

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ АТО/ЕРО/ЯРО/АЛАТ: ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ: ДОКАЗАТЕЛЬНО-ОСНОВАННОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ*

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-Francois Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moise's Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Официальное Положение Американского торакального общества (АТО), Европейского респираторного общества (ЕРО), Японского респираторного общества (ЯРО) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (АЛАТ), одобренное Советом директоров АТО (ноябрь 2010), Исполнительным комитетом ЕРО (сентябрь 2010), Советом директоров ЯРО (декабрь 2010) и Исполнительным комитетом АЛАТ (ноябрь 2010).

ЧАСТЬ I

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)** определяется как специфическая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей пневмонии с неизвестной причиной. ИЛФ встречается в основном у взрослых старшего возраста, характеризуется прогрессирующим усилением одышки, ухудшением функции легких и неблагоприятным прогнозом.

В 2000 году Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество (АТО/ЕРО) в сотрудничестве с Американским колледжем пульмонологов опубликовали международный консенсус по диагностике и ведению ИЛФ. Важно, что консенсус распознал ИЛФ как особую клиническую сущность, связанную с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), и обеспечил клиницистов специальными рекомендациями по диагностике и ведению заболевания. С момента публикации в 2000 году рекомендации консенсуса использовались в изучении клинической манифестации и течения ИЛФ, а накопленные данные позволили нам разработать новое руководство по диагностике и ведению ИЛФ, основанное на лучших доступных доказательствах с использованием методологии АТО/ЕРО.

ЦЕЛЬ И МЕТОДЫ

Цель данного руководства — анализ дополнительных доказательств, полученных с момента опубликования в 2000 году консенсуса по ИЛФ, и обеспечение доказательно-основанных рекомендаций по ведению больных с акцентом на диагноз и лечение. Этот документ предназначен для замены предыдущего консенсусного положения АТО/ЕРО по ИЛФ.

Основная цель руководства состоит в обеспечении клиницистов рекомендациями, основанными на доскопальном обзоре опубликованных доказательств с использованием GRADE-методологии. Руководство дает

возможность клиницистам интерпретировать эти рекомендации в контексте индивидуальных особенностей пациентов и принимать соответствующие решения относительно всех аспектов ведения больного с типичным ИЛФ.

Качество доказательств определяли в соответствии с АТО GRADE-критериями (табл. 1). GRADE-подход позволяет идентифицировать все значимые для пациента результаты, дифференцируя критические результаты от значимых, но не критических. Рекомендации зависят от доказательств и их качества для каждого значимого

Таблица 1

**Определение качества доказательств
(уровень доказательности)**

Степень доказательности	Дизайн исследования	Ниже, если	Выше, если
Высокая	Рандомизированное контролируемое исследование	• Недостатки качества исследования • Непрямые доказательства	• Сильная связь, отсутствие значимых интерференций
Умеренная	Упрощенное рандомизированное контролируемое исследование или усовершенствованное наблюдательное исследование	• Непоследовательность • Неполная или неточная информация • Высокая вероятность связанной с публикацией	• Доказательство дозозависимого эффекта (градиента)
Низкая	Хорошо организованное наблюдательное исследование с контролем группы	необъективности (предубеждения, искажения результатов)	
Очень низкая	Другие (описание случая или серии случаев)		

*Опубликовано: Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 788–824.

**В Украине идиопатический легочный фиброз именуется идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

результата. По каждому вопросу все доступные доказательства были градуированы по степени качества (высокое, умеренное, низкое и очень низкое), а рекомендации определены как «за» или «против». Рекомендации были приняты за основу большинством голосов членов комитета при голосовании по каждому методу лечения. Они были определены как «сильные» (strong) и «слабые» (weak). Сила рекомендации отражает количество больных, для которых желательные эффекты уверенно перевешивают нежелательные.

ЗНАЧЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНО-ОСНОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ ИЛФ

В течение последнего десятилетия увеличилось число доказательств, имеющих отношение к клиническому ведению ИЛФ. Рекомендации, основанные на надежной и прозрачной методологии, были обеспечены обзором многочисленных публикаций. Рекомендации обеспечивают клинициста полномочиями принимать наиболее подходящие решения, основываясь на ценностях и предпочтениях пациента с типичным течением ИЛФ.

Принципы интерпретации доказательно-основанных рекомендаций представлены в табл. 2. Рекомендации против медикаментозных вмешательств особенно важны, если, по мнению экспертного комитета, текущая практика нуждается в изменениях и, если доказательства свидетельствуют, что часто используемые вмешательства приносят больше вреда, чем пользы. Необходимо подчеркнуть, что доказательно-основанные рекомендации предназначены для типичных пациентов. Для части больных лучшее решение иногда может быть не рекомендованным доказательно-основанным руководством. Факторы, определяющие такое решение, в основном связаны с ценностями и предпочтениями больных. Одни пациенты могут допускать возможные нежелательные последствия, даже если ожидаемый полезный эффект невелик, другие — нет.

Сила рекомендаций (strong или weak) определяется качеством доказательств и голосованием членов комитета. Рекомендация, предусматривающая использование специфических лекарственных средств, обозначена как «YES», рекомендация против использования — как «NO». Таким образом, рекомендации определяются как STRONG-YES, STRONG-NO, WEAK-YES, WEAK-NO.

Сильная рекомендация предусматривает, что абсолютное большинство пациентов нуждается в проведе-

нии курса лечения. Слабая рекомендация предполагает, что большинство пациентов нуждается во вмешательстве, однако значительная часть — нет. *Следует подчеркнуть, что слабая негативная рекомендация (WEAK-NO) предусматривает, что большинство пациентов не нуждается во вмешательстве, однако многие больные нуждаются.* В случае слабой рекомендации клиницистам следует уделить достаточное время для обсуждения с пациентом его ценностей и предпочтений. Такие глубокие дискуссии способствуют принятию наиболее правильного решения.

Комитет принимает во внимание, что использование специфических лекарственных средств в лечении ИЛФ требует одобрения регуляторных органов в соответствии с принятыми в этих органах правилами и процедурами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Определение

ИЛФ — специфическая форма хронической прогрессирующей интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной этиологии, наблюдаемая в основном у взрослых старшего возраста, ограниченная поражением легких и ассоциированная с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП).

Клиническое описание

Диагноз ИЛФ должен предполагаться у всех взрослых больных с необъяснимой хронической одышкой при физической нагрузке. Одышка обычно сопровождается кашлем, бибазиллярными трескучими хрипами на вдохе и наличием «барабанных палочек». Заболеваемость увеличивается с возрастом, ИЛФ типично возникает в шестом или седьмом десятилетии жизни. Пациенты в возрасте менее 50 лет встречаются редко, у таких больных впоследствии могут проявиться симптомы системного заболевания соединительной ткани, отсутствовавшие на момент установления диагноза ИЛФ. Сообщается, что мужчины болеют чаще, большинство пациентов являются курильщиками.

Заболеваемость и распространенность

Нет обширных исследований, на основании которых можно достоверно судить о заболеваемости и распространенности ИЛФ. По результатам популяционного

Таблица 2

Значение рекомендаций для пациентов, клиницистов и разработчиков линии принятия решений

	Strong		Weak	
	«Strong Yes»	«Strong No»	«Weak Yes»	«Weak No»
Пациенты	Абсолютное большинство людей в этой ситуации нуждается во вмешательстве, и только малая часть — нет	Абсолютное большинство людей в этой ситуации не нуждается во вмешательстве, и только малая часть — да	Большинство людей в этой ситуации нуждается во вмешательстве, но многие — нет	Большинство людей в этой ситуации не нуждается во вмешательстве, но многие — да
Клиницисты	Абсолютному большинству пациентов необходим рекомендованный курс действий		Будьте готовы помочь пациентам принять решение в соответствии с их собственными ценностями	
Разработчики линии принятия решений	Рекомендации могут быть приняты как политика в абсолютном большинстве ситуаций		Необходимо детальное обсуждение с привлечением посредников	

исследования, проведенного в графстве Берналилло в Нью-Мексико, заболеваемость ИЛФ составила 10,7 на 100000 в год у мужчин и 7,4 на 100000 в год у женщин. Общая заболеваемость ИЛФ в Великобритании составила только 4,6 на 100000 в год, но нарастала ежегодно на 11 % между 1991 и 2003 годами. Подобное увеличение, вероятно, не связано со старением населения или улучшением диагностики в более легких случаях. Третье исследование, проведенное в США на основе обширной базы данных программ медицинского страхования и оплаты медицинских услуг, показало заболеваемость ИЛФ на уровне между 6,8 и 16,3 на 100000.

Распространенность ИФА в общей популяции варьирует от 2 до 29 на 100000. Такая разница, вероятно, объясняется бывшими различиями в определении заболевания, а также в отличии дизайна и популяции проводившихся исследований. Недавний анализ обширных баз данных программ медицинского страхования и оплаты медицинских услуг США показал, что заболеваемость ИЛФ варьирует в пределах между 14,0 и 42,7 на 100000 в зависимости от использования определения случая ИЛФ. Неизвестно, насколько отличаются заболеваемость и болезненность ИЛФ в зависимости от географических, этнических, культурных и расовых факторов.

Потенциальные факторы риска

Хотя ИЛФ, по определению, — заболевание неизвестной этиологии, описаны потенциальные факторы риска.

Курение сигарет. Курение строго ассоциируется с развитием ИЛФ, особенно у лиц со стажем курения более 20 пачек-лет. Это относится как к семейной, так и к спорадической форме ИЛФ.

Влияние факторов окружающей среды. Повышенный риск возникновения ИЛФ ассоциируется с влиянием ряда факторов окружающей среды. Значительно повышенный риск связан с экспозицией пыли металлов (латунь, свинец, сталь) и древесной пыли (сосна). Занятие сельским хозяйством, разведение птицы, стрижка волос, дробление/полировка камня, контакт с поголовьем скота, пылью растений/животных также ассоциировались с ИЛФ. Подтверждает этиологическое влияние факторов окружающей среды определение в лимфоузлах больных ИЛФ повышенного количества неорганических частиц на аутопсии. Эти наблюдения необходимо оценивать крайне осторожно, поскольку эпидемиологические исследования факторов риска окружающей среды связаны с предвзятостью и ограничениями.

Микробные агенты. Несколько исследований были посвящены изучению возможной роли вирусной инфекции в этиологии ИЛФ. Большинство из них сфокусированы на вирусе Эпштейн-Барра (ВЭБ) и гепатита С. В легочной ткани пациентов с ИЛФ были идентифицированы белок и ДНК ВЭБ, обычно в эпителиальных альвеолярных клетках. Реконструкция генома ВЭБ, которая ассоциируется с продуктивной репликацией ВЭБ, обнаружена у 11 из 18 ВЭБ ДНК-положительных ИЛФ биопсий. Tang Y. W. и соавт. (2003) определяли наличие восьми герпесвирусов, включая ВЭБ, в препаратах легких 33 пациентов с ИЛФ и обнаружили, что один или более герпесвирусов

были почти у всех больных, тогда как в препаратах контрольных легких — у одной трети. Среди определявших-ся вирусов — ВЭБ, цитомегаловирус, вирусы герпеса человека 7 и 8 видов. Но были опубликованы исследования, не подтверждающие такую ассоциацию. Различные результаты были получены и в отношении вируса гепатита С. Сообщалось о повышенных антителах сыворотки к цитомегаловирусу, тогда как не находили ассоциации с другими вирусами, включая вирусы ВК и JC полиомавирусы. Оценка предполагаемой ассоциации между вирусными и микробными агентами и ИЛФ затруднена тем, что пациенты обычно получают иммуносупрессивную терапию, потенциально делая инфекцию осложнением проводимой терапии. Распространенность ВЭБ в общей популяции, как показывает одно исследование, высокая, ВЭБ ДНК определялась в 96 % пациентов с ИЛФ, но также у 100 % вторично фиброзных легких при системном склерозе и у 71 % контрольных легких. Несмотря на большое количество проведенных на сегодняшний день исследований, нельзя сделать однозначное заключение о роли инфекции при ИЛФ.

Гастроэзофагальный рефлюкс. Результаты нескольких исследований показали, что гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР), в связи с микроаспирацией, является фактором риска ИЛФ. Патологический ГЭР обычен для пациентов с ИЛФ. В контролируемом исследовании Администрации ветеранов эрозивный эзофагит, ассоциированный с ГЭР, был связан с некоторыми респираторными заболеваниями, в том числе и с легочным фиброзом. ГЭР протекает бессимптомно у большинства больных с ИЛФ, и типичные симптомы изжоги и регургитации не отличаются у лиц с ГЭР и без ГЭР. ГЭР часто встречается у здоровых так же, как и у лиц с другими легочными заболеваниями, такими как, например, легочный фиброз при склеродермии. Поскольку ГЭР может иметь не кислотные компоненты, щелочной ГЭР может быть важным у больных с ИЛФ. Неизвестно, приводит ли изменение внутригрудного давления вследствие плохой комплаентности легких к ГЭР. Тем не менее, возможная роль ГЭР в развитии ИЛФ является основанием для проведения дальнейших исследований. Недавно были описаны другие факторы риска, такие как сахарный диабет.

Генетические факторы. Семейный ИЛФ. Сообщалось о семейной форме ИЛФ (наличие болезни у 2 и более биологических членов семьи), хотя количество таких случаев менее 5 %. Критерии определения ИЛФ те же для семейных и спорадических форм, клинически и гистологически они не отличаются, хотя семейные формы могут развиваться в более молодом возрасте и, видимо, имеют иную генетическую транскрипцию. Очевидность «эффекта основоположника» (то есть значительная географическая концентрация случаев) семейного легочного фиброза в финской популяции подтверждает значимость генетических факторов в развитии ИЛФ. Результаты недавнего широкомасштабного генетического исследования свидетельствуют, что ELMOD2, ген с неизвестной биологической функцией в хромосоме 4q31, может быть ответствен за развитие семейного ИЛФ. Многие исследования очевидного «семейного ИЛФ» являются на самом деле исследованиями семей-

ного легочного фиброза, поскольку по крайней мере половина родословной демонстрирует наличие более чем одного типа идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) (то есть ИЛФ, неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), криптогенной organizing пневмонии (КОП), неклассифицированной интерстициальной болезни легких). Наиболее вероятный тип генетической передачи легочного фиброза в семейных случаях — аутосомно-доминантный с вариабельной пенетрантностью.

Предполагалась связь с 14 хромосомой. Выявлена более сильная связь между семейной ИИП и мутациями гена сурфактантного протеина С, но эта ассоциация не была обнаружена в случаях спорадических форм ИЛФ. Редкие мутации гена, кодирующего другой сурфактантный протеин, А2 (SFTPA2), ассоциировался с семейным легочным фиброзом и раком легких; локус был обнаружен при генетической связи в широкой генеалогии, и две более редкие мутации были обнаружены в пределах связующего интервала. Недавние сообщения нескольких исследователей показывают, что генетические варианты в компонентах гена теломеразы обратной транскриптазы (hTERT) или человеческой теломеразы РНК (hTR) ассоциируются с семейным ИЛФ и присутствуют у некоторых пациентов со спорадической формой ИЛФ. Эти редкие мутации могут быть найдены в 15 % семейного фиброза и 3 % спорадических случаев ИИП, что приводит к укорочению теломер и неизбежному апоптозу клеток, включая альвеолярные эпителиальные клетки.

Генетические факторы в спорадических случаях ИФА. Сообщалось о повышенной частоте полиморфизма генетического кодирования для цитокинов (интерлейкин (IL)-1 α , фактора некроза опухоли- α , лимфотоксина α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), энзимов (α_1 -антитрипсин, ангиотензин-конвертирующего фермента), профибротических молекул (трансформирующий фактор роста- β 1), генов путей коагуляции (ингибиторов плазминогена-1 и -2), генов сурфактантных протеинов-А и -В, иммуномодулирующих генов (рецептор комплемента 1, NOD2/CARD15), матриксной протеиназы (ММР)-1 у больных со спорадической формой ИЛФ. Многие из них также связаны с прогрессированием болезни. Тем не менее, ни одна из этих находок не была подтверждена в последующих исследованиях. Человеческий лейкоцитарный антиген

(HLA) аллельных гаплотипов I и II классов имели ассиметричное распределение у пациентов с ИЛФ; этническая характеристика может играть роль в определении клинического исхода. Недавние данные в мексиканской популяции подтвердили наличие взаимосвязи между МНС цепи I класса гена А (MICA) и ИЛФ. Эти связи должны быть подтверждены в более масштабных исследованиях; сейчас нет генетических факторов, которые бы равным образом ассоциировались со спорадическим ИЛФ. Биочиповые анализы экспрессии генов будут способствовать нашему пониманию патогенеза, лечения, усовершенствованию классификации, отбору кандидатов для лечения, но они находятся сейчас в фазе разработки. Если генетические исследования семейного ИЛФ внесли вклад в изучение патогенеза ИЛФ, необходимо больше функциональных исследований, которые бы подтвердили их значимость, изучение других мутаций, связей, зависимости генов и факторов окружающей среды. На сегодняшний день комитет не рекомендует проводить генетическое тестирование у пациентов с семейным и спорадическим ИЛФ для клинических целей.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТТЕРНА ОИП

Паттерн ОИП: КТВР-признаки

КТВР-признаки — важнейший компонент диагностики ИЛФ (табл. 3, рис. 1). ОИП характеризуется на КТВР ретикулярными тенями, часто сопровождающимися тракционными бронхоэктазами. Обычно имеется «сотовое легкое», что является критичным для установления диагноза. «Сотовость» на КТВР имеет вид групповых кистозных воздушных пространств чаще диаметром 3–10 мм, но иногда до 2,5 см. Они обычно располагаются субплеврально и характеризуются хорошо определяемыми стенками. Обычно имеется «матовое стекло», но не столь выражено, как ретикулярность. Характерно базальное и периферическое распределение ОИП на КТВР, хотя возможно и пятнистое. Наличие сопутствующей плевральной патологии (например, плевральные бляшки, обызвествления, значительный плевральный выпот) предполагает альтернативные этиологии для ОИП. Микроузелки, воздушные ловушки, несотовые кисты, распространенное матовое стекло, консолидации или перибронхиоваскулярное расположение должны указывать на другие диагнозы. Может быть неболь-

Таблица 3

Критерии обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР)

Паттерн ОИП (все четыре признака)	Паттерн возможной ОИП (все три признака)	Несоответствие ОИП-паттерну (какой-либо из семи признаков)
- Преобладает субплевральная и базальная локализация - Ретикулярные изменения - Сотовость с или без тракционных бронхоэктазов - Отсутствие признаков несоответствия ОИП-паттерну (см. третий столбец)	- Преобладает субплевральная и базальная локализация - Ретикулярные изменения - Отсутствие признаков несоответствия ОИП-паттерну (см. третий столбец)	- Преобладает локализация в верхних или средних отделах легких - Преобладает перибронховаскулярная локализация - Обширные изменения по типу «матового стекла» (по площади превосходят ретикулярные изменения) - Обширные микроузелковые образования (билатерально, преимущественно в верхних долях) - Рассеянные кисты (множественные, билатеральные, удаленные от зон сотовости) - Диффузное мозаичное обеднение рисунка/воздушные ловушки (билатерально, в трех и более долях) - Уплотнение в бронхопульмональном сегменте (сегментах)/доле (долях)

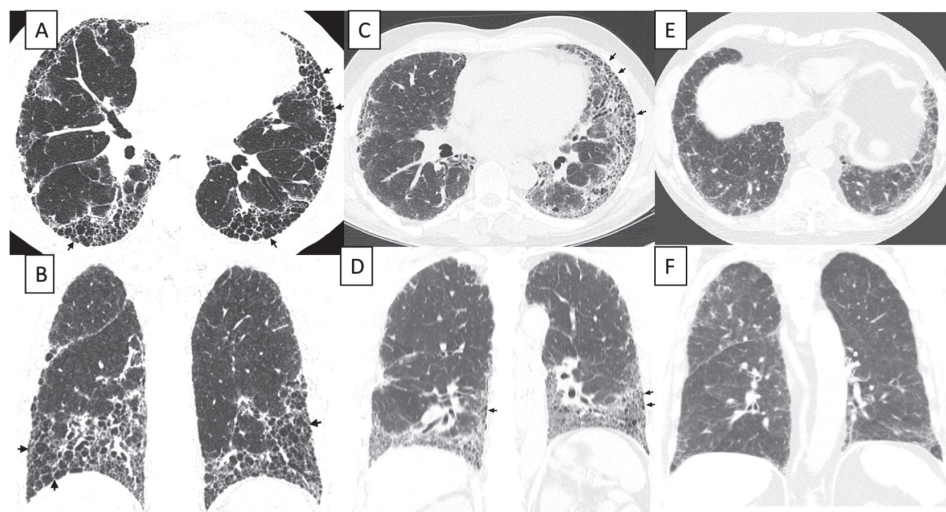


Рис. 1. Компьютерные томограммы высокого разрешения, демонстрирующие ОИП-паттерн и паттерн возможной ОИП. А и В — ОИП-паттерн с обширной сотовостью: изображения демонстрируют преобладание базальной и периферической локализации ретикулярных изменений с множественными слоями сотовости; С и D — ОИП-паттерн с менее выраженной сотовостью: изображения демонстрируют преобладание базальной и периферической локализации ретикулярных изменений с субплевральной сотовостью; Е и F — паттерн возможной ОИП: изображения демонстрируют преобладание базальной и периферической локализации ретикулярных изменений с умеренно выраженными изменениями по типу матового стекла, но без сотовости.

шое увеличение медиастинальных лимфатических узлов (обычно до 1,5 см по короткой оси). Рентгенография менее ценна чем КТБР при подозрении на ИЛФ. Некоторые исследования показывают ценность КТБР в диагностике ОИП на уровне 90–100 %. На эти исследования влиял отбор пациентов, поскольку больных включали с гистологически подтвержденным диагнозом. Тем не менее, паттерн ОИП на КТБР с наибольшей вероятностью соответствует ОИП на хирургической легочной биопсии. Если сотовость отсутствует, но есть наличие критериев ОИП, говорят о возможной ОИП, и тогда необходима хирургическая легочная биопсия для уточнения диагноза. В случаях, когда КТБР не позволяет диа-

гностировать ОИП, хирургическая биопсия легких может показать гистопатологический паттерн ОИП.

Паттерн ОИП: гистопатологическая характеристика

Отличительным гистопатологическим признаком и главным диагностическим критерием является гетерогенное чередование при малом увеличении областей фиброза с рубцами и сотовыми изменениями с участками менее пораженной или нормальной паренхимы (табл. 4, рис 2). Эти гистопатологические изменения часто поражают субплевральные и парасептальные участки. Воспаление обычно слабое и имеется в виде

Таблица 4

Гистопатологические критерии ОИП-паттерна

ОИП-паттерн (все четыре критерия)	Вероятный ОИП-паттерн	Возможный ОИП-паттерн	Отсутствие ОИП-паттерна (какой-либо из шести признаков)
- Доказательство явного фиброза/нарушения архитектоники ± сотовость, распространенная преимущественно субплеврально/парасептально - Наличие неоднородного вовлечения в процесс фиброза паренхимы легких - Присутствие фибробластических фокусов - Отсутствие признаков, противоречащих диагнозу ОИП; предполагается альтернативный диагноз (см. четвертый столбец)	- Доказательство явного фиброза/нарушения архитектоники ± сотовость - Отсутствие или неоднородности вовлечения, или фибробластных фокусов, но не обоих критериев вместе - Отсутствие признаков, противоречащих диагнозу ОИП; предполагается альтернативный диагноз (см. четвертый столбец) - Только сотовые изменения[#]	- Неоднородное или диффузное вовлечение паренхимы легких в процесс фиброза с или без интерстициального воспаления - Отсутствие других критериев ОИП (см. столбец «ОИП-паттерн») - Отсутствие признаков, противоречащих диагнозу ОИП; предполагается альтернативный диагноз (см. четвертый столбец)	- Гиалиновые мембраны* - Организирующая пневмония** - Гранулематоз⁺ - Явный интерстициальный воспалительно-клеточный инфильтрат, удаленный от зоны сотовости - Изменения преимущественно в центральных воздухопроводящих путях - Другие признаки в пользу альтернативного диагноза

Примечание: * — могут быть связаны с обострением ИЛФ; + — единичная или случайная гранулема и/или компонент паттерна организирующей пневмонии могут изредка сопутствовать ОИП-паттерну; # — этот сценарий обычно наблюдается в конечной стадии фиброзирующей болезни легких, когда сотовость приобретает шаблонный характер, однако ОИП-паттерн может присутствовать в других участках.

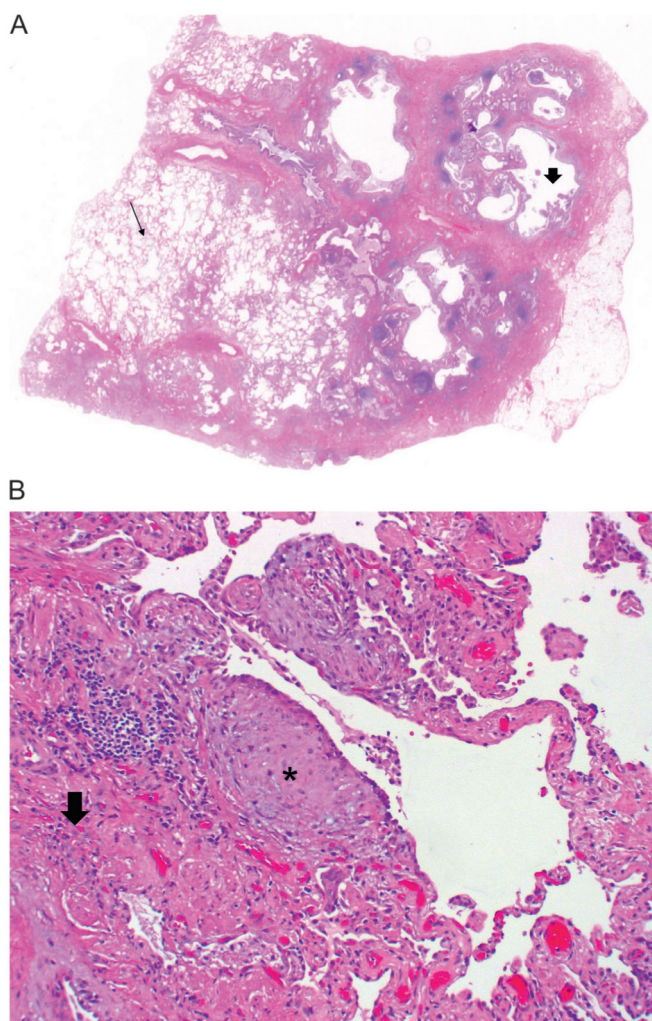


Рис. 2. Образец хирургической биопсии легкого, демонстрирующий ОИП-паттерн; А — неоднородный процесс с участками сотовости (толстая стрелка), часть сохраненной легочной ткани (тонкая стрелка), фиброзные образования, распространяющиеся в легкие из субплевральной области; В — примыкающий к области более выраженного хронического фиброза (толстая стрелка) фибробластный фокус (звездочка) с выпуклыми очертаниями и образованием из эдематозной фибробластической ткани, свидетельствующие о недавнем повреждении легких.

пятнистой интерстициальной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками с гиперплазией пневмоцитов 2 типа и бронхиолярного эпителия. Зоны фиброза состоят преимущественно из плотного коллагена, хотя также постоянно находят рассеянные выпуклые субэпителиальные очаги пролиферирующих фибробластов и миофибробластов (так называемые очаги фибробластов). Области сотовых изменений состоят из кистозных воздушных пространств, которые часто выстланы бронхиолярным эпителием и заполнены слизистыми и воспалительными клетками. В областях фиброза и сотовых изменений обычно видна гладкомышечная метаплазия в интерстиции.

Дифференциальная диагностика паттерна ОИП относительно проста, особенно когда имеются строгие критерии. Прежде всего, ОИП необходимо дифференцировать с заболеваниями соединительной ткани, хроническим гиперчувствительным пневмонитом (экзоген-

Таблица 5

Сочетание компьютерной томографии высокого разрешения и хирургической биопсии легкого в диагностике ИЛФ

КТВР-паттерн	Гистопатологический паттерн	Диагноз ИЛФ?
ОИП	ОИП	Да
	Вероятная ОИП	
	Возможная ОИП	
Возможная ОИП	Неклассифицируемый фиброз	
	Не ОИП	Нет
	ОИП	Да
Вероятная ОИП	Вероятная ОИП	
	Возможная ОИП	Вероятный
	Неклассифицируемый фиброз	
Несоответствие ОИП-паттерну	Не ОИП	Нет
	ОИП	Вероятный
	Вероятная ОИП	Нет
	Возможная ОИП	
	Неклассифицируемый фиброз	
	Фиброз	
	Не ОИП	

ным аллергическим альвеолитом) и пневмокониозами (особенно, асбестозом). В некоторых случаях при биопсии находят фиброз без вышеописанных критериев ОИП. Такие биоптаты обозначаются как «неклассифицированный фиброз». При отсутствии гистологических

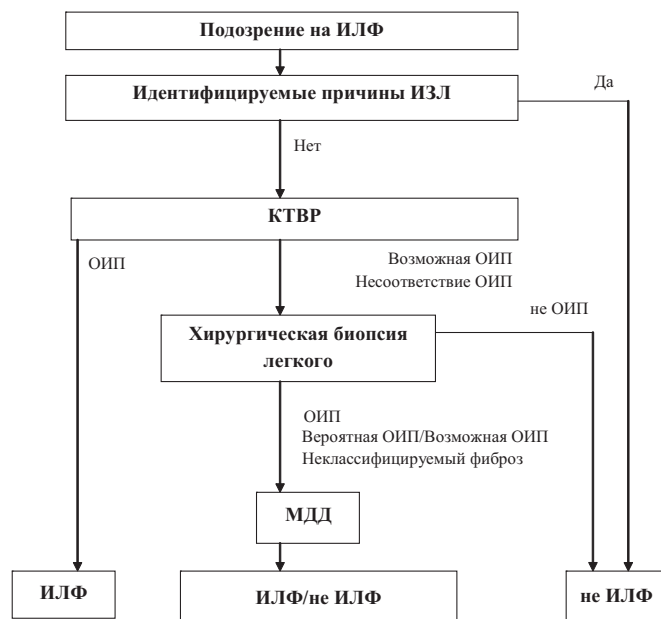


Рис. 3. Алгоритм диагностики идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Пациенты с подозрением на ИЛФ (например, больные с одышкой неясного генеза и/или кашлем с доказательствами интерстициального заболевания легких — ИЗЛ) должны быть тщательно обследованы для идентификации причин ИЗЛ. Если причины не установлены, ОИП-паттерн, по данным КТВР, является основанием для диагноза ИЛФ. При отсутствии КТВР-признаков ОИП диагноз ИЛФ может быть установлен на основании сочетания специфических КТВР- и гистопатологических признаков. Точность диагностики ИЛФ повышается в результате мультидисциплинарной дискуссии (МДД) среди экспертов в области ИЗЛ.

черт альтернативных заболеваний (например, гиперчувствительного пневмонита, саркоидоза и т. д.) такие биопсии следует относить к диагнозу ИЛФ при надлежащей клинической и рентгенологической оценке и после тщательной мультимедицинской дискуссии.

ДИАГНОЗ

Диагностические критерии и схема для взрослых пациентов с ИЗЛ и подозрением на ИЛФ представлены на рисунке 3 и в таблице 5. Необходимо тщательное исключение альтернативных заболеваний путем мультимедицинской дискуссии между пульмонологами, радиологами и патологами. В ситуациях, когда такая дискуссия невозможна, больного следует направить в клинику, где имеются опытные специалисты. Диагностические критерии в настоящем руководстве значительно отличаются от содержащихся в прежнем консенсусе ATS/ERS. С учетом высокого качества доказательств в отношении специфичности КТВР для признания гистопатологической картины ОИП, хирургическая биопсия легкого не является существенной. В соответствующих клинических условиях (как описано в клинической презентации в предыдущем разделе, что включает тщательный медицинский, профессиональный анамнез, контакт с факторами внешней среды, семейный анамнез, клиническое обследование, физиологическое тестирование, оценка лабораторных данных), наличие паттерна ОИП на КТВР достаточно для установления диагноза ИЛФ. Таким образом, были исключены большие и малые критерии клинического (то есть негистопатологического) диагноза ИЛФ.

Диагностические критерии

Для диагностики ИЛФ необходимо следующее.

1. Исключение других известных причин ИЗЛ (воздействие бытовых и профессиональных факторов, соединительнотканые заболевания, токсичность лекарств).
2. Наличие паттерна ОИП на КТВР у пациентов, которым нет необходимости выполнять хирургическую биопсию легких (табл. 3).
3. Специфическое сочетание паттернов КТВР и хирургической биопсии у пациентов, которым такая биопсия показана (табл. 4 и 5).

Таким образом, точность диагностики ИЛФ повышается при клинической, рентгенологической и гистологической корреляции, а также в результате мультимедицинской дискуссии среди опытных в сфере ИЗЛ специалистов. Это особенно важно в случаях, когда радиологические и гистопатологические образцы противоречивы (например, если КТВР-признаков ОИП нет, а гистология указывает на ОИП).

КТВР- или гистопатологический паттерны ОИП специфичны для ИЛФ не на 100 %. Описаны дискордантные гистопатологические паттерны, взятые при биопсии с разных сегментов. Могут быть случаи, когда одновременно есть паттерн ОИП и паттерн фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонии (дискордантная ОИП) подобно наличию ОИП во всех долях (конкордантная ОИП). Это подтверждает необходимость взятия образцов из нескольких долей при проведении биопсии

у больных с подозрением на ИЛФ. Некоторые исследователи сравнивали видеоторакоскопию (ВТС) с открытой торакотомией. Их диагностическая ценность одинакова. Хотя проведение ВТС может быть связано с меньшей продолжительностью госпитализации, чем открытая торакотомия, решение, по какой процедуре выполнять биопсию, должно быть основано на индивидуальных особенностях каждого пациента и хирургическом опыте. У пациентов с тяжелыми физиологическими нарушениями или серьезными сопутствующими заболеваниями риск хирургической биопсии может превышать пользу от установления диагноза ИЛФ. Окончательное решение относительно проведения биопсии должно приниматься с учетом клинической ситуации каждого пациента.

Исключение других заболеваний

Исключение других известных причин ИЗЛ является широким и, в известной степени, субъективным критерием, но некоторые конкретные вопросы должны быть отмечены. Важное значение имеет тщательный сбор анамнеза и физическое обследование с упором на сопутствующие заболевания, лекарственные препараты, воздействие окружающей среды, семейный анамнез, и врачи должны использовать стандартный подход. Хотя для этого нет утвержденных шаблонов, например, один из них, доступный в Американском колледже торакальных врачей (<http://www.chestnet.org/member-Resources/downloads/networks/IDLDquestionnaire.pdf>), может быть использован. Особенно важно оценивать пациентов в отношении хронического гиперчувствительного пневмонита, который может имитировать ИЛФ. Антиген как причинный фактор может быть не распознан у некоторых пациентов, несмотря на тщательный поиск. В этом случае может помочь бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) — лимфоцитоз 40 и более процентов может указывать на скрытый гиперчувствительный пневмонит, указывая на необходимость проведения дальнейших поисков воздействующих факторов среды, а возможно, и на необходимость проведения биопсии. Пациенты, имеющие критерии системного заболевания соединительной ткани, не могут иметь ИЛФ. У более молодых пациентов, особенно женщин, без клинических и серологических симптомов заболевания соединительной ткани на момент осмотра эти симптомы могут проявиться позже. Таким образом, у лиц моложе 50 лет должна быть большая настороженность в отношении системных болезней соединительной ткани.

Вопросы и ответы

Вопрос. Должен ли выполняться анализ клеточного состава БАЛ при подозрении на ИЛФ?

Клеточный анализ БАЛ полезен в диагностике некоторых форм ИЗЛ. При установлении диагноза у пациента с подозрением на ИЛФ наибольшее значение БАЛ состоит в исключении хронического гиперсенситивного пневмонита — значительный лимфоцитоз (40 и более %) подтверждает такой диагноз. Недавние исследования показали, что 8 % пациентов с паттерном ОИП на КТВР могут иметь находки в БАЛ, подтверждающие иной диа-

гноз. Неясно, добавляет ли БАЛ существенную диагностическую специфичность к тщательно собранному анамнезу и клиническому обследованию.

Рекомендация. Клеточный анализ БАЛ в диагностике ИЛФ не должен проводиться у большинства и может быть подходящим у меньшей части пациентов (слабая рекомендация, низкое качества доказательства).

Значение (оценка). Эта рекомендация имеет высокую величину дополнительного риска и стоимости БАЛ у пациентов с ИЛФ и малую величину возможного улучшения специфичности диагностики.

Замечание. Эта рекомендация касается только дифференцированного подсчета клеток БАЛ («клеточного анализа»). Это не касается проведения БАЛ для установления инфекции, опухоли и т. д. В настоящее время БАЛ в диагностике ИФА может назначаться по усмотрению лечащего врача, принимая во внимание возможности и опыт учреждения/лаборатории.

(Голосование: 4 — за использование БАЛ, 18 — против, 1 воздержался, 8 отсутствовали).

Вопрос. Должна ли использоваться для уточнения диагноза при подозрении на ИЛФ трансбронхиальная легочная биопсия?

Трансбронхиальная биопсия имеет ценность при уточнении ряда диагнозов (например, гранулематозов, таких как саркоидоз). Паттерн ОИП на КТВР делает такой диагноз маловероятным. В случаях, когда необходима гистопатология, специфичность и воспроизводимость паттерна ОИП при помощи трансбронхиальной биопсии строго не исследовались. Хотя этот метод и может показать все признаки ОИП. Чувствительность и специфичность его неизвестны. Также неизвестно, как много и откуда биопсий в этом случае необходимо делать.

Рекомендации. Трансбронхиальная биопсия не должна проводиться для подтверждения диагноза ИЛФ, хотя может быть приемлема у меньшинства (слабая рекомендация, низкое качество доказательства).

Оценка. Эта рекомендация имеет высокие показатели дополнительной болезненности у больных с ИЛФ и низкие показатели возможной диагностической специфичности.

(Голосование: ни одного — за проведение трансбронхиальной биопсии, 23 — против, воздержавшихся нет, 8 отсутствовали).

Вопрос. Должны ли использоваться серологические тесты для заболеваний соединительной ткани при подтверждении диагноза ИЛФ?

Нет достоверных данных, подтверждающих роль скрининговой серологии у пациентов с подозрением на ИЛФ. Соединительнотканное заболевание может быть при наличии паттерна ОИП, также описано ИЗЛ как единственная манифестация соединительнотканного заболевания, которая может предшествовать развернутой манифестации специфического соединительнотканного заболевания.

Рекомендации. Серологические тесты в отношении системных заболеваний соединительной ткани должны быть проведены у большинства больных, но могут быть неподходящими для меньшинства (слабая рекомендация, низкое качество доказательства).

Оценка. Эта рекомендация имеет высокий вес для дифференциальной диагностики с соединительнотканными заболеваниями и низкий вес по стоимости).

Примечание. Серологическая диагностика должна быть проведена, даже если нет симптомов соединительнотканного заболевания, и должна включать ревматоидный фактор, антициклический цитрулинированный пептид, антиядерные антитела (титр и наличие). Польза от рутинного использования других серологических тестов, таких как антисинтетазные антитела (например, Jo-1), креатинкиназа и альдолаза, антитела Шегрена (Sjogren's) (SS-A, SS-B), склеродермические антитела (scl-70, PM-1), неизвестна, но может быть полезной в некоторых случаях. Пациенты с ИЛФ могут иметь мягко положительные титры антиядерных антител и/или уровни ревматоидного фактора без симптомов соединительнотканного заболевания (например, артрит, синдром Рейно, изменения кожи, патологическая подвижность пищевода). При отсутствии других серологических или клинических симптомов диагноз ИЛФ правомочен. Повторное серологическое и клиническое обследование на протяжении диспансерного наблюдения может подтвердить развитие соединительнотканного заболевания, в таких случаях диагноз должен быть пересмотрен. (Голосование: 23 — за использование серологических тестов, против и воздержавшихся нет, 8 отсутствовали).

(Продолжение в следующей номере)

Подготовлено к печати на русском языке доктором медицинских наук С. И. Лещенко