b>IL17F</b>	Chen Y et al., Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(20):8775- 8.
	<b>rs419598</b> <b>IL-1RA +2018</b> <b>C – аллель риска</b>	<b>IL-1RA</b>	Wang YW et al., Biomed Environ Sci. 2012 Oct;25(5):517-25. Zhou Y et al., Int J Clin Exp Med. 2014 Aug 15;7(8):2204-8.
<b>асбестоз</b>	<b>+10 (T/C)</b> <b>+25 (G/C)</b>	<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	Helmig S et al., J Investig Med. 2009 Jun;57(5):655-61.
<b>антракоз</b>	<b>rs180047</b> <b>+869T/C</b> <b>CC – протективный</b> <b>генотип</b> <b>rs11466345</b> <b>GG – генотип риска</b>	<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	Qian H et al., J Biomed Res. 2010 Jul; 24(4): 270–276.

# Перспективные направления исследований: персонафицированная медицина при ИБЛ

Проф. ИБЛ	ОНП	Ген	Источник
<b>Антракоз</b>	<b>Rs3753348 GG/GC – генотипы риска</b>	<b>GITR – связанный с рецептором глюкокортикоид- индуцированный тумор- некротизирующий фактор</b>	Wu B, Ji X. // Immunol Lett. 2014. Vol. 162 (2 Pt B). P. 210-6
<b>Пневмокониоз различной этиологии</b>	<b>-1607 1G&gt;2G G1 генотип (инсерция) и гетерозиготный G2 генотип (делеция) – генотипы риска</b>	<b>MMP-1</b>	Кузьмина Л.П., Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 7. С. 29–33.
<b>Экзогенный аллергический альвеолит</b>	<b>-915A&gt;G G – протективный аллель -1296T&gt;C</b>	<b>Промоутер ТИМР-3</b>	Hill M.R. et al., Thorax 2004;59:586–590.

# Перспективные направления исследований: персонифицированная медицина при ИБЛ



Для решения проблемы внедрения научных данных в практику – выявление **наиболее неблагоприятных** генетических факторов, которые могли бы служить **основанием для рекомендаций** о рациональном трудоустройстве и разработка соответствующих **стандартов**

