

ДИФФУЗНЫЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
ПРОФЕССОРА М.М. ИЛЬКОВИЧА

СОСТАВИТЕЛЬ
А.В. ЗИНЧЕНКО



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	5
Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Глава 1. Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких (М.М. Илькович, Л.Н. Новикова)	11
Глава 2. Фиброзирующие процессы в легких известной и неизвестной природы	16
2.1. Идиопатический легочный фиброз и другие идиопатические интерстициальные пневмонии (идиопатическая фиброзирующая болезнь легких) (М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович, А.А. Сперанская, И.В. Двораковская)	16
2.2. Экзогенные аллергические альвеолиты (М.М. Илькович, Г.П. Орлова)	105
2.3. Экзогенные токсические альвеолиты (Г.П. Орлова, Н.С. Яковлева)	146
2.3.1. Медикаментозные поражения легких (Г.П. Орлова, Н.С. Яковлева, М.М. Илькович)	174
Глава 3. Гранулематозы	219
3.1. Саркоидоз органов дыхания (М.М. Илькович, О.П. Баранова, А.А. Сперанская, Т.П. Сесь)	219
3.2. Гистиоцитозы с поражением легких (М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, А.В. Зинченко, И.В. Двораковская)	297
3.2.1. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса	297
3.2.2. Болезнь Розаи—Дорфмана	313
3.2.3. Болезнь Эрлгейма—Честера	314
3.2.4. Мультицентрический ретикулогистиоцитоз	314
Глава 4. Васкулиты с поражением органов дыхания	316
4.1. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) (А.С. Захарова, Н.А. Ходорик)	316
4.2. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (А.С. Захарова, Н.А. Ходорик)	331
Глава 5. Болезни накопления	347
5.1. Легочный альвеолярный протеиноз (М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, А.А. Сперанская, Ю.М. Илькович)	347
5.2. Пневмопатия остеопластическая (М.М. Илькович, Н.А. Ходорик)	364

Глава 6. Опухолевые легочные диссеминации	369
6.1. Лимфангиолейомиоматоз легких (<i>М.М. Илькович, О.П. Баранова, Л.Н. Новикова, М.А. Васильева, Д.В. Дзадзуа, И.В. Двораковская</i>)	369
6.2. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких (<i>И.В. Двораковская</i>)	399
6.3. Эндометриоз легких (<i>И.В. Двораковская, Б.М. Ариэль</i>)	404
Глава 7. Актуальные аспекты трансплантации легких у больных с интерстициальной патологией (<i>С.Д. Горбунков, А.В. Зинченко, А.Л. Акопов</i>)	411

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИФFUЗНЫХ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова

Интенсивные научные исследования позволили накопить значительный фактический материал, касающийся проблемы диффузных паренхиматозных заболеваний легких (ДПЗЛ), включая интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). К сожалению, результирующая многочисленных публикаций, формулируемая группой ученых в совместных соглашениях (гайдлайнах) Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) (2002, 2013, 2018), изобилует алогизмами, т.е. на основе имеющихся научных фактов делаются противоречивые выводы, что исключает возможность формулировки системного представления об этой проблеме. Предлагаемая парадигма ИЗЛ в соглашениях ERS и ATS, с нашей точки зрения, больше представляет собой наукообразные спекуляции на заданную тему, чем «дорожную карту» ИЗЛ, в которой были бы отмечены исследованные и неисследованные зоны этой проблемы.

Классификации ДПЗЛ, предлагаемые в упомянутых соглашениях, далеко не всегда выдерживают критику даже с позиций формальной логики, изобилуют противоречиями. Но больше всего огорчает другое: отсутствие критического подхода к этой проблеме в части публикаций отечественных авторов. Нередко создается впечатление, что это просто перевод зарубежных статей. Обилие таких статей вносит полную неразбериху в представления практического врача об этой проблеме. Следствием создавшейся неразберихи является то, что в течение многих лет число диагностических ошибок не снижается. Более чем из 5000 больных с ДПЗЛ, которых мы наблюдали за последние 30 лет, ошибочный диагноз до госпитализации в клинику пульмонологии (а соответственно и лечение, способствующее прогрессированию болезни) был установлен у 80% больных. И этот процент снижается очень медленно!

Мы являемся свидетелями быстро меняющихся представлений о болезнях органов дыхания. Отсутствие научных и просто человеческих контактов с нашими зарубежными коллегами («железный занавес») в не столь далеком прошлом привело к тому, что мы ускоренным маршем шли в тупик со знаменем, на котором было начертано «хроническая пневмония». И чем больше проходило времени, тем дальше мы уходили в этот тупик. Восстановление контактов, взаимопроникновение научных идей привело к полному забвению так называемого учения о хронической пневмонии. Сейчас просматривается другая крайность. Знание английского языка (само по себе жизненно необходимое ученому) не может, с моей точки зрения, быть достаточным основанием для написания научной статьи по ДПЗЛ, что нередко имеет место. Для этого нужно еще что-то (полагаю, читатель об этом может догадаться без моей подсказки).

Мы уже не вспоминаем, что именно в нашей стране получила «научное подтверждение» идея о том, что саркоидоз и туберкулез — это практически одно и то же заболевание и они могут переходить друг в друга. Доминировала эта идея не только у нас, но и в так называемых странах народной демократии, но только до тех пор, пока существовал Советский Союз. Справедливости ради надо сказать, что ностальгия по тем временам до сих пор тревожит сердца старых фтизиатров и вопреки всем научным данным они склонны считать ту обветшалую идею правильной [они ведь получали положительный эффект при назначении противотуберкулезных и глюкокортикоидных (ГКС) препаратов].

При изучении любой сложной проблемы, каковой, несомненно, являются ДПЗЛ, возникает необходимость в разработке классификации. Классификация может быть разработана только на основе объективной оценки научных фактов, их анализа и синтеза. По мере накопления знаний претерпевает изменения и сама классификация.

Не лишне напомнить, что любая классификация только тогда классификация, если в ее основу положен определенный критерий. Но если в одной и той же классификации одни заболевания классифицируются по этиологии, другие — по морфологии, третьи — по частоте встречаемости и т.д., то это уже эклектика. Такую классификацию не сможет воспринять врач, обладающий, как минимум, здравым смыслом. Нередко авторы (отечественные и зарубежные), озабоченные разработкой классификаций, используют критерий «часто встречающиеся заболевания» и «редко встречающиеся заболевания». Во-первых, этот критерий абсолютно бесполезен для диагностики, и, во-вторых, он не может быть долгожителем. В начале XX века впервые был описан

«коронаротромбоз» как редкое заболевание. Полагаю, любой читатель может продолжить эту мысль самостоятельно.

Следует отметить еще один существенный недостаток большинства современных классификаций ДПЗЛ: они настолько громоздки, что уже по этому одному признаку не могут быть использованы в клинической практике. В качестве примера рассмотрим одну из современных классификаций ДПЗЛ, представленную J. H. Ryu и соавт. (2007). В этой классификации заболевания систематизированы по этиологическому критерию. Таким образом, сформированы две группы: ДПЗЛ известной и неизвестной этиологии.

Непреодолимое желание классифицировать ДПЗЛ по этиологическому признаку, несмотря на то, что в большинстве случаев их этиология неизвестна, привело к тому, что разные заболевания, отличающиеся по патогенезу, клиническому течению, морфологическим признакам, принципам лечения, например альвеолярный протеиноз легких и лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ), отнесены в одну группу (Илькович М.М., 2014).

В обсуждаемой классификации обращает на себя внимание группа ДПЗЛ известной этиологии, зависимых от фактора курения, к которым относят следующие заболевания: гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса, РБ, ассоциированный с ИЗЛ; десквамативную интерстициальную пневмонию (ДИП) и острую эозинофильную пневмонию. Нам не удалось обнаружить литературные источники, в которых были бы представлены результаты научных исследований, подтверждающие это абсолютно безосновательное утверждение. Однако для того, чтобы отвергнуть эти умозрительные заключения, нет необходимости проводить масштабные эпидемиологические и другие исследования. Для этого достаточно здравого смысла. В мире несколько миллиардов курильщиков, а лангергансоцитоз легких встречается с частотой 4–5 больных на миллион жителей, причем курильщиков среди них всего лишь около 20%, а в общей популяции курильщиков в России более 50%. Наконец, лангергансоцитоз легких может проявляться как системное заболевание, острые и подострые формы чаще развиваются в младенческом и дошкольном возрасте (много вы видели курильщиков в этом возрасте?), хронические — у юношей. Этот контингент больных либо вообще не курит, либо стаж курения у них невелик.

Сотрудники кафедры пульмонологии и научно-исследовательского института (НИИ) интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И.П. Павлова много лет занимаются проблемой ДПЗЛ,

база данных насчитывает более 5000 первичных пациентов с различными нозологическими формами. Анализ наших наблюдений пациентов с ДПЗЛ (65% гистологическая верификация) дает нам основания высказать свою точку зрения, отнюдь не претендуя на истину в последней инстанции. Полагаем, что предположительность наших умозаключений послужит стимулом для дальнейшего конструктивного обсуждения. Значительную и важную часть ДПЗЛ составляют так называемые интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). Это гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующаяся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (по типу альвеолита и/или гранулематоза) с последующим развитием фиброза.

Патологические процессы, которые отнесены в группу ИЗЛ, являются лишь частью более обширной группы различных по этиологии и патогенезу заболеваний, объединенных термином «диффузные паренхиматозные заболевания легких». Формальным признаком, позволяющим объединить в одну группу столь разнородные заболевания, является рентгенологический синдром двусторонней легочной диссеминации.

Так как этиология большинства ДПЗЛ неизвестна, а для уточнения диагноза нередко возникает необходимость в гистологической верификации, заболевания, входящие в эту группу целесообразно классифицировать по морфологическому критерию. Исходя из морфологических особенностей ДПЗЛ можно разделить на три группы: ИЗЛ, болезни накопления и диссеминации опухолевой природы.

Диффузные паренхиматозные заболевания легких

1. Интерстициальные заболевания легких.
 - 1.1. Фиброзирующие процессы в легких.
 - 1.1.1. Идиопатическая фиброзирующая болезнь легких (ИФБЛ) [идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и другие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП)].
 - 1.1.2. Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА).
 - 1.1.3. Экзогенные токсические альвеолиты (ЭТА).
 - 1.1.4. Синдром фиброзирующего пневмонита при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ).
 - 1.2. Гранулематозы.
 - 1.2.1. Саркоидоз органов дыхания (СОД).
 - 1.2.2. Диссеминированный туберкулез легких.
 - 1.2.3. Гистиоцитоз легких лангергансоклеточный.
 - 1.2.4. Пневмомикозы.
 - 1.2.5. Пневмокониозы.

- 1.3. Легочные васкулиты.
 - 1.3.1. Узелковый полиартериит с синдромом поражения легких.
 - 1.3.2. Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера).
 - 1.3.3. Эозинофильный ГПА (синдром Черджа—Стросса).
 - 1.3.4. Микроскопический полиангиит.
 - 1.3.5. Идиопатический гемосидероз легких.
 - 1.3.6. Синдром Гудпасчера.
2. Болезни накопления.
 - 2.1. Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП).
 - 2.2. Микролитиаз легких.
 - 2.3. Амилоидоз бронхолегочный.
 - 2.4. Остеопластическая пневмопатия.
3. Легочные диссеминации опухолевой природы.
 - 3.1. Лимфангиолейомиоматоз легких.
 - 3.2. Лимфогенный карциноматоз.
 - 3.3. Вторичное очаговое опухолевое поражение легких.
 - 3.4. Малоинвазивная аденокарцинома легких (бронхиоло-альвеолярный рак).
 - 3.5. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких.
 - 3.6. Эндометриоз легких.
 - 3.7. Другие.

Предлагаемая нами классификация проста для понимания, смеем надеяться — логична и открыта для совершенствования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Ч. I, II. // *Consilium medicum*. 2014. С. 4–9.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002. Vol. 165. P. 277–304.
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline // *Am. J. Respir Crit. Care Med*. 2018. Vol. 198. N. 5. P. e44–e68.
4. Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S. Diagnosis of interstitial lung diseases // *Mayo Clin. Proc*. 2007. Vol. 82 (8). P. 976–986.
5. Travis W.D., Costabe U., Hansell D.M. and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 188. P. 733–748.

ФИБРОЗИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ В ЛЕГКИХ ИЗВЕСТНОЙ И НЕИЗВЕСТНОЙ ПРИРОДЫ

2.1. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И ДРУГИЕ ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ФИБРОЗИРУЮЩАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ)

*М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович,
А.А. Сперанская, И.В. Двораковская*

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — группа заболеваний легких неизвестной природы, наиболее частым клиническим проявлением которых является прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) вследствие процессов, ведущих к формированию распространенного пневмофиброза, «сотового легкого» и др. В эту группу входит ИЛФ, соответствующий морфологическому паттерну обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). ИЛФ — наиболее часто встречающееся заболевание среди ИИП (около 40–60%). Группу других ИИП составляют ДИП, острая интерстициальная пневмония (ОсИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), РБ, ассоциированный с ИЗЛ, криптогенная организирующаяся пневмония (КОП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), а также неклассифицируемые ИИП (Авдеев С.Н., 2017; Чучалин А.Г. и др., 2016; ATS/ERS, 2002; Travis W.D. et al., 2013).

Не останавливаясь подробно на принятой в 2013 г. классификации ИИП, дополненной в 2015 и 2018 гг., отметим лишь один, но принципиальный изъян: ИИП разделены на три группы по трем разным критериям: хронические и фиброзирующие; связанные или не связанные с курением; острые и подострые.

Анализ клинических признаков, особенностей течения, рентгеноморфологических и функциональных проявлений и исходов ИИП сви-

детельствует о том, что многие их характеристики являются общими. Во всех случаях пациенты отмечают выраженные в различной степени одышку при физической нагрузке, кашель, как правило, непродуктивный, а аускультация выявляет такой феномен, как крепитация. Если проследить динамику основных паттернов, важных для диагностики ИИП: картины при КТ высокого разрешения и морфологических изменений, — возникает вполне обоснованное предположение, что мы имеем дело не с отдельными нозологическими формами, а с различными стадиями одного и того же заболевания. Итак, попытаемся обосновать сомнение в нозологической самостоятельности отдельных ИИП.

Вполне логично предположить, что ответ легочной ткани на различные внешние и/или внутренние триггеры стереотипен, а диапазон ответной реакции достаточно широк и зависит от особенностей как этиологического фактора, так и организма. Разумеется, в каждом конкретном случае имеются свои особенности течения, которые зависят как от стадии заболевания, так и от активности патологического процесса, что совершенно естественно (Илькович М.М., 2014; Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2018).

Представляется, что речь идет именно об особенностях, а отнюдь не о принципиальных различиях, которые позволяли бы выделять отдельные нозологические формы. Если бы это было так, то чем объяснить возможность трансформации ОсИП, ДИП, НСИП и других интерстициальных пневмоний с течением времени в ОИП? Этот факт подтвержден не только нами (Илькович М.М. и др., 2013; Илькович М.М. и др., 2016; Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2018; Novikova L. et al., 2017), но и многочисленными публикациями других авторов (Galvin J.R. et al., 2010; Neurohr C., Behr J., 2002; Nicholson A.G., 2002; Tazelaar H.D. et al., 2011).

Так, ИЛФ определяют, как хроническое прогрессирующее заболевание легких неизвестной природы, встречающееся преимущественно у лиц старшего возраста, по своим рентгеноморфологическим признакам соответствующее паттерну ОИП (Чучалин А.Г. и др., 2016; Travis W.D. et al., 2013; Raghu G. et al., 2015).

Составители федеральных клинических рекомендаций неоднократно упоминают о наличии в легких больных ИЛФ признаков хронического воспаления, а при обострении — признаков, характерных для ОсИП (диффузное альвеолярное повреждение). И с этим нельзя не согласиться. В то же время доказано, что при клеточном варианте НСИП признаки воспаления преобладают и уменьшаются по мере трансформации в смешанный, а тем более в фибротический вариант.

Различия в процентном соотношении лимфоцитов в лаважной жидкости больных НСИП и ОИП свидетельствуют только о степени активности процесса, но не о разных нозологических формах. Косвенно эту мысль подтверждает и то, что цитологический профиль лаважной жидкости фибротического варианта НСИП не отличается от такового при ОИП. Распространенные фиброзные изменения в исходе НСИП не имеют патогномоничных морфологических и КТ-признаков, которые бы кардинально отличались от картины ОИП. Да, при ОИП, как правило, наблюдается «сотовое легкое», при НСИП оно встречается реже. Однако такие характеристики, как «чаще—реже», «больше—меньше», не могут рассматриваться в качестве критериев, отличающих одну нозологическую форму от другой. Скорее это может свидетельствовать о разных стадиях одной и той же болезни.

Публикации целого ряда авторов свидетельствуют о том, что НСИП по мере прогрессирования может превращаться в ОИП. В частности, С. Vancheri и соавт. (2010) высказали предположение, что ОИП и НСИП — это разные стадии одного заболевания и нет ни одного доказательства, которое бы исключало это предположение. В публикации R.M. Strieter (2005) НСИП и ОИП также рассматриваются как стадии одного заболевания.

Отмечено, что ДИП при определенных условиях со временем может перейти в ОИП с формированием «сотового легкого» и других КТ-признаков этого заболевания (Tazelaar H.D. et al., 2011). Наши наблюдения также подтверждают тот факт, что ДИП — не изолированная нозологическая форма, а вариант острого начала ИЛФ.

Не является экзотикой переход в ОИП и других ИИП: в частности, острая ИП в случаях ошибочной диагностики, неправильного или неадекватного лечения может приобретать хроническое течение и заканчиваться (в тех случаях, когда удастся избежать летального исхода) развитием фиброзирующего процесса в легких и формированием «сот». Из этого ряда выбивается лишь КОП, которую по ее клиническим, рентгенологическим, морфологическим признакам и прогнозу вообще очень трудно отнести к интерстициальным пневмониям, более того, есть все основания исключить КОП из этого ряда.

Попытаемся оценить диагностическую информативность одного из важных (с точки зрения имидж-диагностов) КТ-признаков ИИП — так называемого симптома «матового стекла». У больных ДИП «матовое стекло» выявляется в 100% случаев, у больных НСИП — в 80%. Для больных ИЛФ наличие КТ-признака «матового стекла» нетипично, однако в Федеральных клинических рекомендациях 2016 г. отмечается,

что при обострении ИЛФ на КТ появляются «...новые билатеральные изменения по типу „матового стекла“» (Чучалин А.Г. и др., 2016).

Может ли такой признак использоваться в качестве специфического, чем нередко злоупотребляют специалисты по КТ, для дифференциации НСИП и ОИП? Полагаем, что КТ-признак «матового стекла», сущность которого еще до конца не расшифрована, скорее характеризует особенности фиброзирующего процесса в легких, нежели свидетельствует в пользу какой-либо нозологической формы.

Лимфоцитарная ИП встречается редко. Известно, что ЛИП характеризуют лимфоцитоз лаважной жидкости, в биопсийном материале — преобладание лимфоцитов, плазматических клеток, серозной жидкости. Представляется крайне сомнительной необходимость выделения отдельной нозологической формы ЛИП на основе выявления инфильтрации интерстициальной ткани лимфоцитами. Сходные находки могут быть обнаружены при целом ряде других заболеваний, не имеющих прямого отношения к ЛИП: синдроме иммунодефицита, при вирусных заболеваниях, при ЭАА, первичном билиарном циррозе, В-клеточной лимфоме и др. Например, у трех наших пациентов из 16, у которых предполагалась ЛИП, при иммуногистохимическом исследовании была выявлена выраженная экспрессия CD20 на мембранах лимфоцитарных клеток и установлен диагноз В-клеточной лимфомы (Двораковская И.В. и др., 2010).

Следует также отметить, что по мере прогрессирования и хронизации ЛИП клеточный пейзаж как лаважной жидкости, так и легочной ткани меняется в сторону преобладания нейтрофилов, развивается интерстициальный фиброз. Опыт показывает, что под морфологическим диагнозом ЛИП могут скрываться не только экзогенные фиброзирующие альвеолиты, В-клеточная лимфома, но и острое (подострое) течение ИЛФ. Эта же мысль подтверждена и в Международном соглашении ATS/European Respiratory Society: ЛИП в процессе наблюдения способна трансформироваться в НСИП, а НСИП, как мы уже знаем, может приобретать с течением времени черты ОИП (Travis W.D. et al., 2013).

Столь же несостоятельным представляется и выделение острой ИП в отдельную нозологическую форму по следующей причине: ОсИП при прогрессировании с течением времени может приобретать паттерн НСИП с исходом в «сотовое легкое» (ОИП) (Travis W.D. et al., 2013). Наконец, подтверждена идентичность морфологической картины обострения ОИП и ОсИП.

Паттерн ОИП, выявляемый при КТ высокого разрешения, гистоморфологическом исследовании, зависит, несомненно, от стадии забо-

левания, активности процесса (обострение, ремиссия), но, что не менее важно, может соответствовать целому ряду других заболеваний в далеко зашедшей стадии, не относящихся к ИИП: ЭАА — гиперсенситивному пневмониту, синдрому поражения легких при ДБСТ, лекарственным, профессиональным поражениям легких. Это лишний раз подтверждает мысль о том, что изменения в легких не патогномоничны для отдельных нозологических форм, а являются стереотипной реакцией легочной ткани в ответ на внешние или внутренние повреждающие факторы (Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2018).

В связи с этим нам представляется, что при выявлении ИИП врач в первую очередь должен дать ответ на сугубо практические вопросы, от решения которых зависит прогноз для жизни пациента. Он должен определить остроту и активность патологического процесса, скорость прогрессирования болезни, стадию заболевания на основании данных КТ высокого разрешения, а при необходимости — на основе гистоморфологического исследования биопсийного материала, комплексного исследования функций внешнего дыхания ФВД, гемодинамики малого круга кровообращения.

И, наконец, настало время назвать еще один общепринятый аргумент, который также упомянут в Соглашении ATS/European Respiratory Society (Travis W.D. et al., 2013) и ни у кого не вызывает сомнения: значительное число пациентов с ИИП трудно классифицировать по нозологическим формам из-за смешанного паттерна (mixed pattern) повреждения легких — различные морфологические паттерны могут наблюдаться в одном биопсийном материале (в частности, ОИП в одной доле, НСИП — в другой в 25–27% случаев) (Galvin J.R. et al., 2010).

Проведенный нами анализ биопсийного материала 96 больных ИИП показал, что у 23 из них в разных сегментах (долях) одного легкого выявляются морфологические признаки 2–3 ИИП. О сосуществовании морфологических паттернов различных ИИП в одной доле легкого свидетельствуют и другие авторы (Flaherty K.R. et al., 2001; Travis W.D. et al., 2013; Raghu G. et al., 2015). Утверждение о возможном наличии в одной доле легкого или в одном легком 2–3 редких заболеваний вряд ли смогут объяснить даже сами авторы этого Соглашения, так как оно относится, по нашему мнению, скорее к разряду фантастики.

Здравый смысл, а также логика развития патологического процесса свидетельствуют о том, что мы имеем дело с одной нозологической формой. Рассмотрение группы ИИП как одной нозологической формы позволит внести конкретику в решение таких важнейших для прогноза вопросов, как определение места системных ГКС (СКС)

и антифибротических препаратов в лечении ИИП. Подчеркиваем: не ИЛФ, а ИИП.

СКС используются в медицинской практике более 70 лет. В течение длительного времени именно эти лекарственные препараты назначали при ИИП в качестве базисных. В последние 10–15 лет ситуация изменилась: в течении фиброзирующего процесса легких доминирование стадии альвеолита сменилось преобладанием стадии формирования интерстициального фиброза. Именно это стало причиной замены термина «идиопатический фиброзирующий альвеолит» на «идиопатический легочный фиброз». Изменился и возрастной состав больных ИЛФ в сторону преобладания пожилого и старческого. Вполне естественно, что изменилась и концепция лечения: СКС потеряли доминирующую роль в лечении ИЛФ и это место заняли антифибротические препараты. В этом предложении акценты расставлены адекватно. Однако в некоторых публикациях мысль о назначении СКС больным ИЛФ вызывает полное и резкое отрицание, что несовместимо с адекватным пониманием патогенеза болезни. Если исключить СКС из арсенала препаратов, используемых при ИЛФ, пациенты с обострением ИЛФ будут обречены на летальный исход.

Общепринято, что эпителиальное повреждение, стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста (TGF- β), FGF, фактора роста тромбоцитов (PDGF), пролиферация/дифференциация фибробластов в миофибробласты, т.е. так называемое aberrantное заживление раны, resultируют в итоге в фиброз легочной ткани с морфологическими характеристиками ОИП. Такое представление о патогенезе ИЛФ и стало основанием для категорического отказа от СКС.

Но почему патоморфологи, описывая ОИП, указывают (кроме всего прочего) на наличие в легочной ткани признаков хронического воспаления, а при обострении — признаков, характерных для острого воспаления? То есть патоморфологи не отрицают наличия в легочной ткани больных ИЛФ признаков воспаления, выраженного в различной степени, что зависит от активности патологического процесса. В таком случае чем объяснить полный отказ некоторых авторов от применения СКС при этом заболевании в последние годы? К счастью, от них отказываются не все. Мы глубоко убеждены в том, что оба крайних мнения ошибочны. В подтверждение приведем еще один довод.

Известно, что обострение ИЛФ (ОсИП) характеризуется усилением одышки и гипоксемии, ухудшением показателей ФВД, данных КТ высокого разрешения и сатурации, появлением или усилением признаков сердечной недостаточности и др. Зададимся вопросом: что

обуславливает возникновение перечисленных и многих других симптомов, признаков, характеризующих обострение? Неужели это (исходя из современного представления о патогенезе ИЛФ) пролиферация фибробластов, дифференциация фибробластов в миофибробласты, гиперсинтез коллагена, aberrантное заживление раны? Или все же в основе обострения лежит такой облигатный процесс, как воспаление?

Вопрос риторический и ответ на него предопределен: обострение — это воспаление. Проблема в другом: в степени выраженности, активности воспаления. Именно активность воспаления должна быть принципиальным критерием, от которого зависит «быть или не быть» СКС при ИЛФ. Полагаем, что действия врача, назначающего СКС каждому пациенту при наличии ИЛФ, являются столь же деструктивными, как и действия врача, категорически отказывающего больным с обострением ИЛФ в этом лечении.

Рассмотрим еще один широко обсуждаемый в последнее время аспект — раннюю диагностику ИЛФ. Нам представляется, что при современном понимании ИЛФ это обсуждение абсолютно беспредметно. Говорить о ранней диагностике ИЛФ — скорее дань общепринятому стереотипу, нежели реальная необходимость. Во всех согласительных документах (международных и отечественных) диагноз ИЛФ может быть поставлен только при наличии картины «сотового легкого», бронхо- и бронхиолоэктазов, распространенных ретикулярных изменений. Необязательный признак: «матовое стекло» (нечасто). Локализация упомянутых изменений — субплевральные и базальные отделы легких. Как следует из представленных данных, «сотовое легкое» является основным КТ-признаком ИЛФ. Его отсутствие исключает диагноз ИЛФ (ОИП). После констатации этого общепринятого факта как-то даже неловко задавать вопрос: о какой ранней диагностике можно рассуждать при наличии «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов и других КТ-признаков, без которых нет диагноза ИЛФ (Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2018).

С другой стороны, трудно представить, как и с чего начинается ИЛФ. Может быть, с прояснения этого аспекта можно будет начинать рассуждения о ранней диагностике? Каким образом можно рано поставить диагноз ИЛФ, если, говоря упрощенно, без КТ-признака «сотового легкого» нет диагноза ИЛФ? За рамками этих рассуждений мы оставляем многочисленные спекуляции отечественных и зарубежных авторов о так называемых «вероятном» ОИП, «возможном» ОИП и др. При современной парадигме представлений об ИЛФ мы обречены на позднюю диагностику. Перспективы ранней диагностики ИЛФ начи-

нают приобретать четкие очертания только в случае принятия объединительной концепции ИИП.

Несколько общих умозаключений о перспективах лечения. Может ли быть эффективной терапия пациента с ИЛФ, если критериями диагностики являются распространенный пневмофиброз, «сотовое легкое», тракционные бронхоэктазы? Даже при помощи антифибротических препаратов такое лечение — сугубо паллиативное, оно может лишь затормозить прогрессирование фиброзирующего процесса и тем самым продлить жизнь на ограниченный срок.

Мы уже упоминали о разногласиях по поводу использования СКС при ИЛФ: от бесконтрольного назначения СКС всем пациентам с ИЛФ (что, конечно, неправильно) до полного отказа от СКС (что тоже неправильно). Но сейчас вряд ли еще остались скептики, сомневающиеся в том, что обострение при ИЛФ — это воспаление. Приходит понимание того, что обострение — не активация пролиферации фибробластов, не гиперсинтез коллагена (хотя все это, несомненно, имеет место), а, как правило, небактериальное воспаление в общебиологическом понимании, которое и ведет к прогрессированию развернувшихся в легочной ткани патологических процессов. Отсюда следует простой вывод: наличие ИЛФ — показание для применения антифибротических препаратов, а целесообразность назначения СКС и их дозы зависят от наличия и степени активности патологического процесса. Стабильное течение практически исключает необходимость приема СКС на фоне антифибротических препаратов. Появление признаков активности заболевания, а тем более установление факта обострения, наличие аутоиммунного, аллергического компонентов, несомненно, являются показаниями для назначения СКС.

Однако давайте попытаемся принять точку зрения противников СКС. В случае обострения ситуация может быть доведена до абсурда, так как возможны только два варианта. Первый — не делать ничего, если не знаешь, что делать. Пациентам этот вариант вряд ли прибавит надежды на купирование обострения. Второй вариант, гипотетический, — увеличить дозу антифибротических препаратов. Научных данных, обосновывающих такой подход, у нас нет, и, скорее всего, такой путь может привести лишь к одному — увеличению числа нежелательных явлений.

С нашей точки зрения, абсурдность отказа от СКС при обострении ИЛФ очевидна. Об этом свидетельствуют сама логика развития патологического процесса, механизмы действия ГКС, антифибротических препаратов и многолетний клинический опыт. Огорчает и то, что

в последние 2–3 года врачи так называемых центров диагностики и лечения ИЛФ (которые в нашей стране растут как грибы после дождя) восприняли как аксиому, что в лечении ИЛФ показаны только антифибротические препараты.

И последнее. Понятие ИЛФ, как мы уже упоминали, вряд ли можно считать клиническим понятием. Термин «фиброз» обычно не означает болезнь. Строго говоря, это рубец, разрастание волокнистой соединительной ткани, происходящее, как отмечается в энциклопедическом словаре, например, в исходе воспаления.

Однако, в соответствии с Международным соглашением (2013, 2015, 2018), ИЛФ — клиническое понятие. А на каком основании? Фиброз — понятие сугубо морфологическое. А понятием ОИП, которое больше тяготеет к клинике, оперируют рентгенологи и морфологи. Но разве не логичнее было бы термин ИЛФ считать морфологическим понятием, а ОИП — клиническим?

Нам представляется, что значительная часть упомянутых противоречий могла бы быть разрешена при использовании объединительного термина «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких», который открыл бы широкий простор для решения вопросов ранней диагностики, оценки активности патологического процесса и разработки показаний и противопоказаний для назначения целого спектра противовоспалительных и/или антифибротических препаратов.

Не претендуя на истину в последней инстанции, мы сочли возможным сформулировать выводы, конструктивная критика которых будет способствовать прояснению различных аспектов этой сложной проблемы.

Итак, нам представляется, что нет достаточных оснований для выделения многочисленных самостоятельных нозологических форм ИИП. Полагаем, что есть все основания объединить практически все ИИП понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких».

ИФБЛ имеет свое начало и свой исход, свои характерные клинические проявления и морфологические изменения, которые зависят от особенностей течения (острое, подострое, хроническое) и не могут быть одинаковыми в начале болезни и в ее исходе.

Объединение всех ИИП (кроме неклассифицируемых интерстициальных пневмоний и КОП, нуждающихся в дальнейшем изучении) понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» позволит отказаться от туманных (и пока беспредметных) рассуждений о так называемой ранней диагностике ИЛФ, определить критерии активности заболевания и сформулировать четкие показания для

назначения СКС и новых антифибротических препаратов в лечении ИИП.

ИЛФ представляет собой своеобразный патологический процесс в легких неясной природы, характеризующийся нарастающей ДН вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления и прогрессирующего интерстициального фиброза с формированием тракционных бронхоэктазов, «сотового легкого» и др.

В последние годы накоплен значительный клинический и научный материал благодаря широкому использованию самых современных методов исследования: высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), иммуногистохимическим исследованиям, молекулярной диагностике и др. Однако складывается впечатление, что этот богатый фактический материал пока не получил глубокого системного анализа и адекватной оценки. Несмотря на «соглашения» (консенсусы), разработанные группами специалистов ERS, ATS, Японского респираторного общества и Латино-Американской торакальной ассоциации на основе многочисленных публикаций последних лет, проблема остается открытой для дискуссий, так как сохраняются противоречия в представлениях об этом заболевании.

Для того чтобы понять причины существующих противоречий, представляется целесообразным вспомнить основные этапы изучения проблемы в историческом аспекте. Прошло более 150 лет от первого описания этого заболевания. В 1868 г. Flint впервые описал так называемый хронический пневмонит — заболевание с прогрессирующей ДН, формированием пальцев Гиппократата. L. Hamman и A. Rich (1933, 1935 и 1944) описали «острый диффузный интерстициальный фиброз легких» у четырех пациентов с прогрессирующей ДН, приведшей к летальному исходу в течение 4–6 мес.

Термин «фиброзирующий альвеолит» впервые был предложен в 1964 г. J. Scadding. Понятие «альвеолит» характеризовало, во-первых, место поражения; во-вторых, это в широком понимании воспаление (естественно, не бактериальное), в котором участвуют соответствующие клетки-эффекторы и которое приводит к клеточной и тканевой дезорганизации. Определение «фиброзирующий» отражало основу патологического процесса, подчеркивало динамику этого заболевания и его исход. Определение «идиопатический» вычленяет этот патологический процесс из целой группы фиброзирующих процессов известной природы, вызванных, как правило, экзогенными аллергическими, токсическими или токсико-аллергическими агентами (Scadding J.G., 1964).

В последнее десятилетие в зарубежной литературе широко используется термин «идиопатический легочный фиброз», который вряд ли можно считать удачным. Дословно этот термин говорит о том, что в легочной ткани имеется фиброз, развившийся по неизвестной причине. В то же время понятие «фиброз» — это не нозологическая форма.

В 1965 г. А. Liebow и соавт. описали ДИП, а в 1968 г. А. Liebow и D. Smith выделили пять морфологических вариантов так называемой интерстициальной пневмонии:

- ОИП;
- ДИП;
- ЛИП;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония;
- облитерирующий бронхиолит (ОБ) с интерстициальной пневмонией.

В «Статистической классификации болезней, травм и причин смерти» (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 1992) понятием «пневмония» обозначаются патологические процессы в легких инфекционного происхождения [т.е. вызванные бактериями и/или вирусами]. В раздел «Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань» (J80–J84) включены заболевания, природа которых, как правило, неизвестна. Из этой рубрики исключены заболевания, вызываемые бактериями, вирусами, в том числе вирусом иммунодефицита человека, простейшими, паразитами и грибами. В этой рубрике отсутствуют системные поражения соединительной ткани, а также поражения легких, вызванные известными внешними агентами, включая лекарственные препараты, бытовые или профессиональные химиотоксические вещества. Отсутствие в этом разделе термина «пневмония» представляется вполне логичным и оправданным. Тем не менее термин «пневмония» из классификации А. Liebow (1968) перекочевывает во все последующие классификации, которые в той или иной мере уточняют, видоизменяют классификацию А. Liebow.

А теперь некоторые комментарии к самой классификации интерстициальных пневмоний А. Liebow. Еще в 1967 г. J. Scadding и K. Hinson считали, что ДИП является не отдельной нозологической формой, а только вариантом (десквамативным) ИИП. Гигантоклеточная интерстициальная пневмония была зарегистрирована лишь в единичных случаях, и, как оказалось впоследствии, эти больные имели контакт с солями тяжелых металлов (гиперчувствительность к кобальту). Это

послужило основанием для исключения в последующем гигантоклеточной интерстициальной пневмонии из группы ИИП.

Целесообразность включения в эту группу РБ, ассоциированного с интерстициальной пневмонией, вызывает определенные сомнения. Как показывает опыт многолетнего наблюдения 786 больных с различными формами ИИП (а всего больных с ДПЗЛ более 5000), если в клинической картине доминируют признаки РБ, это, как правило, заболевание, вызванное экзогенными факторами (вдыхание агрессивных токсических газов, паров, дымов; у детей наиболее частая причина — вирусная инфекция). Соответственно такая патология легких не может относиться к идиопатической. Таким образом, нет достаточных оснований для выделения нозологической формы РБ, ассоциированного с интерстициальной пневмонией. И последнее возражение: если это РБ, то почему он входит в классификацию интерстициальных пневмоний? Только потому, что он с ней «ассоциирован»?

В настоящее время вряд ли можно считать объективно обоснованным выделение и ЛИП. Есть все основания полагать, что преобладание в исследуемом материале (лаважная жидкость, легочная ткань) лимфоцитов, плазматических клеток, серозной жидкости говорит, скорее, об активности (остроте) ИИП, нежели о какой-то особой нозологической форме. Нередко под маской так называемой ЛИП может скрываться лимфома (Двораковская И.В. и др., 2010). Наконец, доказано, что по мере прогрессирования фиброзирующего процесса в легких клеточный пейзаж как лаважной жидкости, так и легочной ткани меняется в сторону преобладания нейтрофилов.

Рабочими группами ведущих специалистов ERS, ATS, Японского респираторного общества и Латино-Американской торакальной ассоциации было разработано Международное соглашение по ИИП (ATS/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, 2002), которое подверглось коррекции в 2013, 2015 и 2018 гг. В классификации, предложенной консенсусом 2013 г., девять ИИП систематизированы в три группы.

1. Большие ИИП:

- идиопатический легочный фиброз (ИЛФ);
- ДИП;
- НСИП;
- ОсИП;
- РБ-ИЗЛ;
- КОП.

2. Редкие ИИП:

- идиопатическая лимфоцитарная пневмония;
- идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз.

3. Неклассифицируемые ИИП.

Авторы этого соглашения пришли к заключению, что с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) следует отождествлять только один гистопатологический паттерн — ОИП. Однако известно, что у одного и того же больного ИЛФ в биоптатах, полученных из разных участков легкого, как мы уже отмечали, обнаруживают различные гистологические паттерны. Этот факт подтверждается как собственными результатами (см. «Патологическая анатомия»), так и исследованиями других авторов (Monaghan H. et al., 2004). В связи с этим также нет оснований считать НСИП самостоятельным заболеванием, тем более что НСИП по своим клиническим, рентгенологическим и функциональным проявлениям принципиально не отличается от ОИП и, по мере прогрессирования, может трансформироваться в ИЛФ (ОИП) (Maher T.M. et al., 2007).

Авторы считают, что выделение острой ИП (ОсИП) в самостоятельную нозологическую форму тоже необоснованно. Известно, что хроническое течение ИЛФ может проявляться обострениями. Гистологическое исследование ткани легкого в этих ситуациях выявляет диффузное альвеолярное повреждение, т.е. картину ОсИП, иногда в сочетании с десквамацией альвеолоцитов в просвет альвеол и клеточной инфильтрацией (ДИП). Сопоставление наших и международных представлений на проблему ИИП сформулировано в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Представление об идиопатической интерстициальной пневмонии

ATS/ERS классификация ИИП (2013, 2015, 2018)	М.М. Илькович, Л.Н. Новикова (2016, 2018)
ИЛФ	ИФБЛ Течение острое, подострое, хроническое, рецидивирующее
Острая интерстициальная пневмония (ОсИП)	
ДИП	
Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)	
РБ-ИЗЛ	
Идиопатическая лимфоцитарная пневмония	
Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз	
КОП	Необходимо дальнейшее изучение и уточнение их места в группе фиброзирующих процессов в легких
Неклассифицируемые ИИП	

Нет достаточных оснований для включения в эту классификацию понятия РБ, ассоциированного с ИЗЛ и КОП. РБ, как правило, известной этиологии, это, во-первых, а во-вторых, почему он вдруг вклинился в классификацию ИИП? Даже простая перестановка составляющих этого словосочетания — РБ, ассоциированный с ИЗЛ, спасла бы положение с точки зрения формальной логики. Известно, что КОП может развиваться вследствие бактериальных, вирусных, грибковых инфекций или как реакция на лекарственные препараты, токсические вещества, при «коллагеновых сосудистых заболеваниях» и др. «Организирующая пневмония» нередко формируется при бактериальных пневмониях на фоне хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктазов, муковисцидоза, аспирации (Colby V., 2000). Вполне логично предположить, что если КОП развилась вследствие перечисленных выше известных причин, то нет оснований относить это заболевание к идиопатическим. Наконец, КОП по своим морфологическим да и рентгенологическим признакам вряд ли можно отнести к группе интерстициальных пневмоний.

При разработке классификации необходимо учитывать патогенетические механизмы, клинические, рентгенологические проявления и особенности течения болезни, а не одну только гистологическую картину, которая при фиброзирующих альвеолитах отражает стереотипную реакцию легочной ткани.

В последние годы все больше последователей находит концепция фенотипирования ИЛФ. Отмечено, что ответ на терапию может варьировать, а течение заболевания может быть различным: от стабилизации до быстрого неуклонного прогрессирования с неблагоприятным исходом. В связи с этим некоторые исследователи рекомендуют выделять фенотипы: быстро прогрессирующий, медленно прогрессирующий, ИЛФ с частыми обострениями, ИЛФ с легочной гипертензией (ЛГ), а также ИЛФ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ИЛФ с эмфиземой.

Анализ наших 786 наблюдений пациентов с ИЛФ (во многих случаях диагноз подтвержден гистологически) дает нам основания высказать свою точку зрения, отнюдь не претендуя на истину в последней инстанции. На основании данных литературы и собственного опыта ИЛФ можно представить, как своеобразный патологический процесс в легких, развивающийся в ответ на неизвестный причинный агент, который вызывает стереотипную реакцию в легочной ткани: от интерстициального и альвеолярного отека через стадию альвеолита (протекающего все менее заметно в последние годы) к интерстициаль-

ному фиброзу и формированию так называемого «сотового легкого». В части случаев стадии интерстициального отека и альвеолита выражены минимально, а доминируют признаки интерстициального фиброза. Эта упрощенная схема развития фиброзирующего патологического процесса в паренхиме легких представляет собой тот гипотетический путь, по которому развивается болезнь.

В зависимости от остроты патологического процесса и его стадии в клеточном пейзаже паренхимы легких могут преобладать альвеолярные макрофаги, десквамированные альвеолоциты, лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, интерстициальные клетки и др. Наконец, большинство авторов согласны с тем, что поражение легких при ИЛФ является мозаичным, а не диффузным. Поэтому вряд ли можно считать обоснованным выделение (даже на основе изучения биопсийного материала), например, лимфоцитарной формы ИИП, так как за пределами исследуемого участка вполне возможно преобладают нейтрофилы, участки интерстициального фиброза и даже РБ.

Таким образом, представляется, что ИЛФ и другие ИИП следует рассматривать как единую нозологическую форму — ИФБЛ, клинические проявления которой и течение (острое, подострое или хроническое) зависят от выраженности экссудации и пролиферации в легочной ткани. Консенсус ATS/ERS (2011) зафиксировал метаморфоз идиопатического фиброзирующего альвеолита: стадия интерстициального отека и стадия альвеолита перестали доминировать в клинической картине. Проявления болезни стали демонстративными только на стадии интерстициального фиброза. Возрастной диапазон заболевших сдвинулся с 40–50 лет в сторону более 60. Изменился половой состав больных в сторону преобладания лиц мужского пола. Все это стало основанием для отказа от понятия «идиопатический фиброзирующий альвеолит». И с этим можно согласиться. Однако удивление вызывает то, что вместо устаревшего термина «идиопатический фиброзирующий альвеолит» был предложен к использованию термин «идиопатический легочный фиброз». Фиброз — это разрастание соединительной ткани с формированием рубцовых изменений. Отвечая проф. А.В. Аверьянову (2016) на его замечание о том, что «фиброз» можно рассматривать и как динамический процесс, как статический, отметим все-таки, что в термине «фиброз» звучит статика, а вот в термине «фиброзирование» — динамика. Широкое использование в клинической медицине термина «цирроз» вряд ли может служить обоснованием для использования термина «фиброз», на чем настаивает проф. А.В. Аверьянов (2016), так как между этими терминами нет абсолютно ничего общего,

за исключением некоторого созвучия. Термин «цирроз» (с греч. — «рыжий», «янтарный») обязан своим возникновением желтоватому цвету больной печени.

Если принять во внимание высказанные соображения, то острое течение ИИП, так называемая ДИП, может обозначаться как ИФБЛ, острое течение: выраженная одышка, лихорадка, двусторонние крепитирующие хрипы, резко увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Морфологически острое течение идиопатической фиброзирующей болезни легких (ИФБЛ) характеризуется выраженным отеком легочной ткани, накоплением в альвеолах серозной жидкости, альвеолярных макрофагов, десквамированных альвеолоцитов. Своевременное назначение адекватной дозы СКС приводит не только к быстрому улучшению состояния больных, но нередко и к полному выздоровлению.

В тех случаях, когда экссудация выражена слабо и преобладает пролиферация фибробластов, гиперсинтез коллагена и уже с самого начала закладываются основы будущего интерстициального фиброза, болезнь проявляется сухим кашлем и незаметно возникшей инспираторной одышкой при умеренной физической нагрузке. Одышка постепенно прогрессирует. Эта форма болезни в современной зарубежной литературе получила название ИЛФ, являясь, по существу вариантом течения ИФБЛ. Применение лучевых методов исследования (рентгенография, ВРКТ) выявляет усиление легочного рисунка за счет интерстициальной ткани, преимущественно видимое в нижних легочных полях. Формируется интерстициальный фиброз, затем «сотовое легкое», тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, прогрессирует ДН. При исследовании ФВД в течение сравнительно длительного времени статические и динамические объемы легких, показатели, характеризующие бронхиальную проходимость, могут оставаться в пределах нормы. Единственный показатель, свидетельствующий о наличии тяжелого паренхиматозного заболевания, — снижение диффузионной способности легких (ДСЛ). По мере прогрессирования заболевания формируется классический рестриктивный синдром, нарастает гипоксемия, повышается давление в легочной артерии. При хроническом течении поражаются не только альвеолярные клетки, но и эндотелий капилляров, а также базальные мембраны. Преобладание пролиферативного компонента при слабо выраженной экссудации и клеточной инфильтрации делает эту форму заболевания рефрактерной к проводимой ГКС терапии и прогностически неблагоприятной. Называть такую форму течения заболевания идиопатическим легочным фиброзом представляется алогичным с любой точки зрения: во-первых, «фиброз», как

уже отмечалось, не болезнь, а состояние; во-вторых, называя болезнь «фиброзом», мы отсекаем даже теоретическую возможность лечения (современные антифибротические препараты не лечат фиброз, а тормозят его прогрессирование). Эти логические несоответствия могут быть устранены при использовании термина «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких». Между представленными двумя крайними проявлениями ИФБЛ (острое течение, хроническое течение) существует целый ряд промежуточных форм, что подтверждается различной степенью активности патологического процесса, различной эффективностью лечения у каждого конкретного больного, прогнозом.

Таким образом, ИФБЛ можно представить, как заболевание, возникающее в ответ на пока неизвестный причинный фактор, вызывающий стереотипную реакцию легочной ткани в виде альтерации, экссудации и пролиферации. Острота клинических проявлений, особенности течения и прогноза, возможно, обусловлены генетически и зависят от преобладания упомянутых процессов у каждого конкретного больного, что ставит под сомнение обоснованность выделения многочисленных самостоятельных морфологических и нозологических форм. Такой подход принципиально важен и перспективен в плане разработки лечебной тактики и улучшения прогноза у этой категории больных.

Распространенность ИЛФ (ИФБЛ) варьирует, по данным разных авторов, в широких пределах: от 6 до 32 случаев на 100 000 населения (Coultas D.V., Hubbard R., 2004). В Финляндии распространенность ИЛФ составляет 16–18 на 100 000 населения (Hodson U. et al., 2002).

Самая высокая распространенность заболевания регистрируется в США — в среднем 42,7 на 100 000 населения, широко варьируя в зависимости от возраста, составляя 4,0 среди молодых (от 18 до 34 лет) и достигая 227,2 в возрастной группе старше 75 лет (Raghu G. et al., 2006).

Мнение о том, что за последние годы число больных ИЛФ увеличивается, было подтверждено результатами эпидемиологических исследований ученых разных стран. Von Plessen и соавт. (2003) сообщили о росте распространенности ИЛФ в Норвегии за семь лет с 19,7 (1991) до 23,9 (1998) на 100 000 населения. J. Gribbin и соавт. (2006) показали рост заболеваемости ИЛФ в период с 1991 по 2003 г. ($p < 0,00001$) в Северной Англии и Шотландии.

В Великобритании в настоящее время насчитывается около 15 000 больных ИЛФ, ежегодно выявляется более 5000 новых случаев, за период с 2000 по 2008 г. число больных увеличилось на 35% (Navaratnam V. et al., 2011), в США ежегодно ИЛФ впервые диагностируется у 15 000–34 000 жителей (Raghu G. et al., 2006). Средние

«интернациональные» показатели распространенности и заболеваемости составляют соответственно 10–20 и 7–10 на 100 000 населения (Diaz J.I., Ouellette D.R., 2008).

В нашей стране не проводилось исследований по определению распространенности ИЛФ с применением современных эпидемиологических методов. Существует представление об ИЛФ как о редко встречающемся заболевании. Такая ситуация сложилась вследствие широкого использования термина «затяжная пневмония» и гипердиагностики туберкулеза легких. Этому также способствует недостаточная осведомленность врачей о ДПЗЛ, ограниченное использование современных диагностических методов, несовершенство статистических отчетов. Нередки случаи, когда гистологическое исследование материала биопсии или даже аутопсии не вносит ясности и диагноза «неспецифическое заболевание легких» и «распространенный пневмофиброз» остаются в патологоанатомических заключениях. Значительная часть морфологов даже областных больниц российских городов имеют весьма отдаленное представление об этой патологии. К сожалению, ошибочные заключения морфологов не становятся предметом обсуждения на патологоанатомических конференциях, так как формально расхождения диагнозов нет и у лечащего врача создается иллюзия правильности своих диагностических и терапевтических действий. Не способствует своевременной диагностике и представление об ИЛФ как об исключительно редком заболевании. В отечественных публикациях представлены, как правило, лишь обзоры публикаций зарубежных авторов или единичные клинические наблюдения.

По данным клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, гиподиагностика ИЛФ составляет 80–82%. В связи с этим особенно актуально звучит мысль, высказанная акад. Е.М. Тареевым еще в 1974 г. по поводу так называемых редких болезней: «Практически все болезни, в том числе составляющие своего рода основной диагностический фонд современной терапевтической клиники, первоначально описывались как редкие, чтобы через какой-то период «инкубации», раньше исчислявшийся десятилетиями, а теперь годами и даже месяцами, стать весьма распространенными».

Этиология и факторы риска

До настоящего времени этиология ИЛФ остается неизвестной. Предположение о вирусной природе заболевания впервые высказали еще J. Hamman и A. Rich в 1935 г., но дальнейшие исследования, направ-

ленные на поиск вируса возбудителя, не увенчались успехом. Тем не менее в настоящее время нет достаточных оснований ни полностью отвергнуть эту гипотезу, ни подтвердить ее. Ставшие уже классическими экспериментальные исследования, проведенные на мышах (Jacob J. et al., 1983), показали, что вирусная инфекция вызывает хроническую мононуклеарную интерстициальную пневмонию по типу альвеолита. Было показано, что после перенесенной инфекции, вызванной вирусом гриппа, высокая концентрация соответствующего антигена сохраняется в легких в течение года и является стимулом для развития хронического альвеолита. Через 4–6 мес после перенесенной мышами вирусной инфекции в легочной ткани выявлялись фиброзные изменения. Проведенное исследование позволило авторам сделать вывод, что персистенция вирусного антигена, вызывающее хроническую стимуляцию иммунной системы, может способствовать формированию в легких альвеолита и фиброзных изменений посредством многих механизмов, включая аутоиммунный. Вместе с тем подобные работы не могут с достоверностью объяснить причину возникновения ИЛФ у человека. Однако в последние годы отмечена одна из особенностей пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 — возможность развития альвеолита, бронхиолита и тяжелой вирусной пневмонии. У пациентов могут сформироваться признаки тяжелого респираторного дистресс-синдрома с риском летального исхода. При переходе патологического процесса в продуктивную фазу в легких развивается распространенный интерстициальный фиброз.

Таким образом, предположение о вирусной природе заболевания пока не нашло достаточно убедительных подтверждений. Наиболее часто у больных ИЛФ отмечается персистенция вирусов Эпштейна–Барр, гриппа, герпеса, гепатита С, цитомегаловируса, а также внутриклеточных микроорганизмов (микоплазма, хламидия, легионелла) (Jiwa M. et al., 1990; Meliconi R.P. et al., 1996; Egan J.J. et al., 1997). Вирусы Эпштейна–Барр выявлялись в клетках легочного эпителия, а антигены этого вируса определялись в легочной ткани методом иммунофлюоресценции (Stewart J.P. et al., 1999). Следует отметить, что вирусы Эпштейна–Барр с большей частотой выявлялись у больных с неблагоприятным прогрессирующим течением ИЛФ (Malizia A.P. et al., 2008). Вирус герпеса, который часто выявляется у больных ИЛФ, вызывает нарушение функции альвеолоцитов II (Lawson W.E. et al., 2008), в результате чего происходит повреждение белка сурфактанта (SP-C). Наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у больных ИЛФ вирусная инфекция предшествовала началу болезни в 25,7% и в большинстве случаев служила причиной обострений.

Предположение о том, что курение — один из факторов риска болезни, высказываемое многими учеными, нашло свое отражение в международном консенсусе. Результаты исследования К.М. Antoniou и соавт. (2008) показали, что из 249 больных ИЛФ 166 (66,6%) являлись курильщиками, именно у этих пациентов заболевание протекало особенно неблагоприятно. Если учесть, что, по обобщенным данным, в России курят 63% мужчин и 15% женщин, то мнение о том, что курение является фактором риска развития ИЛФ представляется малоубедительным. Среди наблюдаемых нами пациентов с ИЛФ курильщики составили лишь 29%, что во много раз ниже, чем в общей популяции, однако у курящих пациентов заболевание протекало тяжелее.

Согласно международному консенсусу, гастроэзофагеальный рефлюкс также относится к факторам риска развития ИЛФ. G. Ragu с соавт. (2012) и L.A. Ho, G. Raghu (2018) выявили у 87% больных ИЛФ клинические проявления гастроэзофагеального рефлюкса. I. Noth et al. (2012) отметили, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных ИЛФ выявляется в три раза чаще, чем при ХОБЛ. Обнаружение в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) желчных кислот у 62% и пепсина у 67% больных ИЛФ доказывает наличие аспирации (Savarino E. et al., 2013).

Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни нами были выявлены более чем в 50% случаев. Наличие у больных ИЛФ гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не исключает ее роли в развитии патологического процесса, однако возможна и обратная связь, т.е. формирование гастроэзофагеального рефлюкса на фоне прогрессирующего пневмофиброза и глюкокортикоидной терапии.

В последние годы высказываются гипотезы о генетической предрасположенности к этому заболеванию. Выявление ИЛФ у родственников, которые в течение многих лет проживали вдали друг от друга, свидетельствует в пользу такой возможности. Частота возникновения семейного ИЛФ, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 25%. Первое сообщение о семейном ИЛФ появилось в 1907 г., т.е. задолго до широко известной публикации Хаммена и Рича (1935). R.P. Marschall и соавт. (2000) выявили 67 случаев ИЛФ в 25 семьях. Результаты их эпидемиологического исследования показали, что распространенность семейной формы ИЛФ составляет 1,34 случая на 100 000 населения. В Финляндии семейные формы составили 3,3–3,7% всех случаев ИЛФ (Hodson U. et al., 2002). Среди пациентов, которые наблюдались нами, семейная форма ИЛФ была диагностирована в 3,5% случаев в 8 семьях с разной степенью родства (Новикова Л.Н. и др., 2012).

По мнению М. Selman, А. Pardo (2014), ИЛФ возникает при наличии следующих факторов:

- генетических факторов, способствующих потере целостности альвеолярного эпителия, ускорению клеточного старения альвеолярных эпителиоцитов;
- эпигенетических повреждений эпителиальных клеток и фибробластов.

В настоящее время основными генами-кандидатами, способствующими развитию и прогрессированию ИЛФ, считают гены компонентов теломеразы TERC (3q26) и TERT (5p15), ген, кодирующий муцин MUC5B (11p15), а также гены, кодирующие структуру белков сурфактанта. В генах, кодирующих структуру теломер (TERT, TERC), и в ассоциированных с ними генах (в том числе RTEL1 и PARN) могут выявляться мутации, приводящие к укорочению теломер («синдром коротких теломер»). Вследствие этого нарушается регенерация альвеолярных эпителиоцитов II типа и усиливается их апоптоз. Точный механизм фиброзирования в этих случаях неизвестен, но предполагается, что к нему ведет преждевременное истощение репликативного потенциала клеток (Stuart B.D. et al., 2014). Каждая из этих мутаций в популяции встречается крайне редко, но все вместе они составляют наибольшую группу (около 15% семей) генетических аномалий, выявленных при семейных случаях ИЛФ.

Короткие теломеры определяются и при спорадическом ИЛФ у пациентов без мутаций в генах теломер. Это позволяет предположить, что укорочение теломер — это важный механизм патогенеза ИЛФ, объясняющий более чем стократное возрастание распространенности заболевания с увеличением возраста. Больные ИЛФ с короткими теломерами имеют худший прогноз выживаемости и больше подвержены гематологическим осложнениям после трансплантации легких (ТЛ), нежели пациенты с нормальной длиной этих участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Ген MUC5B расположен на коротком плече первой хромосомы (1p15.5) и кодирует структуру белка муцина. Полиморфный вариант, расположенный в промоторной части гена, ассоциирован с усилением его экспрессии (rs35705950). Он выявляется у 34% пациентов с семейными формами ИЛФ и у 38% пациентов со спорадическими формами заболевания в сравнении с 9% в контроле. По данным G.M. Hunninghake и соавт. (2013), носительство полиморфного аллеля rs35705950 в популяции увеличивает риск развития ИЛФ в 2,8 раз. Однако, несмотря на то, что носительство полиморфизма увеличивает

риск возникновения ИЛФ, отмечено, что среди заболевших результаты выживаемости лучше у лиц-носителей этого полиморфного варианта, нежели у носителей «дикого» типа аллеля.

Гены, кодирующие структуру белков сурфактанта SP-C и SP-A2, экспрессируются практически исключительно в клетках альвеолярного эпителия. Мутации в их структуре встречаются крайне редко. Носительство их обуславливает развитие структурных нарушений эндоплазматической сети альвеолоцитов 2-го типа и приводит к прогрессирующим формам наследственных ИЗЛ. В голландской когорте больных семейным ИЛФ около 25% пациентов имеют мутацию гена белка SP-C, связанную с однонуклеотидной заменой аминокислот L188Q. В США, однако, эта мутация как причина семейных случаев ИЛФ выявляется не так часто — всего в 1–2% случаев. Еще реже встречается мутация гена белка SP-A2; она описана как причина семейных случаев ИЛФ и рака легкого в двух семьях-носителях мутантного гена.

Эпигенетические нарушения эпителиоцитов и фибробластов также вносят вклад в развитие и прогрессирование ИЛФ. Это изменения экспрессии генов без нарушения нуклеотидной последовательности ДНК, чаще всего связанные с изменением структуры хроматина, а именно метилированием ДНК. Недавнее исследование выявило в 1514 генах пациентов с ИЛФ 2130 различно метилированных регионов ДНК (Vucic E.A. et al., 2014). Большая доля из них (43%) были гипометилированы. Интересно, что при ХОБЛ также выявляются нарушения метилирования ДНК, поражающие сотни генов в эпителиальных клетках дистальных дыхательных путей, но, наоборот, практически все они (97%) связаны с избыточным метилированием.

Нами выявлены ассоциации вариантов генов TGFB1 (rs1800469) и ESR1 (rs9340799) с клиническими исходами ИФБЛ. С неблагоприятным прогнозом ИФБЛ были ассоциированы варианты rs1800469 CC гена TGFB1 [$p=0,021$; ОШ=2,83 (1,16–6,94)] и rs9340799 X (G) гена ESR1 [$p=0,012$; ОШ=3,18 (1,27–8,00)], а также их сочетание [$p=0,003$; ОШ=3,88 (1,55–9,71)] (Улитина А.С. и др., 2017).

Ранее популярная гипотеза об аутоиммунной природе ИЛФ не получила достаточных доказательств. Впервые мнение о том, что ИЛФ является своеобразным коллагенозом, было высказано Дж. Крофтоном и А. Дугласом (1974). Фиброзирующий альвеолит, который развивается при системной склеродермии, ревматоидном артрите и других ДБСТ, в отличие от ИЛФ, характеризуется высокой лабораторной активностью, в том числе иммунологической, в большинстве случаев смешанными

нарушениями ФВД, наличием признаков васкулита в биоптатах легочной ткани и более благоприятным течением на фоне глюкокортикоидной терапии и экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез и гемосорбция).

По-прежнему актуальна гипотеза о полиэтиологичности ИЛФ, предполагающая, что факторы бактериальной, вирусной, аллергической, токсической или другой природы могут играть роль пускового момента, вызывающего стереотипную реакцию легочной ткани. Этому предположению не противоречат отрицательные данные многочисленных бактериологических и микологических исследований при ИЛФ, осуществляемых, как правило, на поздних стадиях болезни. В соответствии с одной из гипотез, роль антигенного стимула приписывается базальным мембранам альвеол.

Определенное значение в возникновении ИЛФ могут иметь урбанизация в современном индустриальном обществе, усиливающееся загрязнение воздушного бассейна и профессиональные вредности. В последние годы все активнее высказывается мнение о том, что ИЛФ во многих случаях можно отнести к профессиональным заболеваниям. При минералогическом анализе в легочной ткани больных ИЛФ обнаружили повышенное содержание кремния и металлов, включая железо и никель (Monso E. et al., 1990).

Исследования К.В. Baumgartner и соавт. (2000) и D.V. Coultas (2004) выявили более частую встречаемость ИЛФ у работников сельского хозяйства, животноводства, птицеводства, у парикмахеров, а также у людей, контактирующих с металлической пылью, занимающихся резкой или шлифовкой камня. Среди наблюдавшихся нами больных не удалось выявить какие-либо предшествующие заболеванию факторы, которые можно было бы предположительно связать с возникновением болезни. Среди заболевших преобладали лица умственного труда (69%), 22,9% больных имели постоянный или кратковременный контакт с профессиональными вредностями. Таким образом, все попытки найти конкретный этиологический фактор (факторы), играющий роль в возникновении ИЛФ, пока безуспешны.

Патогенез

В настоящее время можно выделить две основные гипотезы патогенеза ИЛФ. Сторонники одной из них — классической — считают, что патологический процесс при ИЛФ представляет собой своеобразное воспаление и состоит из последовательных стадий: отека, клеточной инфильтрации (альвеолита) и последующего фиброза.

Основоположниками второй теории, более современной, стали М. Selman и соавт. (2001). Согласно этой гипотезе, основой патогенеза является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеоцитов после повреждения. Повторяющееся воздействие на альвеолярный эпителий (это могут быть микробные или вирусные факторы, действие поллютантов или микроаспирация при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) ведет к его повреждению, нарушению целостности базальной мембраны и активации механизмов, вовлеченных в заживление повреждений. Вообще механизм заживления повреждений — это важнейший механизм поддержания гомеостаза, который позволяет избавляться от поврежденных клеточных структур и поддерживать целостность клеток. На ранних стадиях заживления происходит миграция к участку повреждения фибробластов, которые пролиферируют, трансформируются в миофибробласты и синтезируют ЕСМ. В норме, когда восстановлена структурная целостность и базальная мембрана реэпителизирована, профибротическая стадия регенерации завершается, отмечается резорбция ЕСМ с апоптозом фибробластов и структурным ремоделированием ткани.

Нарушения в работе этого механизма могут приводить к формированию фиброзных изменений. При ИЛФ отмечается дисбаланс между профибротическими медиаторами, которые индуцируют синтез компонентов ЕСМ, рекрутирование, пролиферацию и дифференцировку фибробластов, и антифибротическими медиаторами, обеспечивающими ремоделирование тканей. Возможно, что повторяющееся повреждение альвеолярного эпителия — это важный толчок для развития такого дисбаланса. Активируются ангиогенез, апоптоз клеток, миграция клеток воспаления, запускается коагуляционный каскад, усиливаются метаболизм липидных медиаторов и экспрессия множества регуляторных молекул в клетках альвеолярного эпителия, активируются TNF- и TGF-зависимые реакции. Происходит избыточное накопление компонентов ЕСМ: фибронектина, протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена. В процесс коллагенообразования вовлекаются, кроме так называемых активированных фибробластов, и другие клетки, в норме не продуцирующие коллаген. Возможно, что избыточный синтез коллагена стимулируется гипоксией, возникающей вследствие отека межклеточного вещества, и поддерживается альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками.

Отличительная особенность фиброзирования в легочной ткани — появление там клеток миофибробластов. Их происхождение точно

не известно. Полагают, что они дифференцируются (так называемая трансдифференцировка) из фибробластов, существующих в легочной ткани, или из фибробластов (фиброцитов), мигрирующих из костного мозга в поврежденные участки легкого, где формируется фиброз. Недавно было отмечено, что даже альвеолярные эпителиоциты могут трансформироваться в миофибробласты.

Фибробласты, миофибробласты, а также эпителиоциты и альвеолярные макрофаги синтезируют матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы. ММП — это ключевые регуляторы формирования ЕСМ. Основная роль в формировании легочного фиброза принадлежит трем изоформам этого фермента: ММП1, ММП2, ММП9. Недавно было показано, что уровень ММП3 также повышен при фиброзе легкого в эксперименте и у человека. Избыточная экспрессия (оверэкспрессия) гена ММП3 у экспериментальных животных ведет к развитию легочного фиброза. Кроме того, ММП3 может играть роль активатора бета-катенинового сигнального пути и индуктора эпителиально-мезенхимальной трансформации — процесса, который активируется при ИЛФ. Усиливается экспрессия генов, ответственных за миграцию клеток, дифференцировку фибробластов, воспаление. Активируется синтез цитокинов, среди них интерлейкин 6 (IL6) и его рецептор (IL6R1), хемокинов и их рецепторов (среди прочих CXCL13, уровень которого считается маркером прогноза при ИЛФ).

До настоящего времени нет единого мнения о степени и характере участия иммунологических механизмов в патогенезе ИЛФ. Предполагается, что наиболее вероятным типом иммунологических реакций, имеющих место при этом заболевании, является реакция замедленного типа. В патологический процесс вовлекаются иммунные комплексы, некоторые компоненты комплемента, лизосомальные ферменты, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы и метаболиты активированного кислорода. Об изменениях гуморального звена иммунитета в сторону его активации свидетельствуют следующие данные: повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) выявляются у 41% больных; более чем у половины пациентов определяются неполные противолегочные аутоантитела; у большинства больных ИЛФ (76%) регистрируются повышенные уровни иммуноглобулина класса А (IgA) и IgG (у 41% больных); в лаважной жидкости больных обнаруживаются повышенные уровни IgG и IgM, а приблизительно у одной трети больных выявляется антинуклеарный фактор и несколько реже (24%) ревматоидный фактор (РФ). Частота встречаемости РФ

и противоядерных антител (антинуклеарных антител) нарастает по мере прогрессирования заболевания.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии у больных ИЛФ дисбаланса в соотношении клеток, обладающих хелперной и супрессорной активностью, что приводит к активации В-системы иммунитета и соответственно вызывает сдвиг показателей, характеризующих гуморальный иммунитет, в сторону его повышения.

Разный уровень экспрессии различных генов обуславливает особенности течения заболевания и скорость его прогрессирования. Недавно было установлено, что повышенный уровень экспрессии генов MUC5B и MMP7 ассоциируется с повышением риска формирования изменений по типу «сотового легкого». Делаются попытки выделить наиболее значимые биомаркеры, уровень которых может помочь в определении прогноза. Среди них можно выделить белки-маркеры активации Т-клеточного пути, периплакин, шаперон HSP70, MMP3, CXCL13. J.D. Herazo-Maya и соавт. (2013) определяли уровень экспрессии генов периферических мононуклеаров у больных ИЛФ. Обнаружено 52 гена, экспрессия которых была ассоциирована с прогнозом заболевания (оценивалось время до ТЛ). Особенно выраженная корреляция была отмечена у белков-маркеров активации Т-клеточного пути: CD28, ICOS, LSK, ITK. С. Taille и соавт. (2011) изучали гипотезу о том, что аномальный иммунный ответ при ИЛФ может обусловить выработку аутоантител против внутриклеточных структур альвеолярных эпителиоцитов. Как в сыворотке, так и в ЖБАЛ у 40% пациентов с ИЛФ (в сравнении с 0% в контрольной группе) были выявлены антитела против периплакина — белкового компонента десмосом эпителиоцитов. В этой группе пациентов заболевание протекало тяжелее, хотя различий в уровне летальности отмечено не было. R.A. Kahloon и соавт. (2013) определили, что белок теплового шока (шаперон) HSP70 также может являться потенциальным аутоантигеном и у пациентов с аутоантителами к этому белку заболевание прогрессирует быстрее, обострения возникают чаще и летальность выше.

Исследования экспериментального фиброза у животных, проводимые в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, позволили в большей степени приблизиться к пониманию патогенетических механизмов развития этого заболевания у человека (Данилов Л.Н. и др., 1991, 1998).

Как уже отмечалось, в результате пока неизвестных причин в легочной паренхиме при ИЛФ возникает патологический процесс, характеризующийся дезорганизацией клеток, составляющих структурную

основу альвеол (альвеолоциты I, II и III типа, эндотелиальные клетки капилляров, интерстициальные клетки). Это приводит к снижению выработки и изменению качественного состава сурфактанта, нарушению функции аэрогематического барьера. Основным патологическим субстратом, определяющим клиническую картину ИЛФ, является разрастание соединительной ткани в легких, что приводит к утолщению и уплотнению межальвеолярных перегородок, облитерации альвеол и капилляров фиброзной тканью. Следствием коллагенизации интерстициальной стромы легких является уменьшение эластичности стенок альвеол и легких в целом. Увеличение эластического сопротивления легочной ткани обуславливает уменьшение растяжимости и соответственно недостаточное расправление альвеол, ухудшение альвеолярной вентиляции и увеличение работы дыхания. Однако гипоксемия, выявляемая у больных ИЛФ, зависит не только от функциональных свойств самой альвеолярно-капиллярной мембраны, но и от степени поражения капиллярного русла легких. Морфометрические и ангиографические исследования альвеол и капиллярной сети легких при этом заболевании подтвердили глубокие изменения капиллярного русла легких, характеризующиеся значительной его редукцией. Вследствие происходящих изменений увеличивается скорость тока крови в функционирующих капиллярах легких, в особенности в условиях нагрузки (при увеличении минутного объема сердца), что ведет к уменьшению не только площади, но и времени контакта эритроцитов с альвеолярным воздухом.

Таким образом, уменьшение ДСЛ у больных ИЛФ связано не только с изменениями, происходящими в альвеолярно-капиллярной мембране, но и зависит от нарушений перфузии и усугубляется снижением проницаемости альвеолярного эпителия для газов в связи с метаплазией его в кубический, а также с поражением мелких дыхательных путей по типу РБ. В нарушениях газообмена при этом заболевании определенную роль играет веноартериальный шунт. Гипоксемия, обусловленная перечисленными и другими причинами, увеличивается благодаря рефлекторному сужению сосудов легких вследствие эндокапиллярной гипоксемии (рефлекс Эйлера—Лильестрэнда). Повышение давления в малом круге кровообращения может привести к формированию легочного сердца.

Таким образом, есть основания полагать, что у генетически предрасположенных субъектов ИЛФ может возникнуть как результат аномального (аберрантного) заживления повреждений, возникающих после воздействия повторяющихся повреждений эпителия (возможно, свя-

занного с действием поллютантов, пыли, дыма, вирусов и пр.). Это изменение в представлении о патогенезе влечет за собой изменение в представлениях о возможностях терапии. Раньше считалось, что основное патогенетическое лечение — это противовоспалительные препараты. Сейчас делается упор на влияние на каскад заживления повреждений с целью блокирования механизмов фиброгенеза, включая индукцию антифибротических путей, а также попытки уменьшения выраженности повреждения альвеолярного эпителия.

Патологическая анатомия

ИЛФ — заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением интерстициальной ткани легких. Прогрессирование патологического процесса не ограничивается поражением соединительной ткани межальвеолярных перегородок, а распространяется и на перилобулярную, перибронхиальную и периваскулярную соединительную ткань. Разрастание интра- и перибронхиальной соединительной ткани приводит к поражению мелких бронхов (мелкими считаются внутридольковые бронхи, диаметр просвета которых не превышает 2 мм). Характер и особенности клеточных реакций и морфологических изменений являются основанием для выделения не только стадий, но и морфологических форм болезни.

D.J. DePianto и соавт. (2015) провели исследование корреляции экспрессии различных генов с гистологическими особенностями легочной ткани больных ИЛФ. Оказалось, что экспрессия 2940 генов в ткани легкого различалась в 1,5 и более раз у пациентов с ИЛФ в сравнении со здоровым контролем ($p < 0,05$): уровень экспрессии 1409 из них был снижен, а 1531 — усилен (среди них гены MMP, коллагена, цитокинов, ростовых факторов). На основе этих данных были выделены 2 кластера генов. Компоненты первого кластера — это гены, связанные с бронхиолярным эпителием, включая муцины (MUC1, MUC4, MUC20), пролинсодержащие белки (PRR7, PRR15, SPRR1B, SPRR2D), кератины (KRT5, 6B, 13, 14, 15, 17), сериновые ингибиторы протеаз (SERPINB3, B4, B5, B13), цилиарные компоненты (BBS5), ионные каналы и ассоциированные с ними факторы (TRPV4, CLCA2). Гены второго кластера — это гены Т и В-клеток (CD19, CD20, CD27, CD28), Fc-рецептора (FCRLA, FCRL2, FCRL5), хемокинов и их рецепторов (CXCL13, CXCR5, CCR6, CCR7). Таким образом, авторы смогли выделить два паттерна заболевания: паттерн аномальной бронхиолизации (abnormal bronchiolization) и лимфоидных агрегатов (lymphoid aggregates). Гистологические особенности у пациентов с разными пат-

тернами различались: у первых отмечалось больше участков бронхиолизации альвеолярного эпителия, а у вторых чаще выявлялись скопления лимфоидных клеток в зонах аберрантного заживления повреждений. Были выявлены и специфичные для каждого паттерна биомаркеры неблагоприятного течения заболевания. Так, у пациентов с аномальной бронхиолизацией повышенный уровень MMP3 является предиктором быстрого прогрессирования, а у пациентов со вторым паттерном таким предиктором может быть хемокин CXCL13. Возможно, в будущем разделение на паттерны поможет в разработке таргетной терапии ИЛФ, избирательно блокирующей определенные пути патогенеза заболевания в каждом конкретном случае.

Макро- и микроскопическая картина легких зависит от формы и стадии болезни. На ранних стадиях патологического процесса пораженные легкие увеличены в объеме, тестоватой консистенции, на разрезе серого цвета. Наиболее ранними проявлениями ИЛФ являются очаговые повреждения эндотелия сосудов, которые сначала можно обнаружить только при электронно-микроскопическом исследовании (отек цитоплазмы, увеличение числа пиноцитозных вакуолей, разрыв цитоплазматической мембраны). Эти изменения во многом объясняют дальнейшую перестройку легочной ткани. Повреждение сначала приводит к интерстициальному отеку соединительной ткани и накоплению клеток преимущественно в стенках альвеол. Отечная жидкость бедна клетками. При окраске альциановым синим и при PAS-реакции определяются кислые и нейтральные мукополисахариды. Межалвеолярные перегородки в отдельных участках расширены, инфильтрированы лимфоцитами, нейтрофилами, мононуклеарами (рис. 2.1, а, см. цв. вклейку).

Пролиферация и набухание эндотелия альвеолярных капилляров приводят к сужению их просвета, постстенотическим расширениям и стазу крови. В просветах альвеол местами определяется серозный экссудат, макрофаги и десквамированный эпителий. Наряду с гиперплазией аргирофильных волокон выявляются их варикозные вздутия, разволокнение и распад на отдельные фрагменты. Эластические волокна дистрофичны, разорваны, утолщены и фрагментированы (рис. 2.1, б, см. цв. вклейку).

При прогрессировании процесса наблюдаются дистрофические изменения капилляров (спадание стенок, деструкция эндотелия). Базальная мембрана разволокнена, альвеолярные перегородки расширены, утолщены за счет пролиферации септальных фибробластов. Пневмоциты I типа слушиваются в просветы альвеол, и с целью вос-

становления альвеолярной выстилки происходит гиперплазия пневмоцитов II типа. В гистологической картине доминирует гиперплазия альвеолярного эпителия и превращение его в кубический с образованием «аденоматозных» структур, а также признаки прогрессирующего склероза межальвеолярных перегородок (рис. 2.1, в, см. цв. вклейку).

В далеко зашедших стадиях болезни легкие макроскопически плотны на ощупь, уменьшены в объеме. Морфологическая структура их резко нарушена: межальвеолярные перегородки утолщены и уплотнены за счет их фиброобразования. Преимущественно в субплевральных отделах легких образуются микрокисты, в просветах которых иногда выявляются белковые массы, альвеолярные макрофаги, просветы сосудов сужены за счет склероза и гиперплазии интимы, формируется «сотовое легкое». Микроскопически, особенно в подплевральных отделах, наблюдаются многочисленные кисты, выстланные бронхиолярным эпителием. Микрокисты содержат в просветах белковые массы, богатые нейтральными и кислыми гликозаминогликанами (рис. 2.1, г, д, см. цв. вклейку). Кисты имеют толстые фиброзные стенки. Организация серозно-фиброзной жидкости, содержащейся в бронхиолах, ведет к развитию ОБ с выраженными перибронхиальными изменениями, в ряде случаев выявляются участки организующейся пневмонии (ОП) (рис. 2.2, а, б, см. цв. вклейку). Во многих участках гистоархитектоника легочной ткани резко нарушена, встречаются участки с «миоидным» склерозом, ангиоматозом и перестройкой сосудов по замыкательному типу (рис. 2.2, в, г, см. цв. вклейку).

При электронно-микроскопическом исследовании определяются фибробласты с большим числом лизосомальных структур, свободных рибосом и полисом в цитоплазме. Наряду с этим выявляется значительное разрастание неклеточных компонентов соединительной ткани — обширные поля коллагеновых волокон. В легочном интерстиции накапливается коллаген преимущественно III, IV и V типа. На поздней стадии болезни возникает выраженная пролиферация эпителия мелких бронхов и бронхиол, а также альвеолярного эпителия с очагами метаплазии и дисплазии (рис. 2.3, а, б, см. цв. вклейку).

В 1967 г. U. Segla предложил выделять две клинико-морфологические формы идиопатического фиброзирующего альвеолита: муральную (с преимущественным поражением интерстициальной ткани легких) и десквамативную (с преимущественным поражением альвеол). По мере прогрессирования десквамативной формы ИЛФ, если не проводилось своевременное адекватное лечение, клеточная инфильтрация, выявляемая на ранних стадиях болезни, постепенно уменьшается, и на первый

план выступают процессы фиброзирования. Исходом патологического процесса (как и при муральной форме) являются интерстициальный фиброз и формирование «сотового легкого».

Электронно-микроскопическое исследование биопсийного материала при десквамативной форме болезни свидетельствует о том, что альвеолы заполняются не только слущенными альвеоцитами, но и (в значительной мере) альвеолярными макрофагами. При десквамативном варианте ИЛФ десквамация эпителия превалирует над фиброзом и клеточной инфильтрацией интерстиция. Просветы альвеол заполнены альвеолярными макрофагами, пневмоцитами, межальвеолярные перегородки практически не утолщены (рис. 2.3, в, см. цв. вклейку). В фагоцитарных вакуолях некоторых макрофагов обнаруживают пластинчатые тельца, по-видимому, частицы сурфактанта, оставшиеся от погибших пневмоцитов. Следует отметить, что очаги лимфоцитарной инфильтрации могут наблюдаться как при муральной, так и при десквамативной форме ИЛФ (рис. 2.3, г, см. цв. вклейку).

Острая форма ИЛФ характеризуется интерстициальным отеком, формированием гиалиновых мембран, а также тромбообразованием в мелких сосудах (рис. 2.4, а, б, см. цв. вклейку).

Ретроспективное клиничко-морфологическое исследование позволяет считать, что ИЛФ (в нашей интерпретации — ИФБЛ) является самостоятельной нозологической формой со свойственной ей клинической картиной, морфогенезом, гистологической характеристикой, прогнозом. В пользу этого утверждения свидетельствует наличие различных гистологических вариантов (десквамативной, острой, лимфоцитарной инфильтрации и др.) на разных стадиях болезни. Наблюдение больных с различными формами ИИП в динамике свидетельствует о том, что это лишь варианты течения или стадии развития ИФБЛ, а не самостоятельные нозологические формы.

Таким образом, изменения в паренхиме легких при ИФБЛ можно представить в виде трех взаимосвязанных стадий (фаз): интерстициального и в меньшей степени альвеолярного отека; интерстициального «воспаления» (альвеолита) и интерстициального фиброза. На I стадии повышенная проницаемость стенок капилляров приводит к отеку межальвеолярных перегородок и появлению внутриальвеолярного серозно-фибринозного экссудата, относительно бедного [при муральной (фиброзной) форме] клеточными элементами. Увеличение числа клеточных элементов характеризует переход патологического процесса в II стадию — стадию альвеолита. Для этой фазы заболевания характерна инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетка-

ми, а также увеличение числа фибробластов, гистиоцитов в септальных пространствах межальвеолярных перегородок. Десквамированные альвеолярные клетки оголяют базальную мембрану, образуется так называемая альвеолярная язва. Вследствие поражения эндотелия и базальной мембраны капилляров возникают микрокровоизлияния. Патологический процесс заживления повреждения приводит к прогрессирующему пневмофиброзу.

В септальных пространствах межальвеолярных перегородок в норме выявляются лишь единичные фибробласты, при ИФБЛ число их увеличивается, изменяется их фенотип, возрастает их функциональная активность, проявляющаяся в гиперсинтезе ретикулиновых и коллагеновых волокон, что ведет к утолщению межальвеолярных перегородок. Описанные изменения представляют собой элементы перехода патологического процесса в стадию интерстициального фиброза, который становится основой патологического процесса. Считаем необходимым предупредить читателя от буквального восприятия перечисленных стадий: у части больных интерстициальный отек и альвеолит могут быть выражены минимально, и с самого начала болезни закладываются основы прогрессирующего интерстициального фиброза. Именно такой вариант в современных консенсусах называют идиопатическим легочным фиброзом. Выраженность той или иной стадии — это особенность течения болезни у конкретного больного, но отнюдь не разные нозологические формы.

Патологические изменения при ИЛФ, как правило, более выражены в периферических (субплевральных) отделах легких. Поскольку именно из этих отделов получают биопсийный материал при диагностической торакотомии, степень морфологических изменений нередко переоценивается.

При стереоскопическом и электронно-оптическом исследовании легочной ткани было выявлено, что у больных ИЛФ альвеолярные пространства уменьшены почти наполовину по сравнению с нормой. В еще большей степени редуцированным оказалось капиллярное русло в пораженных участках. В то же время масса соединительной ткани была увеличена более чем в три раза, а альвеолокапиллярная мембрана утолщена более чем в два раза. Утолщение межальвеолярных перегородок, уменьшение числа пор Кона, цитоз и другие изменения подтверждены методом сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии. Определенный интерес представляют применяемые в последние годы иммуногистохимические методы исследования, которые позволяют выявить взаимосвязь между морфологическими изменениями при ИЛФ и выраженностью иммунологических нарушений.

Следует также учитывать, что отсутствие патогномичных морфологических признаков ИЛФ ведет к тому, что один и тот же биопсийный материал разные патоморфологи оценивают по-разному, а в отдельных биоптатах одного и того же легкого находят несколько «редких болезней». И, наконец, «узкий взгляд» патоморфолога не должен быть определяющим, так как клинические ситуации с морфологической картиной ОИП могут быть, кроме пациентов с ИЛФ, у больных с синдромом поражения легких при ДБСТ, лекарственных поражениях легких, хроническом течении ЭАА, профессиональных заболеваниях легких и др. Эти мысли подтверждены в Соглашении ATS/ERS (2013, 2015):

- значительное число пациентов с ИИП трудно классифицировать из-за смешанных паттернов повреждения легких;
- различные морфологические паттерны могут наблюдаться в одном биопсийном материале (ОИП — в одной доле, НСИП — в другой);
- НСИП: «сотовое легкое» — выявляется редко, но в процессе наблюдения частота его увеличивается;
- при ОИП тракционные бронхоэктазы как правило, при НСИП — в 75% случаев;
- НСИП: прогноз вариабельный. В части случаев развивается конечная стадия фиброза и летальный исход (как при ОИП).

Клиническая картина

Для большинства случаев ИЛФ (83%) характерно хроническое течение, заболевание начинается с сухого или малопродуктивного кашля и исподволь возникшей прогрессирующей одышки [первично-хроническая форма, ранее классифицируемая как муральная (фиброзная) форма, по современным международным представлениям — ИЛФ с гистологическим паттерном ОИП]. В последние годы значительно реже встречается острое начало заболевания, которое проявляется повышением температуры тела до 38–39 °С, быстро прогрессирующей одышкой, слабостью, сухим кашлем. Острое течение ИЛФ наиболее характерно для ДИП.

Обязательным клиническим признаком ИЛФ является неуклонно прогрессирующая одышка нередко инспираторного типа, рефрактерная к антибактериальной и бронхоспазмолитической терапии. Этот признак определяется у большинства больных ИЛФ. У части больных вследствие торпидного развития заболевания и определенной адаптации к своему состоянию одышка не проявляет себя столь демонстративно, и пациенты могут даже отрицать ее наличие, отмечая лишь сухой кашель. Часть больных отмечают характерную особенность дыха-

ния — невозможность сделать глубокий вдох. Почти половина больных (42%) предъявляют жалобы на сердцебиение, которое усиливается при физической нагрузке и кашле. У больных с выраженной одышкой выявляется тахикардия до 90–140 в минуту. Кашель, сухой или со скудной слизистой мокротой, нередко является дебютным клиническим проявлением заболевания (15%), у остальных больных он появляется на более поздних стадиях и постепенно приобретает постоянный характер и провоцируется физической нагрузкой, разговором или попыткой сделать глубокий вдох. Приблизительно в половине случаев больные отмечают боль в грудной клетке без четкой локализации. В ряде случаев боли могут напоминать стенокардические.

Похудание, наблюдаемое в 45% случаев, и повышение температуры тела (35%) указывают, как правило, на активность патологического процесса. При остром течении болезни (десквамативная форма) больные могут терять до 10–12 кг в течение 3–4 мес, у пациентов с хроническим течением ИФБЛ масса тела снижается при прогрессировании заболевания, особенно в терминальной стадии. У одной трети больных наблюдается повышение температуры тела до субфебрильной и фебрильной, что также является признаком, свидетельствующим об активизации патологического процесса, и одним из маркеров обострения ИЛФ. Пик повышения температуры тела нередко приходится на дневные, а не вечерние часы, как при большинстве воспалительных заболеваний. Следует отметить, что лихорадка, обусловленная прогрессированием ИЛФ, на фоне антибактериальной терапии только усугубляется, но купируется ГКС-препаратами.

Суставной синдром, включая утреннюю скованность, иногда в сочетании с синдромом Рейно, выявляется у 22% больных ИЛФ преимущественно при остром течении болезни. По мере прогрессирования болезни артралгии встречаются чаще. Общую слабость и быструю утомляемость отмечают практически все больные ИЛФ.

Выраженность цианоза зависит от стадии и тяжести заболевания: на ранних этапах хронического течения болезни цианоз наблюдается только при физической нагрузке. При остром течении болезни цианоз является одним из ранних симптомов. Почти у половины больных (45%) выявляются характерные изменения ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» (так называемые пальцы Гиппократата). Скорость формирования симптома «пальцы Гиппократата» не всегда зависит от активности и длительности патологического процесса, выраженности ДН и отмечается в 20–50% случаев, по данным разных авторов.

Перкуссия легких выявляет незначительное притупление перкуторного тона над областью поражения (как правило, это нижние легочные поля). Характерным аускультативным признаком ИЛФ является ослабленное везикулярное дыхание (укорочение фазы вдоха и выдоха) и крепитирующие хрипы, выслушиваемые, как правило, с обеих сторон, преимущественно по задней и среднеподмышечной линиям, а также между лопатками. Нередко этот звуковой феномен называют «треском целлофана». Пик слышимости крепитации — конец вдоха. Следует отметить, что крепитация выслушивается у большинства больных (85%), иногда может быть первым клиническим симптомом, но не стоит забывать, что крепитация может иметь место и при других диссеминированных заболеваниях легких, а также исчезать на фоне адекватной терапии. Крепитирующие хрипы у больных ИЛФ на разных стадиях заболевания имеют некоторые отличия: на ранних этапах болезни (в экссудативную фазу) выслушивается нежная крепитация; по мере прогрессирования патологического процесса и развития фиброзных изменений крепитация становится более звучной и грубой.

При ИЛФ выявляется еще один аускультативный феномен — так называемое попискивание, по характеру напоминающее звук трения пробки. Чаще «попискивание» выслушивается на вдохе, преимущественно над областью верхних легочных полей (по передней поверхности грудной клетки). Раньше «попискивание» считалось признаком выраженного плевропневмосклероза, так как выслушивалось преимущественно у больных с распространенным пневмофиброзом, но иногда этот аускультативный феномен выявляется на ранней стадии заболевания, преимущественно у молодых пациенток. Однако ни крепитация, ни ослабленное везикулярное дыхание, ни «попискивание» не являются патогномичными для ИЛФ. Только в комплексе с другими признаками они используются в диагностике для уточнения фазы (обострение, ремиссия) и тяжести самого заболевания.

Клиническая симптоматика ИЛФ, как следует из изложенного, не отличается многообразием. Наиболее постоянными симптомами являются сухой кашель, прогрессирующая инспираторная одышка, быстрая утомляемость и крепитирующие хрипы. Менее постоянно встречаются повышение температуры тела, боли в груди, артралгии, синдром Рейно, похудание. По мере прогрессирования заболевания нарастают симптомы ДН: цианоз, изменение ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» и др.

Течение болезни

Для ИЛФ в большинстве случаев характерно первично хроническое прогрессирующее течение. Возникшие однажды сухой кашель и одышка имеют тенденцию только к нарастанию. Скорость прогрессирования одышки у разных больных может быть различна и зависит от активности и особенностей течения патологического процесса. У большинства пациентов (75%) хроническая форма болезни прогрессирует без эпизодов обострения. В остальных случаях периодически возникают обострения, которые проявляются резким ухудшением состояния за счет усиления одышки, кашля, цианоза, похудания, отрицательной динамики показателей ФВД [снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и ДСЛ] и рентгенологической картины, ухудшением газового состава крови вследствие гипоксемии и повышением давления в легочной артерии. Иногда присоединяются лихорадка и лабораторные изменения (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, острофазовые реакции). J.W. Song и соавт. (2011) определили, что обострения ИЛФ развиваются у 21% больных.

Возникновению обострения способствуют следующие факторы: особенности генотипа, сниженная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), вирусные инфекции, хирургическое вмешательство на легких, воздействие загрязненного воздуха, прогрессирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Jones M.G., Richeldi L., 2014). Результаты исследования пепсина в ЖБАЛ, проведенного J.S. Lee и соавт. (2012), показали, что у больных ИЛФ при обострении содержание пепсина повышается до 46,8 мг/мл, при стабильном течении составляет 35,4 мг/мл, а у здоровых — 2,6 мг/мл.

Острое течение болезни проявляется резкой одышкой, слабостью, лихорадкой и быстрым прогрессированием патологического процесса. Такое начало и течение болезни характерно для десквамативных форм и встречается приблизительно в 11% случаев, а в последние годы еще реже. Следует отметить, что десквамативный вариант болезни при своевременно начатой и адекватной терапии имеет благоприятный прогноз. При относительно неблагоприятном течении десквамативной формы (лечение антибактериальными препаратами) болезнь может закончиться летально или перейти в хроническую форму, проявляющуюся прогрессирующим пневмофиброзом и формированием «сотового легкого».

Экспериментальные исследования, проведенные Л.Н. Даниловым в лаборатории экспериментальной патологии, показали, что длительная неоправданная терапия антибиотиками отрицательно сказывается

на течении ИЛФ. Это подтверждается и результатами клинических наблюдений (Новикова Л.Н. и др., 2008).

Осложнения

У больных ИЛФ вследствие прогрессирующего пневмофиброза часто развивается легочная гипертензия (ЛГ) и формируется легочное сердце, наличие которого подтверждается данными эхооплелеркардиографии. Эти данные подтверждаются на рентгенограммах (расширение ствола и ветвей легочной артерии), клиническими симптомами (тахикардия, увеличение печени, периферические отеки, цианоз). Частота ЛГ варьирует в широких пределах от 10 до 86% (Nathan S.D., Nassoun P.M., 2013).

Передким осложнением ИЛФ является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Риск возникновения тромбоэмболии при ИЛФ на 34% выше, чем у здоровых. ТЭЛА может стать непосредственной причиной летального исхода (Sprunger D.V. et al., 2012). В группе больных ИЛФ, наблюдаемых нами, ТЭЛА и тромбоз *in situ* встречались с частотой 10,5%.

Пневмоторакс и пневмомедиастинум являются редким осложнением ИЛФ (не более 1%) и наблюдаются только на стадии «сотового легкого». Еще реже (0,5%) у больных выявляются плевральные экссудаты.

Диагностика

В международных консенсусах (2000, 2013, 2015) сформулированы основные диагностические критерии. К «большим» диагностическим критериям относятся:

- исключение ИЗЛ известной этиологии (токсической, профессиональной) и синдрома при ДБСТ;
- рестриктивные и диффузионные нарушения ФВД, отсутствие признаков обструкции;
- характерная КТ-картина (признаки распространенного интерстициального фиброза преимущественно в субплевральных отделах, тракционные бронхоэктазы, признаки формирования «сотового легкого» и минимальные проявления симптома «матового стекла»;
- чрезбронхиальная биопсия (ЧББ) и/или бронхиолоальвеолярный лаваж (БАЛ) не вызывают подозрений в отношении других заболеваний.

К «малым» диагностическим критериям относятся:

- возраст старше 50 лет;
- инспираторная одышка;

- длительность заболевания более 3 мес;
- двусторонние крепитирующие хрипы.

Наличие четырех «больших» диагностических признаков и трех из четырех «малых» позволяет установить диагноз ИЛФ без гистологической верификации.

Важное значение в диагностике ИЛФ придается адекватной оценке анамнестических данных, жалоб больного и результатов врачебного осмотра. Необходимо подробно и в хронологическом порядке собрать сведения о профессии, географических факторах, особенностях окружающей среды, бытовых условиях.

Лабораторные методы (общеклинические, биохимические, иммунологические, вирусологические, микробиологические). Диагностическая ценность общепринятых лабораторных методов исследования незначительна. В начале заболевания и при остром течении средний показатель уровня гемоглобина у больных не выходит за пределы нормальных значений (133 г/л у женщин и 142 г/л у мужчин). На поздних стадиях заболевания при выраженной ДН в большинстве случаев повышается вязкость крови и содержание гемоглобина превышает норму. Наряду с этим у 5 из 496 больных, длительно наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ, в терминальной стадии заболевания развилась выраженная и рефрактерная к лечению нормохромная анемия.

Лейкоцитоз свыше $9,5 \times 10^9$ /л выявляется у 19% и только у 10% больных свыше 12×10^9 /л. Значение СОЭ колебалось от 2 до 61 мм в час, средний показатель СОЭ составил у женщин $19,4 \pm 1,0$, а у мужчин — $18,3 \pm 1,2$ мм/ч. Уровни СОЭ выше 25 мм/ч регистрировались приблизительно у одной трети больных. Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг в формуле крови (до 20–25%) и увеличение СОЭ определялись у больных с острым течением болезни, при обострении хронического течения ИЛФ, при присоединении инфекции. При медленно прогрессирующем течении хронической формы ИЛФ показатели клинического анализа крови, как правило, не выходили за пределы нормальных значений. Эозинофилия периферической крови выявлялась редко, не превышала 14% и, как правило, являлась следствием длительного и необоснованного назначения антибактериальных препаратов.

Диспротеинемия регистрировалась в основном за счет увеличения фракции γ -глобулинов с различной частотой (от 40 до 80% случаев). Увеличение γ -глобулинов свыше 24% выявлялось приблизительно у одной трети больных.

Исследования периостина в качестве лабораторного маркера ИЛФ (Okamoto M. et al., 2011) показали, что его экспрессия стимулируется пролиферацией фибробластов. Содержание периостина в сыворотке крови при ИЛФ было значительно выше по сравнению с ХОБЛ и коррелировало с прогрессированием заболевания и изменениями показателей ФВД. Однако эти результаты предварительны, не доказана специфичность этого показателя, поэтому внедрение его в клиническую практику преждевременно.

Использование альвеомуцина (муциновый антиген 3EG5), секретруемого альвеолоцитами 2-го типа, в качестве диагностического критерия вряд ли можно считать обоснованным. Альвеомуцин неспецифичен для ИЛФ, его содержание изменяется при многих заболеваниях. Повышение содержания альвеомуцина в сыворотке крови отмечается при многих ДПЗЛ, профессиональных заболеваниях и пневмонии.

Изменения показателей иммунологического статуса при ИЛФ также неспецифичны, поэтому исследование их имеет значение не столько в плане нозологической идентификации патологического процесса, сколько в оценке патогенетических механизмов развития болезни, в решении вопросов лечебной тактики. Для этих целей определяются следующие показатели в периферической крови: ЦИК, IgA, IgG и IgM, комплемент, РФ, антинуклеарные антитела, аутоантитела (противолегочные, к митохондриям, к гладкой мускулатуре). Перечисленные показатели могут служить критерием интенсивности аутоиммунных процессов в организме и используются для дифференциальной диагностики с ДБСТ.

В связи с тем, что степень отклонения иммунологических показателей от нормы зависит от особенностей течения болезни, в литературе можно встретить существенные различия в оценке иммунологической реактивности больных ИЛФ. Это же относится и к оценке ряда иммунологических показателей, определяемых в ЖБАЛ. Исследования, проведенные Т.П. Сесь и соавт. (2000), показали, что наиболее информативными у больных ИЛФ являются следующие показатели: повышение общего числа эффекторных клеток в ЖБАЛ (альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов), увеличение числа Т-лимфоцитов — хелперов, повышение активности ИЛ-1 и ИЛ-2, пролиферативной активности Т-лимфоцитов, активности протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы. А.С. Захарова и соавт. (2006) в своей работе показали, что повышение уровней ИЛ-8 от 201 до 700 нг/мл, TNF- β от 61 до 95 нг/мл и уменьшение содержания ИЛ-1 от 100 до 300 нг/мл в крови и ЖБАЛ

больных ИЛФ свидетельствуют об активности патологического процесса и его прогрессировании.

При ИЛФ, как и при большинстве других ИЗЛ, патологический процесс локализуется преимущественно в респираторной зоне. В связи с этим диагностическая информативность исследования мокроты невелика, но имеет значение для дифференциальной диагностики с туберкулезом и неинвазивной аденокарциномой. Показатели анализа мочи, концентрационной и выделительной функции почек у больных ИЛФ не отклоняются от нормы, поэтому обнаружение изменений этих показателей косвенно может свидетельствовать в пользу ДБСТ.

Лучевые методы исследования. Появление изменений на рентгенограммах не всегда совпадает с возникновением ведущего клинического признака — одышки и/или сухого кашля. Анализ рентгенологических проявлений ИЛФ позволяет выделить группы больных с преимущественным поражением интерстициальной ткани легких (фиброзный вариант болезни) и с преимущественным поражением альвеол (десквамативный вариант). При фиброзном варианте «сотовое легкое» начинает формироваться рано. Переход десквамативного варианта болезни в хроническую форму в своем исходе также проявляется рентгенологической картиной пневмофиброза, формированием «сотового легкого».

Изменения на рентгенограммах двусторонние, могут быть несимметричными, с наибольшей выраженностью в периферических и нижних легочных полях. Стадия интерстициального отека и интерстициального «воспаления» рентгенологически обычно характеризуется появлением дополнительных элементов легочного рисунка, утратой его четкости, потерей структурности корней, плевральной реакцией, перегородочными линиями (линии Керли), сетчатой деформацией легочного рисунка. Подобные изменения в легких могут наблюдаться при вирусных инфекциях (грипп, острая респираторно-вирусная инфекция). Сетчатость и тяжесть отчетливо прослеживаются до периферии легких, иногда полностью перекрывая сосудистый рисунок. Наряду с этим могут определяться вздутые дольки, дисковидные ателектазы. Объем нижних долей уменьшается. Вокруг бронхососудистого пучка базальных сегментов определяются муфтообразные изменения. Прозрачность легочной ткани в верхних долях кажется повышенной в сравнении с нижними (рис. 2.5, а). Купол диафрагмы располагается выше обычного (на уровне переднего отдела IV–V ребер) (рис. 2.5, б). Расширение легочных артерий в корнях может быть обусловлено

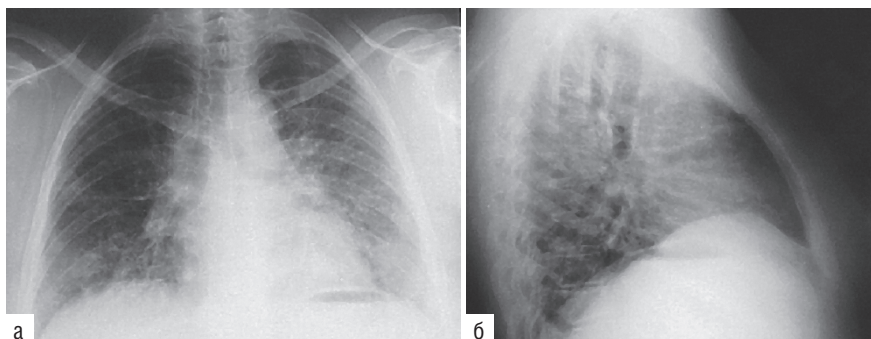


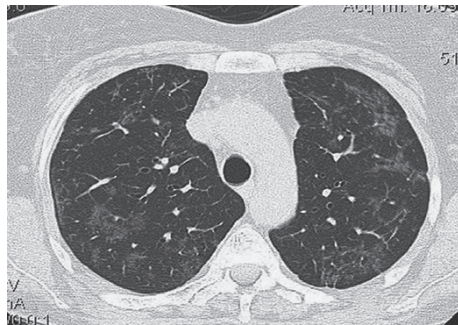
Рис. 2.5. Рентгенограммы органов грудной полости больной идиопатическим легочным фиброзом: а — в прямой проекции; б — в боковой проекции. Распространенные интерстициальные изменения в виде сетчатой и тяжистой деформации легочного рисунка преимущественно в нижних отделах, уменьшение объема нижних долей легких, высокое расположение купола диафрагмы

как интерстициальными изменениями, уменьшением объема нижних долей, так и повышением давления в малом круге кровообращения.

По мере прогрессирования пневмофиброза перестройка легочного рисунка становится все более выраженной с формированием ячеистой деформации легочного рисунка и картины «сотового легкого». Для преимущественно интерстициального (фиброзного) типа рентгенологических изменений характерно постепенное начало болезни, хроническое и медленное прогрессирование, раннее формирование «сотового легкого». Исследование биопсийного материала выявляет у этих больных признаки умеренной клеточной инфильтрации и прогрессирующего фиброза межальвеолярных перегородок. Приблизительно у 10–15% больных ИЛФ выявляются рентгенологические изменения альвеолярного характера по типу двусторонних инфильтративных затенений различной интенсивности и протяженности. На фоне инфильтративных затенений диафрагма дифференцируется плохо. Корни легких с нечеткими контурами (рис. 2.6).

В клиническом плане эта группа больных отличается острым началом заболевания (десквамативная форма). При гистологическом исследовании биопсийного материала легких определяется выраженная клеточная инфильтрация альвеол и межальвеолярных перегородок. Фиброзирование межальвеолярных перегородок при десквамативном варианте болезни выражено незначительно.

Рис. 2.6. Высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки. Диагноз: десквамативная форма идиопатической фиброзирующей болезни легких. Выявляется двустороннее диффузное усиление внутридолькового интерстиция (картина компьютерной томографии «матового стекла»)



Гипертензия малого круга кровообращения приблизительно у одной трети больных ИЛФ на рентгенограммах проявляется расширением ствола легочной артерии и ее крупных ветвей. Увеличение внутригрудных лимфатических узлов при рентгенографии органов грудной полости, как правило, не выявляется, но при КТ-исследовании незначительная лимфаденопатия определяется приблизительно в одной трети случаев.

Рентгенологические изменения при ИЛФ зависят не только от формы (хроническая, острая), но и от стадии болезни. Так, стадия интерстициального отека легких на рентгенограммах может не проявляться, поэтому ориентация на рентгенологические данные как наиболее ранние проявления болезни вряд ли обоснована. В этих случаях более информативной является ВРКТ.

ВРКТ позволяет выявить основные признаки ИЛФ: диффузные, нежные ретикулярные изменения, обусловленные утолщением внутридолькового и междолькового интерстиция. Контуры плевральных листков, сосудов и бронхов становятся неровными и нечеткими. Максимально выраженные изменения локализуются в подплевральных и наддиафрагмальных отделах, отмечается их нарастание по направлению от верхушек к диафрагме. На более поздних стадиях патологического процесса именно в субплеврально расположенных участках ретикулярных изменений возникают признаки «сотового легкого» в сочетании с тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами.

При первичном проведении ВРКТ в субплевральных отделах отмечается стойкая КТ-картина «матового стекла» (по-видимому, проявления внутридолькового фиброза), на фоне которой в последующем появляются признаки уменьшения объема пораженной части легкого (тракционные бронхиолоэктазы, увеличение объема прилежащей эпиплевральной жировой клетчатки). Затем начинают появляться толсто-

стенные кисты (в начале мелкие и частично заполненные экссудатом, которые потом трансформируются в воздухосодержащие кисты, постепенно увеличивающиеся в диаметре). Ячейки размером от 1 до 20 мм в диаметре на КТ выявляются гораздо раньше, чем на рентгенограммах и линейных томограммах, особенно при первично хронической форме ИЛФ. Это позволяет на значительно более ранних этапах установить стадию формирования так называемого «сотового легкого». Те изменения, которые на обычных рентгенограммах представляются равномерными (диффузными), на КТ мозаичны с преимущественно периферической (субплевральной) локализацией [этапы формирования «сотового легкого» на ВРКТ (рис. 2.7)].

Таким образом, стойкий участок уплотнения легочной ткани интерстициального характера по типу «матового стекла» является относительно ранним признаком формирования фиброзных изменений в легочной ткани. При прогрессировании заболевания с течением времени на месте участков «матового стекла» формируются зоны нежных ретикулярных изменений (стадия НСИП), а затем и «сотового легкого» (стадия ОИП) (рис. 2.8).

В процессе длительного наблюдения пациентов с ИФБЛ были выявлены новые лучевые признаки заболевания: проявления пластинчатого коллабирования легочной ткани (переменные изменения, предшествующие развитию внутридолькового фиброза), проявления внутридолькового фиброза (стойкая КТ-картина «матового стекла») и разные этапы формирования «сотового легкого». В начале выявлялись единичные «соты», лучше видимые при проведении КТ-исследования «на выдохе». Спадение легочной ткани в задних субплевральных отделах при исследовании «на выдохе» позволяет лучше визуализировать неспадающиеся мелкие воздухосодержащие кисты, имеющие жесткую соединительнотканную стенку. Такой феномен предлагает новый повод для проведения КТ-исследования «на выдохе» (ранее оно использовалось только для выявления «воздушных ловушек» в легочной ткани, позволяющих подтвердить наличие обструктивных нарушений легочной ткани, и для проведения дифференциальной диагностики обструктивных и перфузионных нарушений при мозаичности легочного рисунка в сочетании с проявлениями ЛГ) (рис. 2.9).

В последующем на месте единичных мелких кист отмечалось формирование ряда, а затем и рядов «сот», размер которых со временем укрупнялся, а площадь поражения нарастала. Именно площадь поражения легких предлагают использовать как основной критерий жизнеспособности пациента и определения периода трансплантацион-

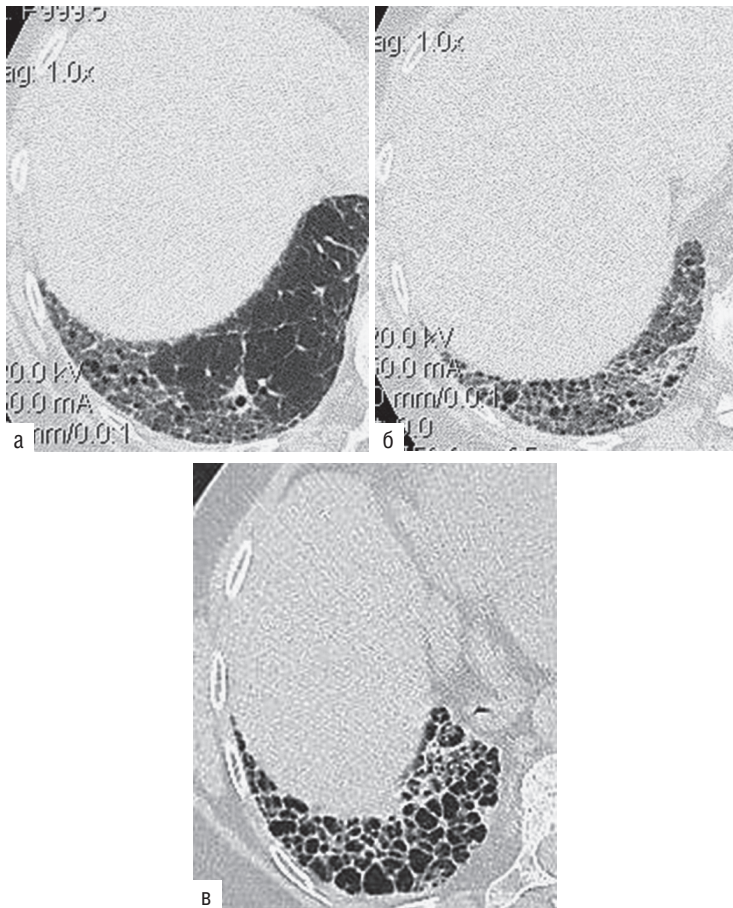


Рис. 2.7. Этапы формирования «сотового легкого» на высокоразрешающей компьютерной томографии. Больная идиопатическим легочным фиброзом. Высокорастворяющая компьютерная томография от 2013 г.: а — КТ-картина «матового стекла» в нижнезадних субплевральных отделах, незначительное расширение просвета мелких бронхов (начальные признаки уменьшения объема). Высокорастворяющая компьютерная томография от 2015 г.; б — КТ-картина стойкого «матового стекла», формирование мелких единичных «сот», тракционных бронхиолоэктазов (признаки уменьшения объема, фиброзных изменений в легочной ткани). Высокорастворяющая компьютерная томография от 2017 г.; в — формирование «сотового легкого» с множественными крупными «сотами», увеличение объема эпиплевральной жировой клетчатки (стадия обычной интерстициальной пневмонии)

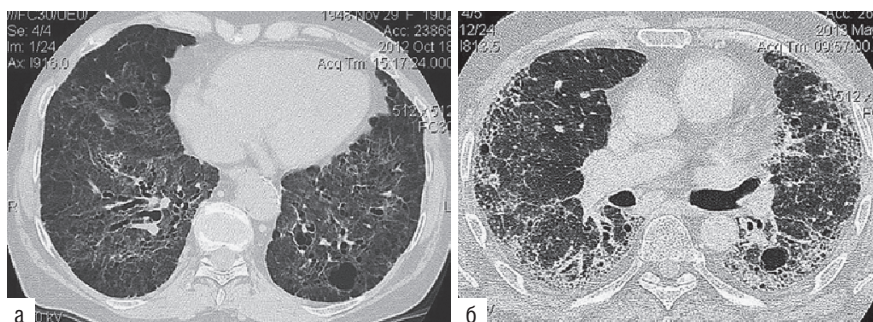


Рис. 2.8. а — высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки. Диагноз: идиопатическая фиброзирующая болезнь легких, стадия неспецифической интерстициальной пневмонии. Выявляется КТ-картина «матового стекла» за счет утолщения внутридолькового интерстиция в задненижних субплевральных отделах с обеих сторон с признаками уменьшения объема пораженной части легкого (тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, средостенный липоматоз) — проявления внутридолькового фиброза; б — высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки. Диагноз: идиопатическая фиброзирующая болезнь легких, стадия обычной интерстициальной пневмонии. Определяется формирование «сотового легкого» в субплевральных отделах на всем протяжении легочных полей с обеих сторон, воздухосодержащие кисты, тракционные бронхоэктазы мелких бронхов в зоне фиброзных изменений

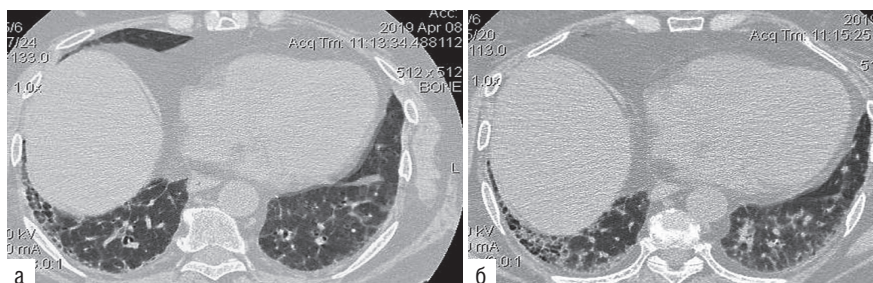


Рис. 2.9. Диагноз «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких»: а — высоко-разрешающая компьютерная томография органов грудной клетки, исследование «на вдохе». КТ-картина «матового стекла» за счет утолщения внутридолькового интерстиция в задненижних субплевральных отделах с обеих сторон. Немногочисленные мелкие «соты» в субплевральных отделах справа; б — высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки. Исследование «на выдохе», определяются мелкие «соты» в коллабированной легочной ткани слева

ного окна. Далеко зашедшие стадии фиброзирующих болезней легких характеризуются не только формированием «сотового легкого» с крупным диаметром сот, но и появлением в зонах фиброзных изменений точечных обызвествлений (участки патологического костеобразования), которые ранее принимались за посттуберкулезные изменения. Аналогичные точечные обызвествления могут формироваться и в участках фиброза без «сотового легкого», оцениваемых при ВРКТ как проявления НСИП (рис. 2.10).

Десквамативная форма ИФБЛ при ВРКТ проявляется наличием зон «матового стекла» в кортикальных отделах легких, в ядерных отделах легких или диффузно на всем протяжении легких. Признаки фиброза отсутствуют или выражены весьма умеренно в виде тонких линейных тяжей вдоль плевры (стойкое субплевральное коллабирование с фиброзированием легочной ткани).

Общепринятым является мнение о тесной взаимосвязи симптома «матового стекла» и активности воспалительного процесса в легочной ткани. Однако нет убедительных доказательств количественной взаимосвязи между степенью выраженности симптома «матового стекла» и уровнем активности патологического процесса, определяемой резуль-

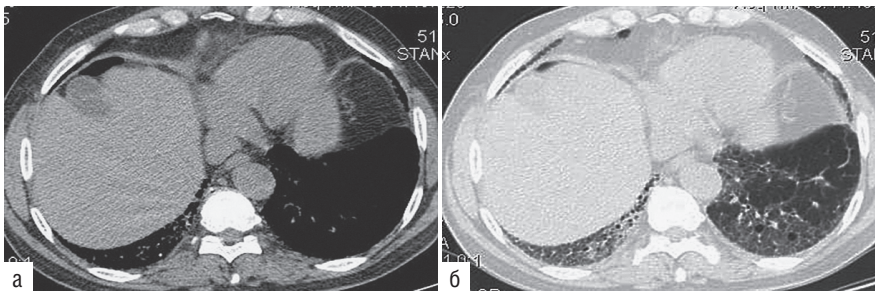


Рис. 2.10. Больной идиопатическим легочным фиброзом (при морфологическом исследовании — обычная интерстициальная пневмония, при высокоразрешающей компьютерной томографии — паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии): а — компьютерная томография — мягкотканное электронное окно — точечное субплевральное обызвествление в S10 справа в области формирования внутридолькового фиброза на срезе в легочном электронном окне; б — высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки. Выявляется картина «матового стекла» за счет утолщения внутридолькового интерстиция в задненижних субплевральных отделах с обеих сторон с признаками уменьшения объема пораженной части легкого (тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, средостенный липоматоз)

татами биохимических, иммунологических и морфологических методов исследования (Тюрин И.Е., 2003).

В трудных диагностических случаях для уточнения природы изменений в легочной ткани применяются гибридные лучевые методы (совмещенная позитронно-эмиссионная и КТ). Результаты исследования Д.Н. Виноградовой и соавт. (2002) показали, что при ИЛФ на ранней стадии патологического процесса изменения по типу «матового стекла», равномерное утолщение стенок бронхов и расширение теней сосудов были обратимыми. Участки уплотнения легочной ткани подвергались частично обратному развитию с формированием в этих областях интерстициального фиброза линейной формы. На основании динамического наблюдения были определены необратимые изменения на КТ: хаотичная сетчатая и/или линейная деформация легочного рисунка, воздушные кисты от 2 до 20 мм в диаметре, бронхиолоэктазы в участках уплотнения легочной ткани, тракционные бронхоэктазы, сочетание расширения бронхосудистых пучков и неравномерного утолщения стенок сосудов и бронхов. Все эти изменения являются элементами сформированного «сотового легкого».

Проведенный А.А. Сперанской анализ результатов КТ в динамике 130 больных фиброзирующими процессами в легких, находившихся в клинике пульмонологии, выявил следующие компьютерно-томографические особенности поражения интерстиция: более частое поражение внутридолькового интерстиция (94,6%), чем междолькового интерстиция (71,5%), часто встречающиеся симптомы «утруски легочной ткани» (49,3%) и «атолла» (24,6%). КТ-особенности инфильтративных изменений при фиброзирующих процессах включали наряду с наличием двусторонних диффузных инфильтративных затенений, не соответствующих сегментарному строению легочной ткани (13,1%), участки ОП (6,2%) и локальные инфильтративные изменения (11,5%), свидетельствующие о наличии коморбидных процессов (пневмония, инфаркт легкого). КТ-особенности фиброзных изменений характеризовались, наряду с формированием «сотового легкого» (40,0%), высокой частотой выявления внутридолькового фиброза (66,1%) с наличием «застывшей» картины усиления внутридолькового интерстиция, а также формированием так называемых благоприятных типов пневмофиброза — тяжистого (36,9%) и звездчатого (5,4%) характера. Выявлялись также изменения трахеобронхиального дерева: наряду с бронхиолоэктазами (49,2%) и бронхоэктазами тракционного характера (56,9%) варикозные бронхоэктазы (11,5%), проявления деформирующего бронхита (28,5%) и бронхиальной обструкции (36,9%). Обращала

на себя внимание высокая частота встречаемости внутригрудной лимфаденопатии (38,5%) (Амосов В.И., Сперанская А.А., 2015).

Отдельного внимания заслуживает трансформация лучевой картины ИФБЛ при сочетании с ХОБЛ, так как значительная часть пациентов являются злостными курильщиками. Изменение клинико-лучевых признаков при сочетании этих нозологических форм могут сделать их неузнаваемыми.

Особенности клинико-лучевых проявлений идиопатического легочного фиброза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких:

- мужчина, старше 70 л., курильщик, профессиональные вредности;
- наличие эмфиземы, характерной для ХОБЛ (центриацинарной, буллезной, панлобулярной), компенсаторное вздутие легочной ткани в нижних отделах и признаки бронхиальной обструкции (неравномерность вентиляции легочной ткани, наличие «воздушных ловушек», усиливающихся при проведении функционального КТ-исследования «на выдохе»);
- трансформация «сотового легкого» (формирование кист неправильной формы, большого размера, с толстыми стенками, локализуется в верхних субплевральных и ядерных отделах);
- низкое стояние купола диафрагмы, каплевидное сердце, но сохраняются признаки уменьшения объема легочной ткани (липематоз средостения и экстраплевральный липематоз);
- частая коморбидность (ТЭЛА, новообразования и др., более тяжелое течение).

Сочетание ХОБЛ и ИФБЛ приводит к взаимному ухудшению течения обоих процессов и более частому присоединению других патологий (рис. 2.11).

Другой необычный вариант течения ИФБЛ — идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз.

Клинико-лучевые особенности идиопатического плевропаренхимального фиброэластоза:

- изменения (плевральный и субплевральный паренхиматозный фиброз) определяются преимущественно в верхних долях легких;
- в анамнезе пневмотораксы;
- неблагоприятный прогноз: летальность около 40%;
- своеобразные КТ-проявления: двусторонние иррегулярные плевропаренхимальные уплотнения/фиброз, объем верхних долей уменьшен, архитектура нарушена, тракционные бронхоэктазы и «сотовое легкое» с крупными кистами, подтягивание вверх корней легких;