

Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова, А. И. Ячник ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ КАК ОДНА ИЗ ФОРМ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Терминология и классификация

История проблемы начинается в 1935 г., когда L. Hamman и A. Rich описали 4 больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти пациентов в течение 4–6 месяцев от начала возникновения болезни [16]. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание "острый диффузный интерстициальный фиброз легких" (acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs) [17]. Длительное время синдромом Hamman-Rich назывались и заболевания с хроническим течением, однако в последнее время данный синдром относят лишь к быстро прогрессирующей или острой интерстициальной пневмонии.

В 1964 г. J. Scadding и J. Gough [23] предложили термин "фиброзирующий альвеолит", который отражает основные ключевые признаки заболевания — воспаление и фиброз. В Украине и в большинстве странах СНГ используется термин "идиопатический фиброзирующий альвеолит" (ИФА), в котором также отражены первичность и неясная природа заболевания. Синонимами ИФА являются "идиопатический легочный фиброз" (idiopathic pulmonary fibrosis) — термин, чаще всего используемый в американской литературе, и "криптогенный фиброзирующий альвеолит" (cryptogenic fibrosing alveolitis), получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании.

В 1965 г. A. Liebow и соавт. описали десквамативную интерстициальную пневмонию, а в 1968 г. A. Liebow и D. Smith [21] выделили 5 морфологических вариантов интерстициальной пневмонии:

- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией;
- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония.

Несколько позже два последних варианта были исключены из классификации в связи с установлением их этиологических факторов (лимфоидная интерстициальная пневмония как проявление лимфопролиферативных болезней и гигантоклеточная — как результат воздействия тяжелых металлов).

В 1998 г. A. Katzenstein и J. Myers [19] предложили четыре варианта идиопатической интерстициальной пневмонии:

- обычная интерстициальная пневмония (usual interstitial pneumonia — UIP);
- десквамативная интерстициальная пневмония (desquamative interstitial pneumonia — DIP);
- острая интерстициальная пневмония (acute interstitial pneumonia — AIP);
- неспецифическая интерстициальная пневмония (nonspecific interstitial pneumonia — NSIP).

В классификацию не включен облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией, так как бронхиолит, как правило, обусловлен воздействием экзогенных факторов (вдыхание агрессивных токсических газов, паров, дымов; у детей — вирусная инфекция). Соответственно такая патология легких не может относиться к идиопатической [3].

Когда в 1994 г. была впервые описана категория NSIP, она считалась "термином-мусорницей" для всех неклассифицированных интерстициальных пневмоний [5]. Пациенты с подозреваемой или известной этиологией, такой, как вдыхание вредных веществ, воздействие лекарств, острое повреждение легких, сопутствующие заболевания соединительной ткани, — вносились в эту категорию, наряду с пациентами, для которых этиология так и осталась неясной. Однако из этой категории исключались пациенты с фоновым иммунодефицитом и с подозрением на инфекции. В последующем было опубликовано несколько дополнительных сообщений по NSIP [14, 27 и др.], и представление о NSIP из широкого, открытого термина превратилось в концепцию о конкретной форме идиопатической интерстициальной пневмонии. Гистологически — это клеточная интерстициальная пневмония с однородной картиной, характеризующейся лимфоплазмочитарной инфильтрацией в пределах альвеолярных перегородок [5].

Классификация A. Katzenstein и J. Myers основана на морфологическом подразделении форм идиопатических интерстициальных пневмоний, однако данная классификация позволяет предсказать особенности клинической картины, ответ на противовоспалительную терапию и прогноз заболевания.

Наиболее частой формой является обычная интерстициальная пневмония, на долю которой приходится до 90 % всех случаев идиопатических пневмоний. UIP характеризуется плохим прогнозом, летальность в течение пяти лет превышает 60 %.

Удельный вес десквамативной интерстициальной пневмонии составляет около 5 %. DIP отличается чувствительностью к кортикостероидам и хорошим прогнозом, однако иногда возможно прогрессирование болезни до стадии "сотового легкого". Летальность при DIP не превышает 25 %.

Острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена — Рича) встречается редко — не более 1 % в структуре идиопатических пневмоний. AIP характеризуется резко прогрессирующим течением, летальность достигает 90 %, хотя в некоторых наблюдениях отмечалась репарация паренхимы легких без остаточных явлений.

На долю неспецифической интерстициальной пневмонии приходится около 5 %. NSIP характеризуется подострым течением, более чем в 80 % случаев наблюдается регрессия или стабилизация воспалительного процесса, летальность не превышает 11–17 % [1, 9].

В 1999 г. Европейское респираторное общество (ERS) и Американское торакальное общество (ATS) пришли к соглашению по поводу классификации и определения

понятия ИФА [10]. Сущность этого соглашения заключается в выделении по морфологическим критериям ИФА из группы заболеваний, сходных по клиническим проявлениям. ИФА — заболевание, имеющее гистологическую картину обычной интерстициальной пневмонии. К ИФА не относятся и должны рассматриваться как отдельные нозологические формы все остальные патологические состояния, ранее считавшиеся вариантами ИФА: десквамативная интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена-Рича), неспецифическая интерстициальная пневмония.

Принятое ERS и ATS соглашение не может полностью разрешить все противоречия во взглядах на проблему ИФА. По мнению М. М. Ильковича и соавт. [3], все указанные выше идиопатические интерстициальные пневмонии следует рассматривать как единую нозологическую форму (ИФА), клинические проявления которой и течение (острое, подострое и хроническое) зависят от выраженности экссудации и пролиферации в тканях легких.

Вместе с тем, соглашение — это попытка хоть как-то упорядочить существовавшие разночтения. В настоящее время во всех областях знаний, в том числе и в медицине, наблюдается интенсивное развитие интеграционных процессов. Для проведения эпидемиологических исследований, многоцентровых клинических испытаний новых лекарственных препаратов необходимы единые подходы к пониманию сущности болезни, единые классификации, схемы диагностики и лечения. С этих позиций, несмотря на дискуссионный характер ряда положений, международное соглашение по ИФА, с нашей точки зрения, может составить основу для объединения усилий ученых и практических врачей разных стран в решении этой сложной проблемы в пульмонологии.

Таким образом, *ИФА — это заболевание легких неясной природы с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, характеризующееся нарастающей легочной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу.*

Эпидемиология

Данные о распространенности ИФА значительно варьируют. Это связано в первую очередь с существовавшей терминологической неопределенностью. По сведениям ATS [24], распространенность ИФА составляет 20,2 случая на 100 тыс. среди мужчин и 13,2 — среди женщин. Заболеваемость ИФА достигает 11,3 случая в год на 100 тыс. у мужчин и 7,1 — у женщин [13], увеличиваясь с возрастом. Примерно 2/3 пациентов с ИФА старше 60 лет.

Смертность от ИФА больше в старшей возрастной группе и составляет в среднем 3,0 на 100 тыс. населения, медиана выживаемости колеблется от 2,3 до 5 лет [9].

Этиология и патогенез

Существовавшие многие годы теории вирусного, аутоиммунного, наследственного и полиэтиологического происхождения ИФА пока не получили доказательств [15, 24]. На сегодня приходится говорить о каком-то неизвестном причинном факторе, который запускает каскад стереотипных реакций легочной ткани, рассматриваемых как воспаление. Оно проявляется скоплением и активацией клеток-эффекторов (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты) с формированием интерстициального и внутриальвеолярного отека, дезорганизацией структурной основы альвеол, интерстиция и терминальных бронхов, измене-

нием количественного и качественного состава сурфактанта. Эти деструктивные изменения идут одновременно с патологически усиленным репаративным процессом в виде пролиферации фибробластов и отложения коллагена, что в конечном итоге приводит к формированию легочного фиброза с вытекающими отсюда вентиляционными, гемодинамическими и системными эффектами. При этом процесс фиброобразования настолько интенсивен, что порой не соответствует повреждению, его вызвавшему. Это дает основание предполагать первичную роль фиброобразования в патогенезе ИФА без существенного влияния на него воспалительного процесса [9].

По мере прогрессирования фиброза и легочной недостаточности развивается хроническое легочное сердце.

Патоморфология

Патоморфологические изменения при ИФА носят неспецифический характер и в значительной степени зависят от стадии воспалительного процесса. Патологические изменения особенно выражены в той части легочной ткани, которая прилежит к субплевральной зоне в нижних долях легких. При этом изменения самой плевры минимальны, что отличает патоморфологические изменения при ИФА от таковых при других формах фиброза легких (асбестоз, пневмоконियोзы) [8].

Патоморфологические изменения при UIP, составляющей гистологический паттерн ИФА, разнообразны. Начальную стадию воспаления связывают с повреждением стенки альвеол по периферии ацинуса [20]. Ранними гистологическими изменениями при UIP считают аккумуляцию клеток в нормальной стенке альвеол, которые в последующем обуславливают изменение интерстиция и эпителиальных клеток.

Важным признаком в диагностике UIP является мозаичность морфологических изменений в паренхиме легких, что позволяет в одном небольшом участке легочной ткани наблюдать все фазы патологического процесса: интактную ткань, отек и инфильтрацию интерстиция и альвеол, зоны пролиферации фибробластов и участки "сотового легкого".

Большинство фиброзных очажков состоит из эозинофильного коллагена с небольшим количеством клеток, чаще всего очажки носят ацеллюлярный характер; депозиты коллагена приводят к утолщению альвеолярных перегородок и образованию рубцовой ткани; формируется "сотовое легкое", по мере того как нарастают рубцовые изменения. К более поздним изменениям относят увеличение воздушного пространства, изменения эпителия бронхиол и гиперплазию альвеолярных пневмоцитов. Морфологическая структура "сотового легкого" манифестирует по мере нарастания рубцовых изменений; в легких происходит реструктуризация морфологических элементов органа, картина которой еще дополняется коллапсом альвеол. Эти изменения относят к конечным этапам болезни [4].

Большинство фиброзных зон, так называемых старых зон, состоит из коллагеновых ацеллюлярных узелков; местами встречаются участки агрегатов с активной пролиферативной функцией фибробластов и миофибробластов. Эти агрегаты обозначают как фибробластические очажки. Они характеризуются появлением веретенообразных остроконечных клеток, расположенных вдоль альвеолярных перегородок. Фибробластические очажки широко рассеяны и могут быть идентифицированы в очаге воспаления, в зоне фиброза и "сотового легкого". Обна-

ружение фибробластических очажков, депозиты коллагена и формирование рубцовой ткани с исходом в "сотовое легкое" являются основной гистологической характеристикой UIP [10].

Если сравнить основные составляющие морфологических изменений при UIP — воспаление и фиброз, то преобладают фиброзные процессы. Для UIP не характерна выраженная фаза воспалительных реакций, включая и инициальную стадию повреждения легочных структур. Следует подчеркнуть, что при UIP не происходит аккумуляции клеток воспаления в альвеолярном пространстве, что отличает UIP от DIP [8].

DIP характеризуется гистологической картиной равномерного скопления и распределения в альвеолярном пространстве макрофагов. Большинство клеток в пространстве альвеол относится к мононуклеарам, хотя в отдельных местах встречаются многоядерные гигантские клетки. В альвеолярных перегородках при DIP происходят минимальные изменения, которые характеризуются отложением коллагена с развитием воспалительного инфильтрата. Гиперплазия эпителиального покрова отмечается только в отдельных местах. Образование фибробластических очажков наблюдается редко, поэтому изменения легких по типу сотовых не доминируют. Монотонная, однообразная картина гистологических изменений при DIP контрастирует с гетерогенной картиной при UIP [15].

AIP, или болезнь Хаммена — Рича, характеризуется диффузным интерстициальным фиброзом. Отличает AIP от других интерстициальных пневмоний активная пролиферация фибробластов и миофибробластов при минимальном отложении коллагена. Изменения однообразны по всем полям зрения и свидетельствуют о недавнем повреждении легочной ткани и остром ответе ее на это повреждение. Характерно диффузное утолщение альвеолярных перегородок, некроз эпителиальных клеток и коллапс альвеол. Если воспалительный процесс продолжается более 1 мес, то появляются изменения по типу "сотовых легких" [9].

Патоморфологические изменения при NSIP характеризуются как воспалительными проявлениями, так и фиброзом альвеолярных перегородок. В целом гистологическая картина при NSIP напоминает изменения, наблюдаемые при UIP. Основной гистологической характеристикой NSIP является однообразность сочетания воспалительных и фибротических процессов, в то время как при UIP они носят отчетливый гетерогенный характер, то есть не встречается сходных полей воспаления и фиброза легочной ткани. Клеточный состав воспалительного инфильтрата состоит из лимфоцитов и плазматических клеток, которые относительно часто встречаются при NSIP, что также является отличительной особенностью этой формы идиопатических пневмоний [5, 14].

Клиническая картина

Основными жалобами больных являются одышка и непродуктивный кашель. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, предложение, не может ходить, обслуживать себя.

Начало болезни, как правило, незаметное, хотя в ряде случаев возможно и острое начало с лихорадкой, сухим кашлем и одышкой. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, больные успевают адаптироваться к

одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Большинство пациентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1—3 лет.

В среднем в 20 % случаев отмечается продуктивный кашель, даже с гиперсекрецией мокроты, причем данный признак ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом заболевания.

Лихорадка при ИФА наблюдается относительно редко. Характерным признаком является похудание, часто отмечается общая слабость, артралгии, миалгии, изменение ногтевых фаланг в виде "барабанный палочек".

При аускультации довольно часто (около 80 %) наблюдаются звуковые феномены, напоминающие крепитацию: "треск целлофана" в конце вдоха. Вначале этот феномен определяется лишь в нижних отделах легких, со временем распространяясь на остальные зоны легких.

В процессе прогрессирования болезни нарастает цианоз, формируется хроническое легочное сердце.

В терминальной стадии при формировании "сотового легкого" могут определяться самые разнообразные аускультативные феномены, характеризующие выраженные структурные нарушения легочной ткани (сухие и влажные разнотембровые хрипы).

Диагностика

Лабораторные тесты при ИФА обычно не имеют диагностической значимости. В 90 % случаев наблюдается повышение СОЭ, у большинства больных обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, у 30 % пациентов — повышение общего уровня иммуноглобулинов. 20—40 % больных ИФА без сопутствующих диффузных заболеваний соединительной ткани имеют повышенные титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител [1, 24].

Рентгенография органов грудной клетки. Наиболее частым признаком ИФА являются двухсторонние диссеминированные изменения ретикулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких. На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу "матового стекла", эти изменения особенно заметны при сравнении серийных рентгенограмм. При прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления размерами 0,5—2 см, отражающие формирование "сотового легкого", могут быть видны линейные тени дисковидных ателектазов.

Вместе с тем, до 16 % пациентов с гистологически доказанным диагнозом ИФА могут иметь неизменную рентгенологическую картину. В среднем число диагностических ошибок при анализе обзорных рентгенограмм достигает 50 % [9].

Компьютерная томография высокого разрешения (ВРКТ) — основная рентгенологическая методика в диагностике ИФА. Диагностическая специфичность ВРКТ-картины при ИФА достигает 90 % [18, 25].

На ранних стадиях ИФА выявляются признаки интерстициального воспаления. Определены следующие КТ-симптомы альвеолита: утолщение междольковых перегородок, "матовое стекло" — понижение прозрачности легочной ткани, на фоне которого видны легочные сосуды, обусловленное утолщением внутрималькового интерстиция за счет его инфильтрации и/или начальным

накоплением экссудата и клеток воспаления в альвеолах. Наряду с этим часто определяется равномерное утолщение стенок крупных (долевых и сегментарных) бронхов, расширение теней сосудов [2].

Изменения являются двухсторонними, зоны "матового стекла" в большинстве случаев имеют распространенный характер. Утолщение междольковых перегородок, равномерное утолщение стенок бронхов, расширение тени сосудов наблюдается преимущественно в средних и нижних зонах легких. Субплевральная локализация характерна для утолщения междольковых перегородок и "матового стекла". Равномерное утолщение стенок бронхов и расширение сосудистых теней прослеживается во всех случаях центрально в задних сегментах средне-нижних зон.

К поздним стадиям ИФА относятся случаи, когда патологический процесс представлен фиброзными изменениями различной степени выраженности. В зависимости от характера фиброзных изменений патологический процесс подразделяется на этапы интерстициального фиброза, формирования "сотового легкого" и сформированного "сотового легкого" с признаками альвеолита или без них. В основу положены критерии: деформация структур интерстициальной легочной ткани, уменьшение объема легочной ткани (доли, долей или целого легкого) [2, 15].

Деформация легочного рисунка, являющаяся маркером фиброзных изменений в легочной ткани при ИФА, представлена следующими симптомами: участки уплотнения легочной ткани, линейные и/или сетчатые тени, не являющиеся междольковыми перегородками; воздушные кисты диаметром 2–20 мм с толстыми (>2 мм) стенками; расширение терминальных бронхиол — бронхиолоэктазы; неравномерное расширение субсегментарных и сегментарных бронхов — тракционные бронхоэктазы; сочетание расширения бронхососудистых пучков и неравномерного утолщения стенки бронхов и сосудов.

Фокусы уплотнения легочной ткани являются признаком частично обратимого процесса. Сетчатая и/или линейная деформация легочного рисунка — признак необратимого интерстициального фиброза линейной формы. Воздушные кисты диаметром 2–20 мм, бронхиолоэктазы, тракционные бронхоэктазы, сочетание расширения бронхососудистых пучков и неравномерного утолщения стенки бронхов и сосудов — элементы сформированного необратимого "сотового легкого".

Наряду с признаками, характеризующими необратимые фиброзные изменения в легочной ткани, как правило, определяются элементы активного обратимого патологического процесса в виде утолщения междольковых перегородок и участков понижения прозрачности легочной ткани по типу "матового стекла" [25].

Исследование функции внешнего дыхания. При бодиплетизмографии и спирографии регистрируется рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции легких. Уменьшается общая емкость легких (TLC) и ее составляющие — жизненная емкость (VC) и остаточный объем (RV). При этом на ранней стадии ИФА VC может быть не изменена, а уменьшение TLC происходит за счет снижения RV. Показатели бронхиальной проходимости (объем выдоха за первую секунду — FEV₁, форсированная жизненная емкость легких — FVC) могут быть значительно снижены. Однако это связано с уменьшением статических легочных объемов — показатель FEV₁/FVC остается нормальным, а чаще увеличивается.

Более ранними являются нарушения диффузионной способности легких (DLCO). Снижение DLCO регистрируется еще до уменьшения статистических объемов и связано с утолщением альвеоло-капиллярной мембраны. На более поздних стадиях нарушения DLCO обусловлены также обеднением микроциркулярного русла в связи с фиброзом.

Важным методом в ранней диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании течения ИФА является метод регистрации и анализа кривой давление — объем (compliance-исследование) с расчетом показателей статической и динамической растяжимости легких (Cstat и Cdyn). Уже на ранних стадиях заболевания Cstat и Cdyn уменьшаются в 3–4 раза. Нарушения эластических свойств легких обуславливают повышение работы дыхания, что в условиях гипоксемии приводит к функциональным расстройствам инспираторной мускулатуры (уменьшение индексов PI max и PO.1 окклюзионной спирометрии).

Газовый состав и кислотно-основное состояние крови. На ранних стадиях ИФА гипоксемия наблюдается только при нагрузке, по мере прогрессирования болезни уменьшается насыщение крови кислородом (SaO₂) регистрируется и в состоянии покоя. Характерным для ИФА является снижение напряжения углекислого газа (PaCO₂) и как следствие — респираторный алкалоз. Это объясняется тем, что растворимость CO₂ в мембранах в 20 раз превышает аналогичный показатель для O₂. В связи с этим даже при значительном утолщении альвеоло-капиллярной мембраны диффузия CO₂ не нарушается. При этом гипоксемия, вследствие нарушений диффузии кислорода, обуславливает развитие гипервентиляции, за счет чего происходит увеличение выведения из крови CO₂.

Не более поздних стадиях ИФА, вследствие редукции микрососудистого русла легких и расстройств вентиляционно-перфузионных отношений, у большинства больных развивается гиперкапния.

Исследование бронхоальвеолярного лаважа. Бронхологическое исследование при ИФА не имеет диагностического значения, а лишь по составу жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) позволяет оценить активность процесса в легких. Повышение количества нейтрофилов (более 5 %) наблюдается у 70–90 % больных. Может также отмечаться (у 40–60 %) эозинофилия БАЛ (более 5 % всех клеток) или лимфоцитоз (у 10–20 %). Сочетание нейтрофилии и эозинофилии в БАЛ характеризует выраженность альтерации и фибропластических процессов, являясь неблагоприятным прогностическим признаком [9, 11].

Морфологическая диагностика. Для морфологической верификации идиопатических интерстициальных пневмоний требуется получение достаточно больших образцов легочной ткани, что невозможно при трансбронхиальной биопсии. Поэтому основными методами получения материала для установления диагноза являются торакоскопическая либо открытая биопсия легких [7].

Биопсия легких — важнейший элемент диагностики ИФА. При этом должна быть подтверждена морфологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (UIP). В таблице 1 представлены ориентиры для морфологической диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний [5]. Подробно гистологические признаки ИФА представлены в разделе "Патоморфология" данной статьи.

Морфологическая идентификация идиопатических интерстициальных пневмоний трудна, в связи с чем специалист-патоморфолог в своей работе должен учитывать и клинические данные. Основные клинико-морфологические различия идиопатических пневмоний представлены в таблице 2 [9].

Выбор оптимальных размеров биоптатов и числа долей легких, подлежащих биопсии, проводится при участии пульмонолога, рентгенолога, патоморфолога и хирурга. На этом этапе диагностики возникают деонтологические вопросы, касающиеся оправданности применения инвазивного метода исследования. Для их решения всегда надо сравнивать ущерб, наносимый больному методом

исследования, и возможные последствия неточной диагностики и ошибок в лечении.

- Показания к использованию биопсии легкого:
- невозможность установления диагноза без ее применения;
 - необходимость выбора терапии;
 - отсутствие признаков "сотового легкого" — конечной фазы большинства интерстициальных болезней легких.

Лечение

Фундаментальные подходы к лечению больных ИФА, основанные на принципах агрессивной противовоспалительной терапии, остаются неизменными на протяжении последних 30 лет.

Таблица 1

Гистологические признаки как ориентиры для диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний [5]

Гистологические характеристики	Вид пневмоний			
	Обычная (UIP)	Десквамативная (DIP)	Острая (AIP)	Неспецифическая (NSIP)
Распределение изменений	Очаговое, неравномерное, часто субплевральные очаги	Диффузное, равномерное	Диффузное, равномерное	Диффузное, равномерное
Давность изменений	Различная*	Одна и та же	Одна и та же	Одна и та же
Воспаление в альвеолярных перегородках	В малом количестве, очаговое	В малом количестве	В малом количестве	Выраженное
Фиброз коллагенового типа	Типичен, очаговый	Выражен в разной степени, диффузный	Отсутствует	Выражен в разной степени, диффузный
Пролиферация фибробластов	Обычно имеются фокусы фибробластов	Отсутствует	Диффузная, интерстициальная	Редкие фокусы фибробластов
Накопление макрофагов в альвеолах	Иногда, очаговое	Диффузное	Нет	Иногда. Расположены фокально
Микроскопические структуры, напоминающие пчелиные соты	Характерны	Обычно их нет	Нет	Обычно отсутствуют
Гиалиновые мембраны	Отсутствуют	Отсутствуют	Иногда. Фокально расположены.	Отсутствуют

* Различная давность указывает на то, что процесс протекал и возобновлялся в течение длительного времени. Гистологически на это указывает смесь острых изменений (обычно фокусы фибробластов) со старыми или неактивными изменениями (коллагеновое рубцевание и изменения по типу пчелиных сот).

Таблица 2

Основные клинико-морфологические различия идиопатических интерстициальных пневмоний [9]

Нозологическая форма	Основные морфологические признаки	Клинические признаки
Обычная интерстициальная пневмония (ИФА)	Гистологические изменения наиболее выражены в периферических субплевральных зонах легких. Чередование зон нормального легкого, интерстициального воспаления, фиброза, пролиферации фибробластов, "сотового легкого".	Постепенное начало. Непродуктивный кашель, не контролируемый противокашлевыми средствами. Одышка более 6 мес — главный инвалидизирующий симптом. "Целлофановые" хрипы в нижних легочных зонах (80 %). "Барабанные палочки" (25–50 %).
Десквамативная интерстициальная пневмония	Внутриальвеолярное скопление макрофагов (может быть и вокруг респираторных бронхиол). Интерстициальное воспаление — лимфоциты и плазматические клетки. Очень мало фиброза. Незначительно уплотнены альвеолярные стенки. Нет нарушения легочной архитектоники.	Редко встречается. Болеют курильщики в возрасте 40–50 лет. Подострое начало (недели, месяцы). Рентгенологически: в дебюте болезни норма у 20 %, в развернутой стадии — в нижних и средних зонах "матовое стекло". ФВД: рестрикция. 10-летняя выживаемость более 70 % (важна своевременная диагностика).
Острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена-Рича)	Экссудативная, пролиферативная и фибротическая фазы диффузного альвеолярного повреждения.	Начало острое (дни, недели). Респираторная симптоматика сопровождается лихорадкой. Картина аналогична острому респираторному дистресс-синдрому. Рентгенологически: диффузные двусторонние тени, преимущественно субплевральные. ФВД: рестрикция с гипоксемией и дыхательной недостаточностью. Смертность > 60 % в течении 6 мес.
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Гомогенное распространение инфильтрации и фиброза. Может быть мелкоочаговая диссеминация. Зоны "сотового легкого" — редко.	Клиника аналогична ИФА (одышка и кашель — месяцы, годы). ФВД: рестрикция. Рентгенологически: двусторонние ретикулярные и очаговые тени преимущественно в нижних легочных зонах. Обычно хороший ответ на терапию ГКС.

Таблиця 3

Рекомендации ERS и ATS по лечению больных ИФА [10]

Кортикостероид (преднизолон или аналог в эквивалентной дозе)

0,5 мг/кг массы тела в день
перорально в течение 4 недель
0,25 мг/кг в день в течение 8 недель.
Постепенное снижение до 0,125 мг/кг в день или 0,25 мг/кг через день.
ПЛЮС

Азатиоприн

2–3 мг/кг в день
Максимальная доза — 150 мг в день.
Лечение начинают с 25–50 мг в день, увеличивая дозу на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной дозы.
ИЛИ

Циклофосфамид

2 мг/кг в день
Максимальная доза — 150 мг в день.
Лечение начинают с 25–50 мг в день, увеличивая дозу на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной дозы.

Терапия должна продолжаться как минимум 6 месяцев.
Эффективность определяется на основе оценки симптомов, рентгенологических и физиологических данных. Необходим тщательный мониторинг за побочными эффектами терапии.

Таблиця 4

Оценка эффективности лечения больных ИФА [10]

Клиническое улучшение

Наличие не менее двух следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения:

Симптомы: Уменьшение степени одышки и тяжести кашля

Радиология: Уменьшение паренхиматозных изменений по данным рентгенографии или ВРКТ легких

Физиология: Улучшение, определяемое наличием не менее двух следующих критериев:

≥ 10 % увеличение TLC или FVC (минимум 200 мл)

≥ 15 % увеличение DLCO (минимум 3 мл/мин/мм Hg)

Значительное улучшение (≥ 4 %-единиц, ≥ 4 мм Hg) SaO₂ или PaO₂, измеренных при проведении теста с физической нагрузкой

Клиническая стабилизация

Наличие не менее двух следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения

Симптомы: Нет значительных изменений

Радиология: Нет значительных изменений

Физиология: Стабилизация, определяемая наличием не менее двух следующих критериев:

< 10 % изменение TLC или FVC

< 15 % изменение DLCO

Нет значительных изменений SaO₂ и PaO₂, измеренных при проведении теста с физической нагрузкой

Отсутствие эффекта (после 6 месяцев терапии)

Симптомы: Увеличение степени одышки и тяжести кашля, не связанное с другими факторами

Радиология: Увеличение паренхиматозных изменений или признаков "сотового легкого", или признаков легочной гипертензии, по данным рентгенографии или ВРКТ легких

Физиология: Ухудшение, определяемое наличием не менее двух следующих критериев:

≥ 10 % уменьшение TLC или FVC

≥ 15 % уменьшение DLCO

Значительное ухудшение (≥ 4 %-единиц, ≥ 4 мм Hg)

SaO₂ или PaO₂, измеренное при проведении теста с физической нагрузкой

ВРКТ — компьютерная томография высокого разрешения
DLCO — диффузионная способность легких по оксиду углерода
FVC — форсированная жизненная емкость легких
PaO₂ — напряжение артериальной крови кислородом
SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом
TLC — общая емкость легких

Глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики — основные компоненты лечения больных ИФА, несмотря на то, что у большей части пациентов эти препараты не оказывают существенного влияния на продолжительность жизни. До настоящего времени еще нет средства, способного остановить воспалительный процесс или процессы фиброобразования при ИФА.

Принято считать, что у 10–40 % больных ИФА начальная терапия с использованием ГКС приводит к частичному улучшению состояния [12]. Большинство специалистов рекомендует высокие дозы ГКС: перорально 1 мг преднизолона на 1 кг массы тела. Эту дозу назначают в течение 2–4 мес с последующим снижением до поддерживающей — 15–20 мг/сут. Цитостатическая терапия (циклофосфамид и азатиоприн) применялась ранее у больных ИФА, у которых отсутствовал ответ на ГКС-терапию, у пациентов с осложнениями или высоким риском осложнений от ГКС. В настоящее время считают что комбинированное лечение ГКС и цитостатиками повышает эффективность и одновременно позволяет существенно снизить суммарные дозы тех и других препаратов. Е. И. Шмелев [9] рекомендует применение 15–25 мг преднизолона ежедневно и 200 мг циклофосфана 2 раза в неделю.

В таблице 3 приведены рекомендации по лечению больных, изложенные в соглашении ERS и ATS по ИФА [10].

Эффективность препаратов, тормозящих синтез коллагена и фиброобразование (D-пеницилламин, колхицин, интерфероны), до настоящего времени не доказана [12]. Следует отметить что D-пеницилламин (купренил), широко применявшийся ранее, более чем у половины больных вызывает серьезные побочные эффекты [6], которые по тяжести течения конкурируют с основным заболеванием.

Результаты лечения оцениваются на основе клинических, рентгенологических и функциональных данных. В таблице 4 представлены критерии оценки эффективности терапии больных ИФА, разработанные экспертами ERS и ATS.

По мере прогрессирования ИФА нарастают явления легочной недостаточности и хронического легочного сердца, что требует соответствующей терапии.

В заключение следует отметить, что эффективность лечения больных ИФА прежде всего зависит от сроков начала терапии — назначение противовоспалительных и цитостатических средств на ранней стадии заболевания существенно повышает эффективность лечения и улучшает прогноз. В связи с этим наиболее важной задачей в настоящее время является ранняя диагностика ИФА, что в свою очередь обуславливает необходимость повышения уровня знаний пульмонологов, терапевтов и рентгенологов об этом тяжелом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О. Е. Доклад на конференции по идиопатическому альвеолиту // Пульмонология. — 1991. — №1. — С. 10–16.
2. Виноградова Д. Н., Амосов В. И., Илькович М. М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С. 54–58.
3. Илькович М. М., Новикова Л. Н., Королева М. Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С. 98–101.
4. Коган Е. А., Деньгин В. В., Жак Г. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза легких // Архив патологии. — 2000. — Т. 62, № 6. — С. 32–37.

5. *Неспецифическая интерстициальная пневмония и другие идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация и критерии диагностики: по материалам статьи Анна-Луиз А. Катценстайн, Джеффри Л. Майерс (США, The American journal of surgical pathology) // Международный Мед. Журнал. — 2003. — Т. 6, № 3. — С. 244–246.*
6. *Путтов Н. В., Илькович М. М. Фиброзирующие альвеолиты. — Москва: Медицина, 1986. — 168 с.*
7. *Ребров А. П., Пономарева Е. Ю., Чеснокова Е. В. Идиопатический фиброзирующий альвеолит в практике терапевта // Клиническая медицина. — 2002. — № 9. — С. 63–65.*
8. *Чучалин А. Г. Идиопатический легочный фиброз // Терапевт. архив. — 2000. — № 3. — С. 5–12.*
9. *Шмелев Е. И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 1. — С. 3–8*
10. *American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 646–664.*
11. *BAL Findings in idiopathic nonspecific interstitial and usual interstitial pneumonia / Veeraraghavan S., Wells A. U., Pantelidis P. et al. // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 239–244.*
12. *Brown K. K. Current management of idiopathic pulmonary fibrosis and predictors of outcome // King T. E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 21 — 26.*
13. *Coultas D. B., Zumwalt R. E., Blak W. C. The epidemiology of interstitial lung diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 150. — P. 967–972.*
14. *Daniil Z. D., Gilchrist P. C., Nicholson A. G. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis // Am. J. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — P. 899–905.*
15. *Gross T. J. Idiopathic pulmonary fibrosis // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, № 7. — P. 517–525*
16. *Hamman L., Rich A. R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 1935. — Vol. 51. — P. 154–163.*
17. *Hamman L., Rich A. R. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung // Bull. Johns Hopk. Hosp. — 1944. — Vol. 74. — P. 177–204.*
18. *Hartman T., Primack S., Swensen S. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia assessment with serial CT // Chest. — 1996. — Vol. 110. — P. 378–382*
19. *Katzenstein A — L. A., Myers J. L. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. State of the art. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 157. — P. 1301–1315.*
20. *Leslie K. O. The pathology of idiopathic pulmonary fibrosis // King T. E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 8–13.*
21. *Liebow A. A., Smith D. E. New concepts and entities in pulmonary disease // von Liebow A. A., ed. The lung. — Baltimore: Wilkins, 1968. — P. 27–45.*
22. *Liebow A. A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology // Prog. Respir. Res. — 1975. — № 8. — P. 1–31.*
23. *Scadding J. G. Fibrosing alveolitis // Br. Med. J. — 1964. — № 2. — P. 686.*
24. *Schwartz D. A. Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis // King T. E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 1–7.*
25. *Rughu G. Evolving definition and approach to diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // King T. E., ed. New approaches to ma-*

ning idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 14–20.

26. *Thabut G., Fournier M., Collard H. R., Brown K. K. Prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169, № 9. — P. 1075–1076*
27. *Travis W. D., Matsui K., Moss J. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia // Am. J. Surg. Pathol. — 2000. — Vol. 24. — P. 19–33.*

ИДИПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ КАК ОДНА ИЗ ФОРМ ИДИПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

**Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк,
Н. Е. Моногарова, А. И. Ячник**

Резюме

В статье представлены основные положения международного соглашения, разработанного экспертами Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, о содержании понятия "идиопатический легочный фиброз", именуемого в нашей стране термином "идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА)", с позиций клинико-морфологической характеристики заболевания; принципах диагностики и лечения. В соответствии с соглашением, ИФА является одной из наиболее распространенных (более 90 %) форм идиопатических интерстициальных пневмоний с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии. Такие клинико-морфологические варианты, как десквамативная интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена-Рича) и неспецифическая интерстициальная пневмония, в настоящее время считаются отдельными нозологическими формами (в сумме составляют не более 10 % всех случаев идиопатических интерстициальных пневмоний).

В диагностике ИФА в комплексе с клиническими методами исследования ведущее значение имеют биопсия легкого и компьютерная томография высокого разрешения. В лечении рекомендуется использовать комбинации глюкокортикостероидов с цитостатическими средствами.

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AS A FORM OF THE IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

**Yu. I. Feshchenko, V. K. Gavrisyuk,
N. E. Monogorova, A. I. Yachnik**

Summary

The article presents major issues of international consensus (considering clinical and morphological features, diagnosing and treatment of the disease), developed by experts of American Thoracic Society, regarding a term "idiopathic pulmonary fibrosis", which is known in our country as "idiopathic fibrosing alveolitis" (IFA). According to consensus IFA is one of most prevalent forms of idiopathic interstitial pneumonia. Such the clinical-histological variants as desquamative pneumonia, acute interstitial pneumonia (Hammen-Rich syndrome) and unspecified interstitial pneumonia are presently considered the separate nosological forms (less than 10 % of all idiopathic interstitial pneumonia cases).

Among other clinical methods, used for diagnosing of IFA, a lung biopsy and high definition computed tomography play an important role. In treatment of patients it is recommended to use combinations of corticosteroids with cytostatics.