

## С. Г. Опімах ВЧЕННЯ ПРО ІНТЕРСТИЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

### ВЧЕННЯ ПРО ІНТЕРСТИЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

С. Г. Опімах

Резюме

Інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ) – це гетерогенна група патологічних станів, що мають спільні клінічні й патофізіологічні особливості та пов'язані зі значною захворюваністю, смертністю та високим тягарем для пацієнтів і системи охорони здоров'я.

Метою даної роботи є дослідження становлення вчення про інтерстиційні захворювання легень за даними літератури.

Перші описи схожих на ІЗЛ станів датуються 16-м століттям, а початкові знання про деякі з майже 200 рідкісних недуг з'явилися у другій половині 19-го століття і накопичувалися протягом десятиліть відкриттів та дискусій. У 1932 році британський лікар Манро Кемпбелл (Munro Campbell) описав клінічну картину гіперсенситивного пневмоніту. Американські лікар Луїс Хамман (Louis Hamman) та патолог Арнольд Річ (Arnold Rich) у 1933 та 1935 роках повідомили про блискавичний дифузний інтерстиційний фіброз легень та ввели термін «синдром Хаммана-Річа». У 1958 році Розеном (Rosen) і Каслманом (Castleman) був вперше описаний легеневий альвеолярний протеїноз. У 1968–1969 роках Аверілл Лібоу (Averill Liebow) та Каррінгтон (Carrington) запропонували першу патологічну класифікацію хронічних ІЗЛ. Донедавна діагноз ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) верифікували за даними біопсії легені. Рекомендації 2011 року вперше запровадили концепцію мультидисциплінарної діагностики ІЛФ у пацієнтів без хірургічної біопсії легень, якщо у хворого спостерігається характерна клінічна картина, а результати комп'ютерної томографії високої роздільної здатності відповідають радіологічним критеріям звичайної інтерстиційної пневмонії. Лікування ІЛФ пройшло еволюцію від терапії глюкокортикостероїдами та цитостатичними засобами до антифібротичних препаратів, лінійка яких зараз розширюється і досліджується. Історія ІЗЛ відзначена переходом від розпізнавання фатального фіброзу на кінцевій стадії до сучасної зосередженості на ранньому виявленні, класифікації захворювань та персоналізованих терапевтичних втручаннях.

**Ключові слова:** інтерстиційне захворювання легень, класифікація, термінологія, патоморфологія, легеневий фіброз, історія пульмонології.

Укр. пульмонол. журнал. 2026;34(1):55–68.

Опімах Світлана Генріхівна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
Відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології  
захворювань легень

Старший науковий співробітник

Канд. мед. наук

10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна

Тел./факс: 380 44 275-27-33, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

### THE HISTORY OF THE STUDY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

S. G. Opimakh

Abstract

Interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of pathological conditions that share several common clinical and pathophysiological features and are associated with significant morbidity, mortality, and a high burden on patients and the healthcare system.

The aim was to research the formation of the theory of interstitial lung diseases according to literature data.

The first descriptions of ILD-like conditions date back to 16th century, and initial knowledge of some of the nearly 200 rare diseases emerged in the second half of the 19th century and accumulated over decades of discovery and debate. In 1932, British physician Munro Campbell described the clinical picture of hypersensitivity pneumonitis. American physician Louis Hamman and pathologist Arnold Rich reported fulminant diffuse interstitial pulmonary fibrosis in 1933 and 1935 and coined the term "Hamman-Rich syndrome." Pulmonary alveolar proteinosis was first described in 1958 by Rosen and Castleman. In 1968–1969, Averill Liebow and Carrington proposed the first pathological classification of chronic ILD. Until recently, the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was verified by lung biopsy. The 2011 guidelines first introduced the concept of a multidisciplinary approach to the diagnosis of IPF in patients without surgical lung biopsy if the patient had a characteristic clinical features and high-resolution computed tomography findings that met the radiological criteria for usual interstitial pneumonia. The treatment of IPF has evolved from glucocorticosteroid and cytostatic therapy to antifibrotic agents, the range of which is currently being expanded and investigated. The history of IPF is marked by a shift from recognizing fatal fibrosis at the end stage to the current focus on early detection, disease classification, and personalized therapeutic interventions.

**Key words:** interstitial lung disease, classification, terminology, pathomorphology, pulmonary fibrosis, history of pulmonology.

Ukr. Pulmonol. J. 2026;34(1):55–68.

Svitlana G. Opimakh

SO "National scientific center of phthisiology, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine"

Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases  
Senior research associate

MD, PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Тел./факс: 380 44 270 27 33, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

Надання медичної допомоги хворим з інтерстиційними захворюваннями легень (ІЗЛ) є складним викликом не тільки для терапевтів і сімейних лікарів, а й для пульмонологів. Для визначень ІЗЛ притаманні неоднозначність та суперечливість термінології. 2025 рік був плідним для узгоджень невизначених питань ІЗЛ: Флейшнерівське Товариство (Fleischner Society) розробило стандартизовані рекомендовані терміни для мультидисциплінарних діагнозів ІЗЛ, а Американське тора-

кальне товариство (American Thoracic Society, ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (European Respiratory Society, ERS) оновили міжнародну міждисциплінарну класифікацію інтерстиційних пневмоній [1, 2]. Одразу помітно, що два документа з однієї проблеми одночасно називають ту ж саму патологію або ІЗЛ, або інтерстиційними пневмоніями.

Товариство Флейшнера – це міжнародне, багатопрофільне медичне товариство з торакальної радіології, що займається діагностикою та лікуванням захворювань грудної клітки. Товариство включає експертів з дорослої та дитячої радіології, патології, дорослої та дитячої пульмонології, торакальної хірургії, фізіології, морфології,

епідеміології та інших суміжних наук. Засноване в 1969 році вісьмома радіологами, чиїми основними професійними інтересами була візуалізація захворювань грудної клітки, Товариство було названо на честь Фелікса Флейшнера (Felix Fleischner), натхненного педагога, клініциста та дослідника, який зробив значний внесок у галузь рентгенології грудної клітки.

Товариство Флейшнера узгодило, що інтерстиційні захворювання легень – це група захворювань, котрі зазвичай вражають паренхіму легень та, в деяких випадках, дрібні дихальні шляхи. Хоча ІЗЛ можуть залучати різні відділи легень, домінуючого ураження великих дихальних шляхів, легеневи́х судин або плеврального простору не відбувається. Історично найчастіше для цієї групи захворювань використовується термін «ІЗЛ», з альтернативами, як-от «дифузне паренхіматозне захворювання легень, diffuse parenchymal lung disease», «дифузне багатокомпаратментне ураження легень, diffuse multicompartment lung injury», «інфільтративне захворювання легень, infiltrative lung disease», «фіброзуюче захворювання легень, fibrosing lung disease» та «дифузне інфільтративне захворювання легень, diffuse infiltrative lung disease». Хоча «дифузне паренхіматозне захворювання легень» вважається найточнішим з цих термінів, проте і воно є не зовсім вдалим. Незважаючи на відсутність значної переваги, історично встановлений термін «ІЗЛ» залишається кращим [1].

У позиції ERS/ATS викладено, що інтерстиційна пневмонія — це загальний термін для приблизно 200 рідкісних захворювань, які вражають переважно інтерстицій та/або малі дихальні шляхи та альвеоли [2]. ІЗЛ є не про-

сто рідкісними станами, окремі нозології є надзвичайно рідкісними. Клінічні рекомендації стосуються лише найпоширеніших ІЗЛ. Для переважної більшості з ІЗЛ оптимальний підхід до діагностики та лікування залишається неясним [3].

Складна галузь інтерстиційних захворювань легень має свою історію, перші описи схожих на ІЗЛ станів датуються 16-м століттям, а початкові знання про деякі з майже 200 рідкісних недуг з'явилися у другій половині 19-го століття і накопичувалися протягом десятиліть відкриттів та дискусій [3].

**Метою даної роботи** є дослідження становлення вчення про інтерстиційні захворювання легень за даними літератури. Саркоїдоз, одне з ІЗЛ, має самодостаню історію відкриття і вивчення, тому буде розглядатися в окремій статті.

Найбільш ранніми згадками про можливі ІЗЛ є описи випадків, схожих на гіперсенситивний пневмоніт (ГП). Основні етіологічні фактори, пов'язані з ГП, характеризуються численними, переважно сільськогосподарськими професійними завданнями, які були частиною людської діяльності протягом тисячоліть. Однак, в історичних звітах важко (якщо не неможливо) розрізнити те, що може бути ГП, від інших легеневи́х захворювань, зокрема, пов'язаних з роботою астми, бронхіту або мікотичних інфекцій. Респіраторні захворювання у сільськогосподарських робітників описані щонайменше з початку XVI століття. Олаф Магнус (Olaus Magnus) (1490–1557), шведський письменник та архієпископ, найбільш відомий своєю роботою «Опис північних народів, 1555», попереджав: «...бути обережним, відокремлюючи полову від

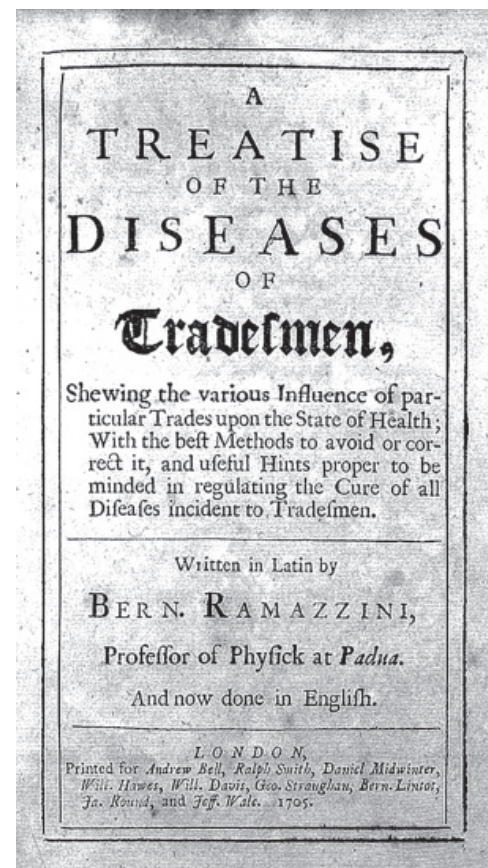


Рис. 1. Бернардіно Рамаціні та англомовне видання його книги з медицини праці [7]

зерна, щоб запобігти пошкодженню життєво важливих органів молотарок, бо цей пил настільки дрібний, що майже непомітно потрапляє в рот і накопичується в горлі людини до такої міри, що, якщо немає можливості ковтнути свіжого пива для швидкого полегшення, вона більше ніколи нічого не з'їсть, звичайно ж, не більше ніж шматочок зерна, яке вона обмолотила...» [4].

У 1700 році в Падуї був виданий один із найвпливовіших документів, що вважається першою книгою з медицини праці, «De morbis artificum diatriba», написаний італійським лікарем Бернардіно Рамацціні да Капрі (Bernardino Ramazzini da Capri) (1633–1714) (рис. 1). У розділі «Хвороби просіювачів, вимірювачів та обробників зерна» автор описав виникнення сухого кашлю, кахеції, задишки та, зрештою, пов'язаних з правобічною серцевою недостатністю набряків у цих працівників. Крім того, Рамацціні прокоментував роль вологості та припустив, що в пшеничному пилу присутні невидимі для ока «дрібні черв'яки», котрі можуть бути причиною захворювання. Це був перший клінічний опис спричиненого професійним впливом інтерстиційного захворювання легень. Рамацціні також описав небезпеку для здоров'я, пов'язану з іншими професіями [5, 6].

Наступні півтора століття не були плідними у галузі вивчення ІЗЛ. Лише у 1838 році ірландський кардіолог Домінік Джон Корріган (Sir Dominic John Corrigan) описав захворювання легень, котре назвав цирозом, оскільки воно було аналогічним, проте не ідентичним, цирозу печінки. Вважається, що це перший опис легеневого фіброзу. Корріган зазначив: «Коли цироз легені повністю сформований, і ми маємо ознаки у повній мірі, тоді вже немає небезпеки сплутати його з туберкульозом; сама інтенсивність місцевих ознак дає нам один із діагностичних ознак; адже хоча місцеві ознаки, такі як притуплення при перкусії, бронхофонія, хрипи та відсутність дихальних шумів, здавалося б, вказують на швидкий та підтверджений туберкульоз, невідповідність конституційних порушень таким місцевим ознакам говорить нам про те, що ці ознаки не слід відносити до туберкульозного захворювання. Однією з найцікавіших обставин, пов'язаних з цим захворюванням, є компенсуюча здатність скорочення однієї легені, яка проявляється у пропорційному розвитку протилежної легені. В одному випадку здорова легеня збільшилася на третину, в іншому — на половину від свого природного розміру. Чим повільніше прогресує захворювання, тим імовірніше відбудеться цей компенсаторний розвиток» (рис. 2) [8]. Домінік Корріган описав виникнення тракційних бронхоектазів при інтерстиційному пневмоніті [5].

У 1868 році американський лікар Остін Флінт (Austin Flint) описав нечітке, невиразне захворювання легень, яке він назвав хронічним пневмонітом. Хвороба відзначалася яскраво вираженою запальною ексудацією без гною та спричиняла затвердіння та фіброз легень. Флінт вказував, що австрійській патолог чеського походження Карл Фрайхер фон Рокітанський (Carl Freiherr von Rokitansky) описав подібний стан, при якому відбувалася ексудація в міжчасточковій та міжвезикулярній ареоларній тканині. Крім того, він стверджував, що це захворювання відрізняється від туберкульозу. Хоча Флінт вва-

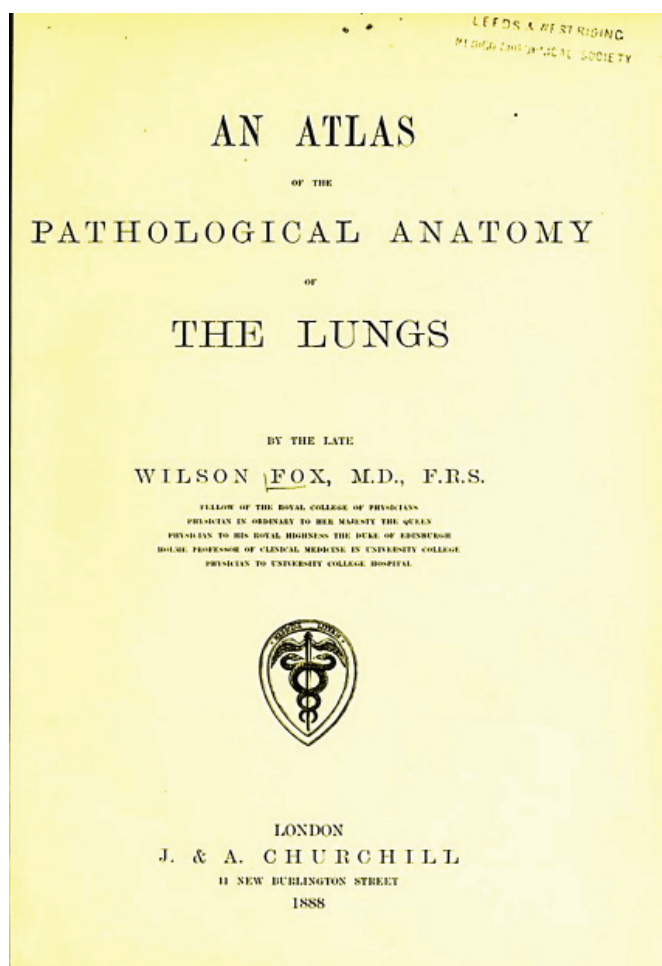
жав, що цей стан є рідкісним, при невеликій кількості випадків йому вдалося зробити важливе спостереження. Флінт помітив, що кінчики пальців одного пацієнта з інтерстиційним пневмонітом набули цибулиноподібного вигляду, і тому він першим описав зв'язок між колбоподібним потовщенням кінцевих фаланг пальців та інтерстиційним пневмонітом/фіброзом [5].

У 1871 році Вілсон Фокс (Wilson Fox), професор патологічної анатомії в Університетському коледжі Лондона, всебічно оглядав літературу про хронічну пневмонію та виявив, що дві третини випадків траплялися у віці від 15 до 40 років, з гострим початком у більшості випадків, частим кровохарканням, одностороннім ураженням з втягуванням грудної клітки та дрібною крепітацією на гострій стадії, яка не зберігалася хронічно. Таким чином, більшість випадків хронічної пневмонії, ймовірно, відповідали нерегресуючій гострій інфекційній пневмонії, з ймовірним туберкульозом в частині випадків. Важливо зазначити, що, незважаючи на ретельну аускульту пацієнтів добре навченими лікарями та звичайну практику розтину у всіх великих лікарнях, до другої половини 20-го століття не було жодних повідомлень про стан, що відповідає справжньому ідіопатичному легеневому фіброзу (ІЛФ) [10].

У 1872 році німецькій патолог Людвіг фон Буль (Ludwig von Buhl) повідомив про випадки десквамативної пневмонії та хронічної інтерстиційної пневмонії. Він стверджував, що десквамативна пневмонія є окремою формою захворювання легень, що характеризується дегенерацією та десквамацією альвеолярного та бронхі-



Рис. 2. Дублінський журнал медичної науки. Том 13, березень–липень 1838 р. [9]

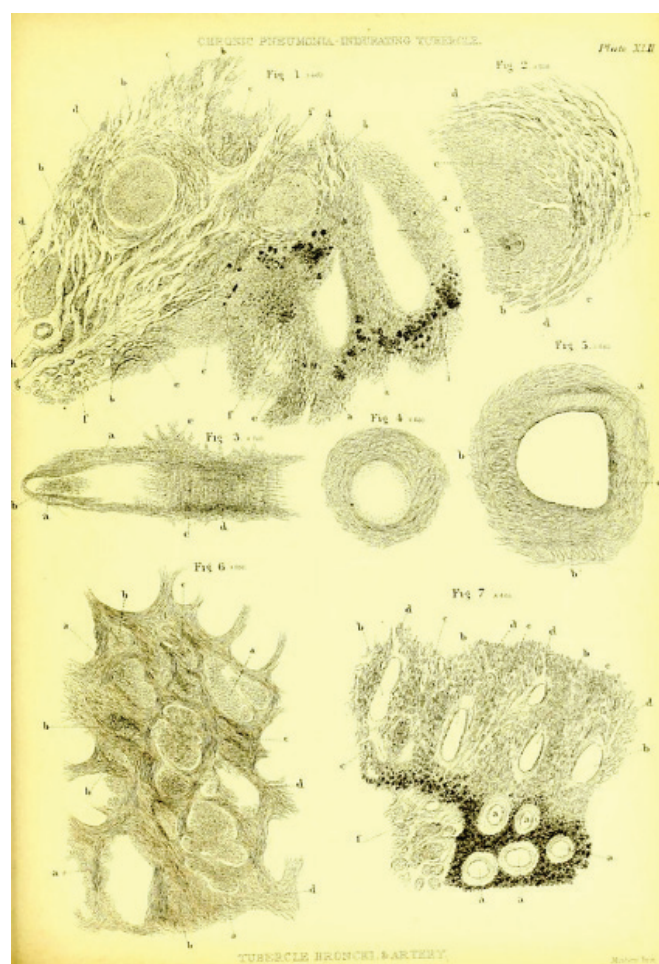


**Рис. 3. Атлас з патологічної анатомії легень, 1888 [12]**

олярного епітелію. Його гістологічні знахідки включали інфільтрацію строми легень веретеноподібними та зірчастими клітинами (тобто фібробласти) та надлишок сполучної тканини. Для більш хронічних змін він використовував термін «хронічна інтерстиційна пневмонія». Він вважав, що причиною, ймовірно, є туберкульоз або сифіліс [6, 11].

Два десятиліття потому Вілсон Фокс, про якого вже згадувалося, видав атлас з патологічної анатомії легень. Він зафіксував мікроскопічні зміни в легенях з інтерстиційним пневмонітом: капілярний набряк, накопичення пігментованого епітелію в альвеолах та потовщення стінок альвеол і вен. Фокс також віддав належне Рокітанському за виявлення фіброзного потовщення альвеол при цьому стані (рис. 3, 4, 5) [5].

У 1892 році канадський лікар Вільям Ослер (William Osler) у своєму медичному підручнику описав еволюцію гострої інфекційної пневмонії в хронічну інтерстиційну пневмонію або цироз легень. Це свідчить про те, що багато хронічних ІЗЛ того часу були пневмоніями, що не піддавалися лікуванню. Ослер писав: «В одному з випадків смерть настала приблизно через три місяці після початку гострого захворювання, і легеня мала дві третини від нормального розміру, сіруватого кольору, тверда, як хрящ. В іншому випадку такого типу, який потрапив під моє спостереження, пацієнт помер приблизно через місяць від початку ознобу. Легеня була рівномірно твердою та сіруватого кольору. Мікроскопічно ці ділянки



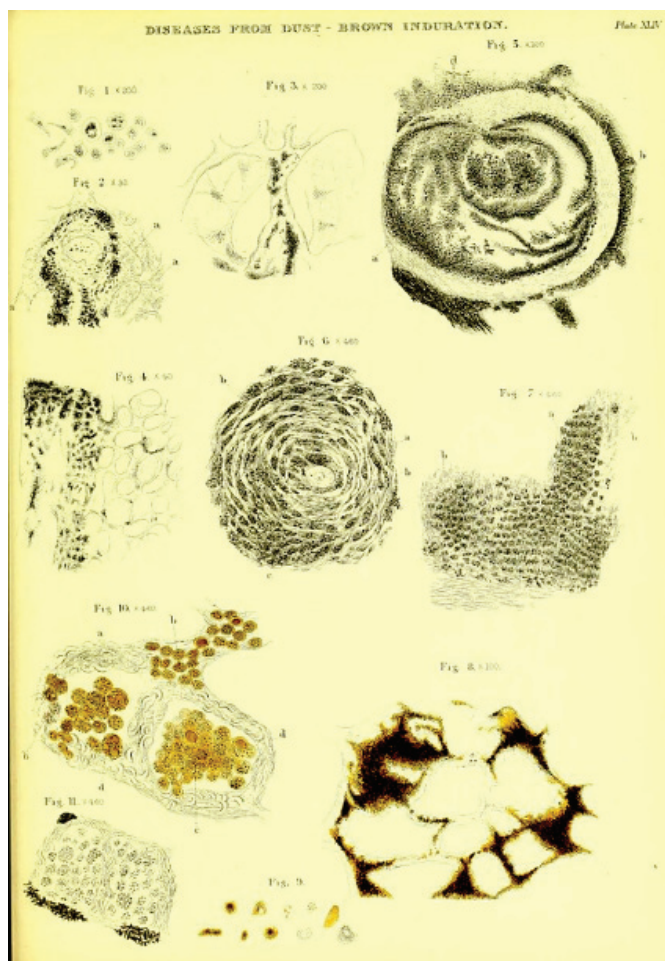
**Рис. 4. Атлас з патологічної анатомії легень, 1888. Хронічна пневмонія**

Опис автора: Fig. 1 — «дифузна дрібноклітинна інфільтрація альвеолярної стінки з фіброїдним ущільненням, потовщення стінок альвеол і ретикулума, заміщення епітелію дрібноклітинними розростаннями» [12]

показували запущені фіброзні зміни та значне потовщення альвеолярних стінок». Ослер рекомендував застосовувати термін «цироз» лише до випадків, коли легеня була щільно фіброзована, незалежно від того, чи виник фіброз у паренхімі чи плеврі. Крім того, як і Флінт, Ослер радив відрізнити це нове захворювання від фіброзу, спричиненого туберкульозом [5, 6].

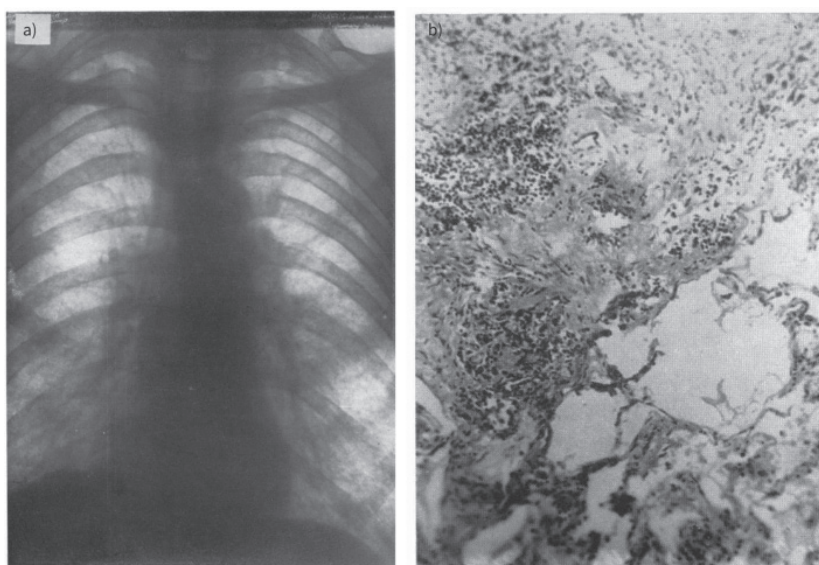
Ослер значною мірою посилався на Жана-Мартена Шарко (Jean-Martin Charcot), який детально вивчав хронічну пневмонію, враховуючи послідовність, що веде від гострої пневмонії до «пневмонічної фіброзної метаморфози», включаючи багато «веретеноподібних клітин», що, ймовірно, відповідають (міо)фібробlastам [10].

У 1898 році німецький патолог та гістолог Едуард фон Ріндфляйш (Eduard von Rindfleisch) опублікував результати розтину 40-річного священика, що страждав на кашель та задишку з прогресуючим погіршенням. Автор виявив гіпертрофований правий шлуночок та маленькі, жорсткі легені без плевральних спайок. Інтерстицій легень містив величезну кількість фіброзної тканини з круглими клітинами, а також численні кістозні простори, вистелені одним шаром епітелію та з'єднані з дрібними бронхіолами. Термін,



**Рис. 5. Атлас з патологічної анатомії легень, 1888. Хвороби внаслідок вдихання пилу**

Опис автора: Fig. 1, 2 — «Легеня обробника льону. Клітини містять чорний пігмент, дрібні бронхіоли оточені пігментом, суміжні альвеоли мають потовщення стінок з грануляційними клітинами». Fig. 5, 6, 7 — «Легеня гончара. Пігментована фіброїдна тканина, потовщення стінок судин, широкі смуги волокон, інфільтрація легеневої тканини дрібноклітинними розростаннями». Fig. 8, 9 — «Сидероз. Оксид заліза в легенях. Стінки альвеол потовщені, просвіти альвеол звужені і заповнені гранулами оксиду заліза. Багато клітин з гранулами не мають ядер» [12]



**Рис. 6. Рентгенограма грудної клітки, що показує «дрібну плямистість та фіброз по всіх легенях» та відповідний препарат аутопсії легень, що показує «емфізему, плями лімфоцитарної інфільтрації та дуже виражений, плямистий фіброз», 1932, М. Кемпбелл [4]**

який він використовував для опису фіброзних та кістозних змін, був *cirrhosis cystica pulmonum* [6, 11].

У 1907 році німецький лікар Сандоз (Sandoz) опублікував клінічні дані та результати розтину у сестер-близнючок з кашлем та задишкою, що невпинно погіршувалися. У однієї з сестер симптоми почалися у віці 2 років. В обох випадках розтин виявив гіпертрофований правий шлуночок та маленькі, жорсткі легені з розширеними та потовщеними бронхіолами та збільшеною кількістю інтерстиційної тканини, але без плевральних спайок. Сандоз назвав це спостереження фетальною бронхоектазією. Це, ймовірно, був перший опис сімейного ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) [11].

У 1912 році німецький патолог Девід Пауль фон Ганземан (David Paul von Hansemann) обговорював термінологію для п'яти випадків аутопсій пацієнтів, померлих від невеликої пневмонії, у яких під час розтину були виявлені кістозні та інтерстиційні зміни в легенях. Внутрішньоальвеолярні ексудати з проліферацією фіброblastів та продукцією сполучної тканини, описані у випадках застійного стану та гепатизації, класичних стадій пневмонії за Лаеннеком (Laennec), не супроводжувалися вилікуванням. Він запропонував термін «ретикулярний легеневий лімфангіт». У двох випадках він також виявив дисемінований туберкульоз, який вважав супутнім захворюванням легень. З сучасної точки зору ці два випадки можна розглядати як організуючу пневмонію, спричинену туберкульозом [6, 11]. Отже, дискусія щодо термінології ІЗЛ розпочалася ще в 1912 році, коли фон Ганземанн не тільки запровадив термін «ретикулярний легеневий лімфангіт», а також проаналізував приклади інших термінів, що використовувалися того часу (продуктивна пневмонія, цироз легень, колапс-індурація, інтерстиційна пневмонія, фіброзний периваскуліт, плеврогенна інтерстиційна пневмонія та вузликовий лімфангіт) [11]. Цікава тема визначень ІЗЛ триває... вже друге століття.

Перше чітке клінічне повідомлення про ГП з'явилося лише у 20 столітті. У 1932 році британський лікар Манро

Кемпбелл (Munro Campbell) зробив проникливе та оригінальне спостереження після «особливо вологого сезону сінокісної заготівлі у Вестморленді». Його звіт чітко описує щонайменше п'ять випадків у сільськогосподарських робітників, у яких при обстеженні виявили задишку, легку лихоманку та сухі хрипи. Рентгенологічне зображення показало «дрібнозернисту крапчастість, що нагадує, але набагато дрібнішу, ніж силікоз, з деяким фіброзом, що поширюється на ворота... через кілька місяців рентгенівські знімки тепер показували дуже мало крапчастості, але підвищену схильність до фіброзу» (рис. 6). У цих випадках було виявлено негативні результати на інші захворювання, такі як туберкульоз, і принаймні в одному випадку в мокротинні було виявлено грибок, а також спори *Aspergillus* у сінному пилу [4].

Зрештою, інший сільський лікар, В. Н. Піклз (W.N. Pickles), описав серію своїх спостережень кількох фермерів, у яких після роботи з запліснявілим сіном виникли подібні симптоми та ознаки на рентгенограмі грудної клітки, і які зникли при уникненні подразників. Піклз вважав, що «це слід називати фермерською легенею». Фермерська легеня (легеня молотарки в деяких європейських статтях) залишається домінуючим терміном з тих пір. Інші ранні спалахи ГП, пов'язані з сільським господарством, про які вперше повідомлялося протягом наступних двох десятиліть, включають субероз (від впливу пробкової кори), легеню працівника з обробки грибів, захворювання у працівників солодового виробництва, секвойоз (від впливу стружки червоного дерева) та захворювання у працівників сироварні, які зазнали впливу цвілі [4].

Примітно, що майже одночасно з першим звітом Кемпбелла у грудні 1932 року, ще одне повідомлення про нове ІЗЛ, пов'язане з органічною речовиною, що виникла по іншій бік Атлантики, було опубліковано в журналі Американської медичної асоціації. У цій статті Тоуї (Towey) та ін. описали хворобу залізничників поблизу озера Мічиган, які зазнали впливу *Coniosporium corticale* (тепер *Cryptostroma corticale*) під час виготовлення залізничних шпал з кленової кори. Як зазначили автори, «через економічну депресію клени були зрубані 1-2 роки тому та перенесені через спекотне та вологе літо, що сприяло росту грибка». У 35 із 200 знімачів кленової кори того сезону виникли задишка, свистяче дихання, хрипи та ціаноз, які зменшилися при уникненні та знову з'явилися при повторному контакті із сировиною. Рентгенограми грудної клітки мали плямистий вигляд, подібний до пневмоконіозу з переважанням ураження базальних дялінок. Автори поєднали цю серію випадків з експериментами, в яких морських свинок інкулювали спорами, і при гістологічному дослідженні відзначили утворення гігантських клітин та інфільтратів фіброblastів, дійшовши висновку, що це новий тип реакції гіперчутливості. З історичної точки зору хворобу збирача кленової кори можна вважати тісно пов'язаною з початковим розпізнаванням легені фермера, обидва вперше були ідентифіковані на початку 1930-х років як ГП сільськогосподарських працівників [4].

Щодо ІЛФ вперше свої спостереження в англомовній літературі опублікували американські лікар Луїс Хамман

(Louis Hamman) та патолог Арнольд Річ (Arnold Rich) у 1933 році, обидва з Медичної школи Університету Джонса Гопкінса. У 1935 році вони повідомили про блискавичний дифузний інтерстиційний фіброз легень та ввели термін «синдром Хаммана-Річа». В той час гострі та хронічні випадки не розрізняли. Спостереження типових патологічних ознак дифузного альвеолярного ураження (зазвичай під час розтину) називали синдромом Хаммана-Річа. Основним внеском Хаммана та Річа було визначення та детальний опис клінічних і патологічних особливостей захворювання, яке вони назвали гострим дифузним інтерстиційним фіброзом легень. У їхніх випадках захворювання клінічно характеризувалося вираженою задишкою, ціанозом та кашлем. Смерть наступала між 31 днем і 24 тижнями після першого надходження до лікарні. Гістологічні знахідки включали альвеолярний набряк, еритроцити, утворення гіалінової мембрани та кубоїдну проліферацію альвеолярних клітин. Інтерстиційні інфільтрати включали поодинокі лейкоцити, а в трьох з чотирьох випадків спостерігалася надмірна кількість еозинофілів. Надмірна проліферація фіброзної тканини в інтерстиції була яскравою гістологічною ознакою у всіх випадках. У деяких ділянках також спостерігався некроз стінок альвеол та бронхіол [5, 6, 11]. Термін «синдром Хаммана-Річа» став синонімом гострої інтерстиційної пневмонії невідомої причини, яка швидко прогресувала до легеневого фіброзу та майже незмінно призводила до смерті. Невдовзі стало очевидним, що перебіг цього нового захворювання не завжди був гострим, прогресуючим чи смертельним [13].

Детальне рапортування, проведене Хамманом та Річем, допомогло виявити подальші випадки ІЛФ. Стаття про наступний випадок була опублікована у 1945 році Едером (Eder) та його колегами, які описали потовщення фаланг пальців рук і ніг як клінічну ознаку захворювання. У 1948 році Поттер (Potter) та Гербер (Gerber) повідомили про довшу виживаність – 8 місяців, і запропонували термін «підгострий дифузний інтерстиційний фіброз легень». У 1949 році були зареєстровані ще довші випадки виживання [11].

Між 1944 і 1952 роками було опубліковано 14 повідомлень про ІЛФ. Усі вони стосувалися або одного випадку, або невеликої групи пацієнтів. У 1954 році Ванек (Vanek) опублікував результати розтину 16 пацієнтів та ввів термін «інтерстиційна негнійна пневмонія». Подальші повідомлення про ІЛФ з розширеними клінічними та патологічними висновками були опубліковані Рубіном (Rubin) та Люблінером (Lubliner) (15 випадків), Скеддінгом (Scadding) (13 випадків), Фюрстенбергом (Furstenberg) (10 випадків), Гербертом (Herbert) та його колегами (12 випадків) та Лівінгстоном (Livingstone) та його колегами (45 випадків). Між 1951 і 1962 роками було описано понад 100 гістологічно підтверджених випадків. Більшість цих повідомлень були зі Сполучених Штатів. Повідомлення з інших країн, як-от Чехословаччина, Канада, Італія та Австралія, а також з Великої Британії та країн Південної Америки підтвердили поширення захворювання по всьому світу [11].

У 1957 році Рубін розглянув 15 випадків синдрому Хаммана-Річа та виявив, що його ознаки були більш гете-

рогенними, ніж вважалося раніше. У деяких пацієнтів були системні прояви, які, ймовірно, були маніфестацією захворювань сполучної тканини. Крім того, не всі випадки швидко прогресували, і було проведено розмежування між гострою та хронічною формами. З 1950-х років поняття «хронічний синдром Хаммана-Річа» використовувався як синонім хронічного інтерстиційного легеневого фіброзу [6].

Приблизно в той час концептуалізація ІЗЛ (синдрому Хаммана-Річа) як хронічного захворювання отримала подальше підтвердження: у 1961 році Гросс (Gross) висунув гіпотезу, що гострий синдром Хаммана-Річа може бути загостренням хронічного синдрому Хаммана-Річа. Здається, він був одним із перших, хто висунув ідею про те, що «гострий дифузний інтерстиційний фіброз легень» у деяких випадках може бути хронічним фіброзом з гострим, суперскладним погіршенням стану, яке є або інфекційним, або неінфекційним [14].

Шерідан (Sheridan) у 1964 році повідомляв, що пацієнти з цим хронічним захворюванням легень в середньому виживали кілька років [6]. Таким чином, завдяки Шерідану та його колегам, у 1964 році, концепція ідіопатичної інтерстиційної пневмонії вийшла за межі гострої (або підгострої) та фульмінантної хвороби, описаної Хамманом та Річем. Згодом, теж у 1964 році, у лікарні Brompton Chest Hospital у Лондоні Скеддінг (Scadding) та Хінсон (Hinson) ввели термін «криптогенний фіброзуючий альвеоліт» для опису запальних та фіброзних змін, що відбувалися в паренхімі легень пацієнтів з легенеvim фіброзом невідомого походження [13]. Гоф (Gough) додав прикметник «дифузний» – «дифузний фіброзуючий альвеоліт» [11].

Зі зростанням розуміння, що ІЛФ є самостійним захворюванням, сформувався опис типової картини симптомів. Прогресуюча задишка, кашель, ціаноз, втрата ваги та потовщення кінцевих фаланг пальців рук і ніг виявилися постійними ознаками. У деяких пацієнтів спостерігалася лихоманка, а в інших – спонтанний пневмоторакс. Також відзначалися набряк гомілок та гіперглобулінемія. Було визнано, що легенева дисфункція була дифузійним дефектом через потовщення альвеолярних стінок, так званім альвеолярно-капілярним блоком [11].

Спочатку діагноз ІЛФ ґрунтувався виключно на результатах розтину. З визначенням клінічних та радіологічних ознак і порушення легеневої функції прижиттєвий діагноз ІЛФ ставився з більшою впевненістю. Скеддінг (Scadding) припустив, що гострота захворювання та швидкість його прогресування змінюються обернено пропорційно з віком: чим старший пацієнт, тим більша ймовірність повільного прогресування [11].

ІЛФ у дітей вважається рідкісним явищем. Одне з перших повідомлень про ІЛФ у дитини з хорошою клінічною відповіддю на глюкокортикостероїди (ГКС) було опубліковано Левінським (Levinsky) у 1953 році. Ванек (Vanek) повідомив про 10 випадків ІЛФ у дітей віком від 2 до 15 років. Немає епідеміологічних досліджень, що вивчали б поширеність ІЛФ у різному віці, але цей стан, ймовірно, зустрічається у дітей рідше, ніж у дорослих [11].

Сімейне виникнення ІЛФ було згадано Сандозом (Sandoz). Подальші звіти були опубліковані Пібоді (Peabody) та його колегами в 1950 році та Макмілланом (MacMillan) у 1951 році. У 1959 році Ласкі (Laski) та його колеги описали сімох хворих членів однієї родини: троє немовлят мали фіброзно-кістозну дисплазію легень, а четверо дорослих – хронічний ІЛФ [11].

У 1960-х роках у Сполучених Штатах, Канаді, Мексиці, Скандинавії, Франції та Великій Британії були опубліковані звіти про випадки та серії випадків захворювань, які отримали назви кістозного цирозу легень, бронхіолярної емфіземи, м'язового цирозу легень та легеневої м'язової гіперплазії. Повідомлялося, що пацієнти страждали від задишки щонайменше протягом року до звернення до лікаря, з незначним кашлем та мокротинням, у деяких під час огляду спостерігали потовщення кінцевих фаланг пальців, а більшість мала крепітацію при аускультативній легень. Під час проведення легневих функціональних тестів у пацієнтів спостерігали знижену форсовану життєву ємність легень та дифузійну здатність легень для чадного газу. При розтині легенева тканина мала стільникову структуру та заміщення альвеолярної тканини гладкою м'язовою, але мало ознак активного запалення. Деякі з описаних пацієнтів були шахтарями, а інші мали ураження лімфатичних вузлів. Отже, деякі з цих випадків могли представляти те, що зараз класифікується як пневмоконіоз та саркоїдоз [6].

У 1958 році Розеном (Rosen) і Каслманом (Castleman) був вперше описаний легневий альвеолярний протеїноз (ЛАП) — рідкісний синдром, що характеризується альвеолярним накопиченням компонентів сурфактанту з мінімальним інтерстиційним запаленням або фіброзом. ЛАП має варіабельний клінічний перебіг від спонтанного одужання до смерті внаслідок пневмонії або дихальної недостатності. Автори зазначили, що гістологічний вигляд білкових альвеолярних відкладень за відсутності клітинного інфільтрату та нормальних міжальвеолярних перегородок був «настільки характерним і схожим від одного випадку до іншого, що здається дуже мало ймовірним, що він міг не бути описаний раніше» [15].

Подальша історія вивчення ІЗЛ тісно пов'язана із загальним прогресом медицини і внеском науковців і клініцистів суміжних спеціальностей.

### Патоморфологія — ключове підґрунтя вивчення ІЗЛ

Патоморфологія завжди була в центрі медичних відкриттів. Спочатку ознаки ураження органів вивчали макроскопічно, а у 1832 року було опубліковано статтю, де англійський лікар та патолог Томас Ходжкін (Thomas Hodgkin) описав патогістологічні риси патології, пізніше названої на його честь (хвороба Ходжкіна). Ходжкін використав мікроскоп для дослідження патологічно змінених тканин. З середини дев'ятнадцятого століття майбутні патоморфології формували не окремі досягнення, а «нові технології». Зі збільшенням доступності, покращенням оптики та зниженням вартості використання мікроскопа зростало експоненціально. Настав час для наступного гігантського прориву. Перша половина

дев'ятнадцятого століття також стала свідком одночасного зростання інтересу до фундаментальних наук, зокрема фізіології та хімії, що призвело до більш наукового підходу до вивчення хвороб патоморфологами [16].

Патоморфологи зробили величезний внесок в науку і практику при ІЗЛ. Діагностика ІЗЛ від початку була патанатомічною за даними аутопсій, а потім прижиттєвою за даними біопсії легень.

Як згадувалося вище, вже у 1838 році Домінік Корріган описав цирроз легень. Він зазначав, що основною ознакою цирозу легень є утворення фіброзної тканини в міжчасточкових перегородках та навколо бронхів. Таким чином, розширення бронхів є вторинним по відношенню до легеневого фіброзу, легень зменшується і зрештою складається з фіброзної тканини та розширених трубочок [17]. У 1888 році побачив світ «Атлас з патологічної анатомії легень» Вілсона Фокса [12].

У 1931 році німецькими вченими Ернстом Рускою (Ernst Ruska) та Максом Кноллем (Max Knoll) було винайдено електронну мікроскопію. Спочатку вона використовувалася для фізичних наук, але її застосування в медицині та біологічній патогістології почалося наприкінці 1930-х років і стало широко використовуватися в 1950-х роках після вдосконалення методів підготовки зразків. Електронна мікроскопія здійснила революцію у вивченні ІЗЛ у середині 20-го століття, забезпечивши високороздільну, ультраструктурну інформацію про тканину легень, яку не могла отримати світлова мікроскопія. Вона мала вирішальне значення для виявлення синдрому «альвеолярно-капілярного блоку», розрізнення альвеолярних клітин I та II типу та розуміння раннього фіброзу [14].

Грейсі та його колеги досліджували альвеолярно-капілярну мембрану за допомогою електронної мікроскопії у 14 пацієнтів з ідіопатичним ІЛФ у 1967 році. Вони зробили цікаве спостереження, що аномалії у пацієнтів з дифузним інтерстиціальним фіброзом можуть бути пов'язані з двома основними структурами: альвеолярною перегородкою та альвеолярно-капілярною мембраною. Було відзначено дві аномалії: «одна з них полягала у вираженому зменшенні кількості капілярів в альвеолярних перегородках, а інша – у асиметричному розміщенні колагену та клітин між частиною поверхні капіляра та сусідньою клітиною альвеолярної вистилки». Грейсі та його колеги фактично знайшли докази того, що гіперпластичний альвеолярний епітелій не контактував з базальною мембраною. Це було пов'язано або з руйнуванням базальної мембрани, або з проліферацією альвеолярних епітеліальних клітин одна на одній. Це дослідження було одним з перших, яке, описуючи результати електронної мікроскопії, припустило, що важливий компонент патогенезу ІЛФ може бути пов'язаний з порушеннями проліферації епітелію [14].

Постійна наполеглива дослідницька праця патоморфологів призвела до появи першої класифікації ІЗЛ та підвалин для стандартів діагностики ІЛФ. У 1968–1969 роках Аверілл Лібоу (Averill Liebow) та Каррінгтон (Carrington) запропонували першу патологічну класифікацію хронічних ІЗЛ. Вони ввели термін «звичайна інтерстиціальна пневмонія, usual interstitial pneumonia» (ЗІП). Її

назвали звичайною, оскільки цей варіант спостерігався найчастіше. Крім того, вони описали облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією (ОБОП), дифузне альвеолярне ураження, десквамативну інтерстиціальну пневмонію (ДІП), лімфоцитарну інтерстиціальну пневмонію та гігантоклітинну інтерстиціальну пневмонію. У 1970-х роках клінічне захворювання, пов'язане з ЗІП, називали криптогенним фіброзуючим альвеолітом (КФА) (іноді ідіопатичним) [6]. ЗІП стала частиною початкової класифікації інтерстиціальних пневмоній. У цій початковій класифікації, якщо біопсія не виявляла ознак десквамативної інтерстиціальної пневмонії, облітеруючого бронхіоліту на тлі інтерстиціальної пневмонії, лімфоїдної інтерстиціальної пневмонії або гігантоклітинної інтерстиціальної пневмонії, вона потрапляла до категорії ЗІП. Як описано в початковій публікації, ЗІП була «дуже строкатим ураженням з ознаками утворення гіалінової мембрани та різним ступенем ексудації... включаючи білок та велику різноманітність клітин, а також інтерстиціальну організацію». У 1969 році природний перебіг ЗІП було описано як такий, що починається з епітеліального некрозу, прогресує через дифузне альвеолярне пошкодження, а потім або розсмоктується, або прогресує до інтерстиціальної проліферації та, зрештою, до стільникової структури, «кінцевої стадії» ураження легень [18].

Патологоанатоми Катценштейн (Katzenstein) і Майєрс (Myers) у 1998 році описали критерії для патологічної класифікації гострої інтерстиціальної пневмонії (ГІП), ЗІП, ДІП, ІЗЛ-респіраторного бронхіоліту та неспецифічної інтерстиціальної пневмонії (НІП), що призвело до визначення ІЛФ та його відрізнення від інших інтерстиціальних пневмоній у консенсусній заяві ATS/ERS 2000 року [6].

Через майже 20 років було встановлено ультраструктурні ознаки епітеліального некрозу та альвеолярного колапсу у пацієнтів зі звичайною інтерстиціальною пневмонією. Ці зміни були вогнищевими та обмежувалися невеликими ділянками, що гістологічно характеризувалися агрегатами інтерстиціальних фібробластів, вбудованих у міксоїдну строму (фібробластичні вогнища). Ультраструктурно оголена епітеліальна базальна пластинка в цих ділянках демонструвала глибокі складки в інтерстицій, а просвітні поверхні результируючих щілин часто були реепітелізовані. Ці дані свідчать про те, що фібробластичні вогнища, які зазвичай спостерігаються при ЗІП, є місцями гострого ураження легень, і що альвеолярний колапс після епітеліального некрозу є важливим механізмом ремоделювання легень. Окрім нових знахідок щодо патогенезу фіброзу, ці спостереження можуть мати важливі наслідки для оцінки прогнозу та вибору стратегій лікування [19].

Лише на межі тисячоліть було уточнено, що ЗІП – це хронічне фіброзуюче інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з клінічним синдромом ІЛФ. ІЛФ визначався як клінічний діагностичний термін, який використовувався лише у пацієнтів із хронічним фіброзуючим захворюванням легень та хірургічною біопсією, що показала ЗІП. Всупереч початковому опису ЗІП, випадки з гістологічними ознаками гострого ураження легень, включаючи гіалінові мембрани та організуючу пневмо-

нію, були виключені з ЗІП та позначені як гостра інтерстиційна пневмонія. Широкий спектр клінічних термінів, що використовуються для позначення ідіопатичного прогресуючого фіброзного захворювання легень, яке демонструвало гістологічні ознаки ЗІП, підкреслює проблеми номенклатури на межі тисячоліть [18].

У 2011 році клінічні практичні рекомендації щодо діагностики ІЛФ докорінно змінили метод обстеження пацієнтів з підозрою на ІЛФ, а також структуру гістологічних критеріїв для патологічного діагнозу ЗІП. Рекомендації 2011 року вперше запровадили концепцію мультидисциплінарної діагностики ІЛФ у пацієнтів без хірургічної біопсії легень, якщо у пацієнта була характерна клінічна картина, а також результати комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) показали радіологічну ЗІП відповідно до рекомендацій [18].

Гістологічні рекомендації були переглянуті та оновлені у 2018 році. Поглиблений аналіз цих міждисциплінарних рекомендацій виявляв критичні теми, важливі для розуміння патологоанатомами. По-перше, оцінюючи структуру критеріїв ЗІП, стає зрозуміло, що метою є призначення діагностичної категорії ЗІП лише у випадках з високою ймовірністю розвитку ІЛФ. Іншими словами, клініцисти заохочують патологоанатомічну спільноту підвищувати специфічність гістологічного діагнозу ЗІП для клінічного синдрому ІЛФ. Це твердження підтверджується положеннями про шкалу ймовірності ЗІП та віднесенням ЗІП до категорії невизначених. По-друге, робиться акцент на детальному гістологічному дослідженні біоптатів легень для оцінки ознак, які можуть свідчити про етіологію фіброзного захворювання легень, відмінну від ІЛФ. Найпоширенішими захворюваннями в диференційній діагностиці є хронічне фіброзуюче інтерстиційне захворювання легень, пов'язане із захворюван-

ням сполучної тканини та фіброзний хронічний гіперчутливий пневмоніт. Керівні принципи заохочують детальний пошук лімфоїдної гіперплазії, хронічного плевриту, організуючої пневмонії, гострого ураження легень та вторинних фолікулів, а також центричності дихальних шляхів, екстенсивної перибронхіолярної метаплазії та гранульом [18].

Гістологічний діагноз ЗІП був уточнений у 2021 році для більш специфічного та критеріально керованого діагнозу. Гістологічними ознаками ЗІП є наявність запущеного фіброзу з архітектурними спотвореннями (рис. 7А). Розподіл фіброзу є особливо важливим при ЗІП. Фіброз, що зустрічається при клінічному синдромі ЗІП/ІЛФ, починається на периферії часточок і просувається до центрилобулярних областей. Це призводить до утворення периферійних «кілець» або «пнчиків» фіброзу в субпляральних та парасептальних областях часточок (рис. 7В). Фіброз повинен бути плямистим з ділянками запущеного фіброзу, що чергуються з нефіброзною паренхімою легень. Часто межа між запущеним фіброзом і нефіброзними легеньми чітко окреслена (рис. 7С). Потрібні ознаки активного ураження у вигляді фібробластичних фокусів (ФФ). Ці ФФ часто знаходяться на межі між запущеним фіброзом та ділянками неураженої паренхіми легень (рис. 7D). Зрештою, як згадувалося раніше, повинна бути відсутність гістологічних ознак, які б вказували на альтернативну етіологію. Ці ознаки включають виражені зміни, зосереджені в дихальних шляхах (бронхіолоцентричний розподіл фіброзу та/або поширена перибронхіальна метаплазія), гранульоми, ділянки інтерстиційного запалення без супутнього фіброзу, виражену лімфоїдну гіперплазію, включаючи вторинні гермінативні центри, виражений хронічний фіброзний плеврит, гіалінові мембрани та організуючу пневмонію [18].

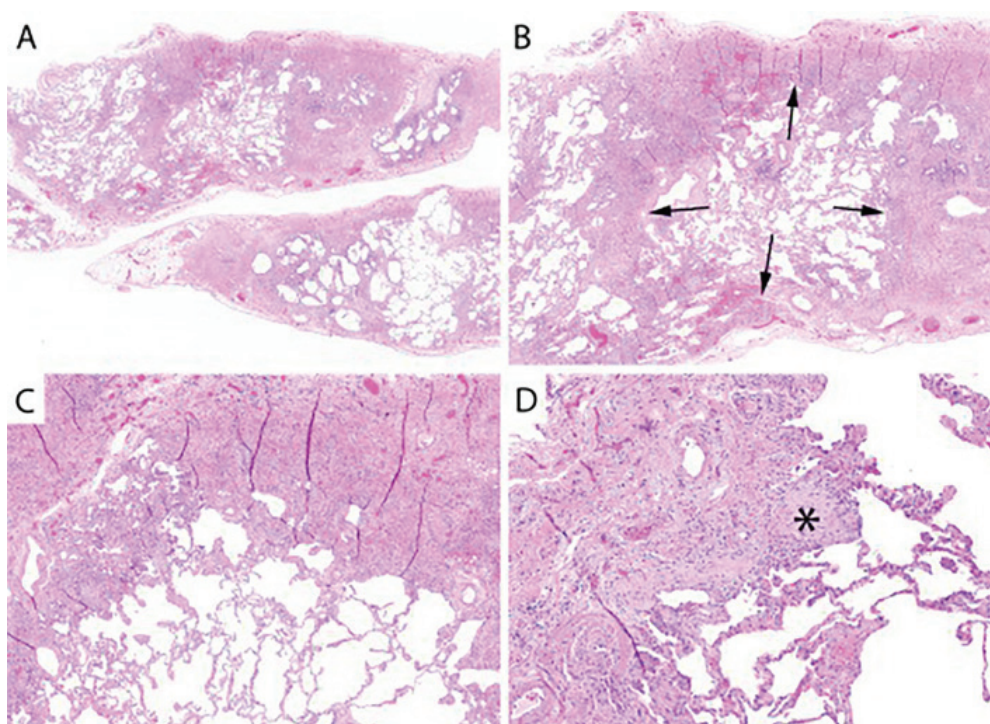


Рис. 7. Гістологічна картина звичайної інтерстиційної пневмонії [18]

### Торакальна хірургія, ендоскопічні втручання та ІЗЛ

Історично діагноз ІЗЛ встановлювали за даними аутопсії. Пізніше для підтвердження діагнозу використовували хірургічну біопсію *in vivo*. Вперше торакотомію використав доктор Теодор Тюфф'є (Theodore Tuffier) з Франції у 1891 році, виконавши першу успішну часткову резекцію легені при туберкульозі через задньолатеральний доступ [20].

Відносно діагностики ІЗЛ, у 1952 році Рубін (Rubin) та його колеги виконали дослідницьку торакотомію з біопсією легені у пацієнта, у якого симптоми та радіологічні дані свідчили про ІЛФ. Детальні звіти про використання цього методу були опубліковані Сільверманом (Silverman) та Талботом (Talbot), Пібоді (Peabody) та його колегами, а також Шехтером (Schechter) у 1953 році. Пізніше хірургічну процедуру було модифіковано з широкої торакотомії на малу торакотомію [11].

У 1964 році Генслер (Gaensler) повідомив про спостереження 105 пацієнтів після хірургічної біопсії легень при підозрі на синдром Хаммана-Річа. Автор зробив висновок, що процедуру можна безпечно виконувати в цій популяції [6]. Відкрита біопсія легень швидко стала золотим стандартом діагностики ІЗЛ [13].

Прогрес у передачі світла у волоконно-оптичному середовищі та методах обробки зображень, удосконалення нових ендоскопічних інструментів, сприяли розвитку малоінвазивної відеоасистованої торакокопії (ВАТС) після 1990 року. З 1991 року, коли в Мілані (Італія) Джанкарло Ровіаро (Giancarlo Roviaro) завершив першу ВАТС лобектомію, було описано кілька методів мініінвазивної резекції легень. Сьогодні ВАТС займає значну позицію в діагностиці та лікуванні захворювань грудної клітки і допомагає в отриманні біопсійних зразків в тому числі у пацієнтів з ІЗЛ [21].

Хоча англієць Джон Тіндаль (John Tyndall) описав оптичні властивості гнучких скляних волокон ще в 1870 році, лише в 1957 році Б. Гіршовіц (B. Hirschowitz) у США розробив перший «гастрофіброскоп, gastro-fibroscope». Згодом у 1962 році в Японії компанією Machida Endoscope Co. Ltd була розроблена його вдосконалена версія. У 1964 році японський лікар Шігето Ікеда (Shigeto Ikeda) у

співпраці з Machida Endoscope Co. Ltd розпочав розробку фіброоптичного бронхоскопа, який зрештою був виготовлений у 1967 році [22]. Гнучка бронхоскопія була впроваджена в клінічну практику з 1968 року і після цього, приблизно у 1970 році [23], розпочалася практика досліджень рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) як інструмент в науці, так і в клінічній практиці для різних ІЗЛ. Сьогодні БАЛ є дуже безпечною процедурою, а клітинний аналіз БАЛ може надати цінні дані для діагностики ІЗЛ. Крім того, БАЛ може бути корисним для виключення інфекційної природи захворювання або виявлення злоякісних новоутворень у пацієнтів з підозрою на ІЗЛ [6].

Промивання легень за методикою БАЛ залишається сучасним стандартом лікування ЛАП (рис. 8) [15].

Перші трансbronхіальні біопсії легень (ТББЛ) були виконані Андерсоном (Anderson) та його колегами в 1972 році. Сьогодні гістологічні зразки з ТББЛ часто виконуються при підозрі на саркоїдоз, тоді як для інших ІЗЛ їх діагностична цінність обмежена [6].

Трансbronхіальна кріобіопсія легень стала новим діагностичним інструментом для ІЗЛ протягом 2010-2020-х років, з вищою діагностичною результативністю, але також вищим рівнем ускладнень порівняно зі звичайною ТББЛ. Трансbronхіальна кріобіопсія легень може замінити хірургічну біопсію легень у деяких випадках, і ця методика продовжує використовуватися та вивчатися в клінічній практиці [6].

### Досягнення рентгенології та ІЗЛ

У 1895 році Вільгельм Конрад Рентген (Wilhelm Conrad Röntgen) відкрив рентгенографію і пізніше отримав першу Нобелівську премію з фізики за цей винахід. Методи Рентгена були швидко прийняті, і після Другої світової війни рентгенографія стала широко доступною. У 1933 році Керлі (Kerley) описав потовщення легеневих перегородок, яке іноді спостерігається при ІЗЛ. МРТ, що комерційно використовується з 1979 року, не зробила значного внеску в діагностику ІЗЛ. Між 1980 і 1990 роками для виявлення «активного альвеоліту» та визначення стадії ІЛФ, криптогенного фіброзуючого альвеоліту та гіперсенситивного пневмоніту використовувалося галіє-

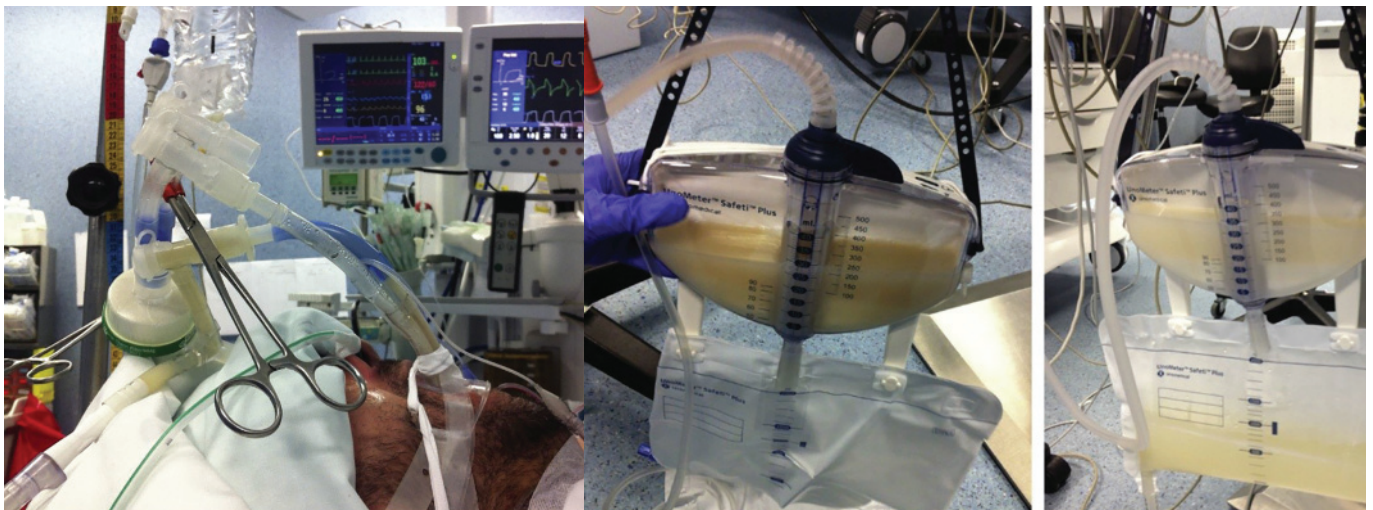


Рис. 8. БАЛ і динаміка «молочної» рідини під час процедури лікування ЛАП [24]

ве сканування, яке після цього періоду не було широко впроваджено. Лише відкриття КТ проклало шлях для сучасної діагностики та класифікації ІЗЛ. Після відкриттів Хаунсфілда (Hounsfield) перші КТ-сканування були використані у пацієнтів у 1970-х роках [6].

У 1982 році ключовим кроком до діагностики та класифікації ІЛД стало впровадження в клінічну практику комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) грудної клітки Тодо (Todo) та його колегами, що суттєво покращило можливість класифікації підтипів ІЗЛ неінвазивними засобами [13]. Товариство Флейшнера запропонувало перший глосарій термінів для КТ легень у 1984 році та визначило радіологічні критерії для стільникових змін [6].

Зі зростанням використання КТ грудної клітки в 1990-х роках, сучасна диференціація між ІЛФ та іншими ідіопатичними інтерстиціальними пневмоніями (ІІП) була додатково уточнена. У 1997 році Мюллер (Müller) і Колбі (Colby) опублікували першу радіологічно-гістологічну класифікацію ІІП та запропонували радіологічні критерії для ЗІП, гострої інтерстиціальної пневмонії (ГІП), ДІП, неспецифічної інтерстиціальної пневмонії (НІП) та ОБОП/криптогенної організуючої пневмонії (КОП) [6].

У 1996 та 2008 роках було оновлено глосарій Товариства Флейшнера, коли стільникові зміни були зазначені як ключовий радіологічний критерій ЗІП. Заява ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року щодо діагностики ІЛФ дозволяла впевнено діагностувати ІЛФ без хірургічної біопсії легень, якщо була присутня чітка радіологічна картина ЗІП. В керівництві Товариства Флейшнера 2018 року роль КТ-візуалізації була ще більше посилена, що дозволило впевнено діагностувати ІЛФ у випадках з певною або ймовірною картиною ЗІП, коли клінічні ознаки були сумісні з ІЛФ, але хірургічна біопсія легень була недоступна [6].

Через сім років у Клінічних практичних рекомендаціях ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 року радіологічні картини були додатково визначені як ЗІП, ймовірна ЗІП, невизначена ЗІП та альтернативний діагноз. Водночас Товариство Флейшнера опублікувало аналогічні діагностичні критерії для ІЛФ та ще більше посилило роль КТВРЗ у підтвердженні діагнозу ІЛФ у випадках з ймовірною радіологічною картиною ЗІП [6].

### Вивчення етіології і патогенезу ІЗЛ

Причина захворювання ІЛФ довго залишалася невідомою. Хамман і Річ припускали, що причиною можуть бути грипозна пневмонія, хімічні подразники та гіперчутливість до різних агентів [11].

У 1965 році Мейєр (Meyer) та Лібоу (Liebow) досліджували патогенетичні механізми, що призводять до стільникових утворень у пацієнтів із хронічною інтерстиціальною пневмонією. Через спостереження, що у деяких пацієнтів одночасно спостерігалися стільникові утворення та рак легень, вони запідозрили зв'язок між стільниковими утвореннями, атиповими клітинами та «рубцевим раком». Крім того, вони заявили, що «інтерстиціальна пневмонія може виникнути внаслідок пошкодження великою кількістю агентів, з яких відомі лише деякі». Віруси, хімічний вплив, колагенові захворювання, напри-

клад, ревматоїдний артрит, та генетичні фактори (сімейний легеневий фіброз) вважалися причиною стільникових утворень та хронічної інтерстиціальної пневмонії [6].

У роботі Крістал (Crystal) та ін. у 1976 році клітинні аномалії нижніх дихальних шляхів при ІЛФ характеризувалися переважно накопиченням перебільшеної кількості запальних клітин, головним чином альвеолярних макрофагів та поліморфонуклеарних лейкоцитів, в альвеолярних просторах та легеневому інтерстиції. Це призвело до висунення гіпотези, що ІЛФ починається як «альвеоліт», який прогресує від запалення до інтерстиціального фіброзу з відкладенням сполучної тканини, порушенням архітектури легень та функціональними порушеннями. На підтвердження цієї гіпотези низка досліджень продемонструвала, що при ІЛФ активуються альвеолярні макрофаги та продукують прозапальні/профібротичні фактори, які можна виміряти *ex vivo* або *in vitro* у зразках біопсії або БАЛ. Серед них винайшли фібронектин, фактор росту альвеолярних макрофагів, фактор росту тромбоцитів та окиснювачі [25].

Отже, у 1970-х та 1980-х роках загальноприйнятою концепцією патогенезу ІЛФ був хронічний запальний альвеоліт, спричинений повторюваним впливом шкідливих подразників. Теорію порушення відновлення клітин альвеолярного епітелію після повторних пошкоджень легень, що призводять до фіброзу, підтвердили дослідження електронної мікроскопії, які підкреслили роль епітеліальних клітин у патогенезі легеневого фіброзу [6].

Після 2000 року ЗІП була визнана окремою патологічною одиницею, а не лише загальним кінцевим шляхом запальних ІЗЛ. Парадигма змінилася від моделі запалення, що призводить до фіброзу, до моделі повторного пошкодження альвеолярного епітелію та патологічного загоєння ран з переважним фіброзом та мінімальним запаленням [6].

### Історія лікування ІЛФ

#### Нефармакологічне лікування

Одним із найперших методів лікування хронічного постінфекційного легеневого фіброзу була «колапс-терапія», яка використовувалася з 1930-х років для лікування туберкульозу. За допомогою штучного пневмотораксу, діафрагмального паралічу або торакопластики легеню «вводили в стан спокою для загоєння» [6].

Оксигенотерапія використовується для покращення оксигенації та полегшення задишки з 1926 року, коли Барак (Barach) продемонстрував її застосування у пацієнта з пневмонією. Пізніше він запровадив портативні кисневі системи для пацієнтів з емфіземою. Сьогодні довготривала киснева терапія добре зарекомендувала себе для гіпоксемічних пацієнтів з хронічними захворюваннями легень, і принаймні деякі пацієнти з фіброзуючими ІЗЛ відчувають покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, завдяки використанню амбулаторної додаткової кисневої терапії [6].

У 1963 році Харді (Hardy) успішно виконав першу трансплантацію легень у пацієнта з раком легень. Однак лише впровадження потужних імуносупресивних препаратів разом із удосконаленими хірургічними методами

призвело до тривалого виживання пацієнтів після трансплантації легень. Одним із перших, хто довго вижив після трансплантації однієї легені в 1986 році, був чоловік з легеневим фіброзом. Сьогодні ІЛФ є основним показанням до трансплантації легень у багатьох країнах. Однак, враховуючи велику кількість супутніх захворювань та, як правило, похилий вік пацієнтів з ІЛФ, трансплантація легень залишається варіантом лікування, доступним лише для меншості пацієнтів [6].

Рамацціні, засновник медицини праці, ще в сімнадцятому столітті попереджав, що «сидіння може призвести до передчасної смерті», а «сидячі працівники» були в списку професій з особливою небезпекою. Однак до середини двадцятого століття пацієнтам із захворюваннями легень рекомендували уникати фізичної активності як засобу лікування задишки. У 1969 році група дослідників з Денвера продемонструвала, що пацієнти з ХОЗЛ покращили свою толерантність до фізичних навантажень та самопочуття завдяки участі в комплексній багатопрофільній амбулаторній програмі. Кілька років по тому Американським коледжем торакальних лікарів було визначено поняття «легенева реабілітація», а в 1981 році було опубліковано першу заяву ATS щодо легеневої реабілітації. Пацієнти з ІЛФ та іншими ІЗЛ отримують користь від легеневої реабілітації з точки зору покращення толерантності до фізичних навантажень та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, і сьогодні легенева реабілітація рекомендується для лікування ІЛФ [6].

### Фармакологічне лікування

З 1940-х років єдиним методом медикаментозного лікування, який певним чином впливав на перебіг захворювання, вважалася терапія глюкокортикостероїдами (ГКС). ГКС використовуються з метою запобігання прогресуванню запалення до незворотного фіброзу. Початкові результати були невтішними. Однак тимчасовий успіх, про який повідомляли Пібоді (Peabody) та його колеги, Шехтер (Schechter) у 1953 році та Пінні (Pinney) та Гарріс (Harris) у 1956 році, спонукав інших лікарів використовувати цей вид лікування з різним ступенем успіху [11]. Результати кількох досліджень 1960-х років свідчили про покращення після початку та погіршення після припинення прийому ГКС. Ці пацієнти, ймовірно, представляли випадки з НІП та пов'язаними з захворюваннями сполучної тканини (ЗСТ) ІЗЛ, фіброзуючим гіперсенситивним пневмонітом та організуючою пневмонією. У 1959 році Рубін (Rubin) та Люблінер (Lublinter) повідомили, що лише меншість пацієнтів, які отримували ГКС від синдрому Хаммана-Річа, відчули покращення через 1 рік. Аналогічно, у серії випадків 1962 року лише у 2 з 9 пацієнтів з «інтерстиціальним легеневим фіброзом» спостерігалось незначне суб'єктивне покращення, тоді як інші не реагували на лікування ГКС. У 1970-х та 1980-х роках практикували тривале лікування ГКС, що зазвичай не запобігало гіпотетичному прогресуванню від запалення до фіброзу [6].

У 1980-х роках були виявлені фенотипи легеневого фіброзу, які добре реагували або не реагували на ГКС. Каррінгтон (Carrington) виявив, що на ГКС реагували 50 % та 14 % пацієнтів з ДІП та ЗІП відповідно. Крім того,

пацієнти з вищою клітинністю за даними біопсії мали кращу клінічну відповідь на ГКС. На той час вважалося, що висококлітинна ДІП являє собою ранню конгестивну фазу КФА і потребує лікування ГКС та імуносупресією. Рандомізоване контрольоване дослідження 1991 року дійшло висновку, що азатиоприн у поєднанні з преднізоном, ймовірно, є більш ефективним, ніж лише преднізон, для лікування ІЛФ. Однак вважалося, що 27 пацієнтів, включених до цього дослідження, представляли собою суміш НІП, КОП та пов'язаних із ЗСТ ІЗЛ. Після цих досліджень консенсусна група ATS/ERS 2000 року запропонувала лікувати пацієнтів з ІЛФ ГКС та цитотоксичними агентами, такими як азатиоприн або циклофосфамід [6].

На початку 2000-х років дослідження методів лікування антифіброзних процесів суттєво покращило знання про природний перебіг ІЛФ, але не призвело до терапевтичного успіху. Жодне з рандомізованих контрольованих досліджень не змогло продемонструвати ефективність досліджуваних препаратів, включаючи інтерферони бета/гамма, етанерцепт, іматиніб та антагоністи рецепторів ендотеліну. Згодом у заяві ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року більше не рекомендувалася жодна специфічна терапія для ІЛФ, визнаючи відсутність доказів на той час. Невдовзі після цього дослідження PANTHER повністю змінило підхід до лікування ІЛФ, продемонструвавши шкідливий вплив комбінованого застосування N-ацетилцистеїну, азатиоприну та преднізолону на пацієнтів з ІЛФ [6].

Тим часом роль імуносупресії в лікуванні ІЗЛ, не пов'язаних з ІЛФ, була додатково уточнена в дослідженнях уражень легень при склеродермії. Циклофосфамід та мікофенолату мофетил були визначені як варіанти лікування ІЗЛ, пов'язаних із системним склерозом [6].

Антифібротичне лікування вже досліджувалося в 1999 році, коли Рагу (Raghu) повідомив про стабілізацію функції легень у 29 з 46 пацієнтів, які отримували антифібротичний препарат пірфенідон. У 2014 році три великі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували уповільнене зниження форсованої життєвої ємності легень у пацієнтів з ІЗЛ, які отримували пірфенідон або нінтеданіб, порівняно з групою плацебо. Після цих досліджень пірфенідон та нінтеданіб тепер схвалені для лікування ІЛФ та ІЗЛ, пов'язаних із системним склерозом, та для прогресуючого фіброзуючого ІЗЛ після досліджень SENSICIS та INBUILD [6].

Підхід до класифікації фіброзуючих ІЗЛ відповідно до поведінки захворювання завершився масштабними клінічними випробуваннями, що вивчали безпеку та ефективність антифіброзних препаратів у пацієнтів з прогресуючими фіброзуючими ІЗЛ. Нещодавнє плацебо-контрольоване дослідження нінтеданібу включало прогресуючі ІЗЛ різних етіологічних підтипів, а дослідження пірфенідону нещодавно було зосереджено на пацієнтах з некласифікованим ІЗЛ з прогресуючим патерном захворювання. Об'єднання пацієнтів з різними ІЗЛ є привабливим, враховуючи їхні часті перекриваючі клінічні та морфологічні характеристики та потенційні наслідки для лікування, які були продемонстровані нещодавніми клінічними випробуваннями. Однак з минулого ми дізналися, що детальна характеристика пацієнтів з ІЗЛ може

дозволити розробку цільової терапії. Наразі класифікація за причиною та поведінкою захворювання є додатковою і не повинна ставити під загрозу ретельну, міждисциплінарну діагностику ІЗЛ [6].

Наразі тривають дослідження нових препаратів, що впливають на ланки патогенезу ІЛФ. Нерандоміласт – інгібітор фосфодіестерази 4В, таладегіб – низькомолекулярний антагоніст згладженого рецептора, інгібітор сигнального шляху hedgehog (Hh). На трансформуючий фактор росту (Transforming growth factor, TGF- $\beta$ ), чинник фіброгенезу, націлені моноклональні антитіла та епітеліальні/мезенхімальні інгібітори. Досліджуються в тому числі препарати у інгаляційній формі. Загалом в літературі обговорюється тридцять експериментальних агентів з унікальними механізмами дії, які досліджуються для лікування ІЛФ. Ці агенти працюють за допомогою різних механізмів дії, включаючи пригнічення транскрипційного ядерного фактора k-B на фібробластах, зниження експресії металопротейнази 7, утворення більшої кількості лізофосфатидних кислот, блокування дії трансформуючого фактора росту  $\beta$  та зменшення кількості активних форм кисню як приклади деяких унікальних механізмів дії цих агентів [26].

### Зміна парадигми ІЗЛ

Хвороби людини досі класифікуються на підставі основної системи органів, в якій проявляються симптоми та ознаки, і в якій корелюють загальна анатомічна патологія та гістопатологія. Ця так звана ослерівська парадигма, на честь сера Вільяма Ослера (William Osler), яким вона була вперше запропонована, була корисною для клінічної практики, оскільки вона встановлює обмежену кількість синдромальних моделей для врахування в повсякденній практиці. Однак ця парадигма надмірно узагальнює патологічні стани, не включає стани схильності або доклінічні прояви захворювання та має обмежену цінність для індивідуалізації точного діагнозу та терапії [27].

ІЗЛ включають понад 200 станів відомої або невідомої етіології. Завдяки розвитку технологій, що дозволяють розпізнавати ендотипи та фенотипи захворювань, які можна лікувати за допомогою цілеспрямованих втручань, виявлена мінливість патогенезу захворювань у різних підтипах ІЗЛ, що призводить до непередбачуваного природного перебігу та гетерогенної відповіді на лікування. Ці дані вказують на існування особливостей, на котрі необхідно спрямовувати лікування – “treatable traits”, специфічних характеристик захворювання, які є клінічно значущими та модифікуються за допомогою

фармакологічних або нефармакологічних втручань. Було виявлено низку ознак, що піддаються лікуванню, при ІЗЛ, таких як прогресуючий фіброз або еозинофільне або нейтрофільне запалення. Перехід від «орієнтованого на захворювання» до «персоналізованого» підходу до лікування, що базується на конкретних ознаках, що піддаються лікуванню, є пріоритетом [27, 28].

Нещодавно було запропоновано стратегію «treatable traits» для пацієнтів з ІЗЛ, що містить чотири категорії. Перша, легенева – відбір пацієнтів з фенотипом прогресуючого легеневого фіброзу (ПЛФ). Була висунута гіпотеза, що ІЗЛ з цим фенотипом можуть мати спільні патобіологічні механізми незалежно від їхньої основної причини, і таким чином можуть також реагувати на подібне лікування. Дійсно, у пацієнтів з ПЛФ нінтеданіб, внутрішньоклітинний інгібітор тирозинкінази з антифібротичними властивостями, знижує швидкість прогресування захворювання незалежно від основного діагнозу ІЗЛ. Пірфенідон, сполука з антифібротичними, антиоксидантними та протизапальними властивостями, також може бути ефективним засобом лікування пацієнтів з ІЗЛ, пов'язаними з ППФ. Другою категорією «treatable traits» для пацієнтів з ІЗЛ є етіологічна: усунення провокуючого агента є важливим втручанням у пацієнтів з ІЗЛ, пов'язаними з експозицією. Третьою категорією є ведення супутніх захворювань, як-от кахексія, слабкість та легенева гіпертензія, і четвертою – корекція способу життя/поведінки [13].

### Підсумок

Еволюція знань про ІЗЛ відображає десятиліття невпинної праці незліченної кількості людей, але маємо визнати, що сам процес вчення про ІЗЛ є не тільки складним та різноманітним, а й заплутаним. Термінологія ІЗЛ має неоднозначності та неточності, багато понять з'являються та зникають [3, 29]. І хоча суперечки та проблеми зберігаються, за останні десятиліття досягнуто величезного прогресу. Історія ІЗЛ відзначена переходом від розпізнавання фатального фіброзу на кінцевій стадії до сучасної зосередженості на ранньому виявленні, класифікації захворювань та персоналізованих терапевтичних втручаннях. Якщо ще у 2000 році для верифікації діагнозу необхідно була хірургічна біопсія легень – то вже у 2011 за умови відповідності критеріям діагноз ставиться без інвазивних втручань, за даними комп'ютерної томографії. Ми спостерігаємо значні терапевтичні успіхи та поточне проведення перспективних досліджень, а також очікуємо на зрозумілий для всіх лікарів синтез і підсумок величезної кількості інформації з ІЗЛ [6].

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ryerson CJ, Bankier A, Beasley MB, et al. Standardized Clinical Terms and Definitions for Interstitial Lung Disease: A Consensus Statement from the Fleischner Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(10):1756-1774. doi: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
- Ryerson CJ, Adegunsoye A, Picucchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J.* 2025;66(6):2500158. doi: 10.1183/13993003.00158-2025.
- Oldham JM, Molyneux PL. From Chaos to Clarity: Reassessing Interstitial Lung Disease Terminology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(10):1733-1734. doi: 10.1164/rccm.202508-1898ED.
- Barnes H, Jones K, Blanc P. The hidden history of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2022;59(1):2100252. doi: 10.1183/13993003.00252-2021.
- Interstitial Lung Diseases: A Historical Note. In: *Clinical Atlas of Interstitial Lung Disease.* 2006. Springer, London. [https://doi.org/10.1007/978-1-84628-326-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-84628-326-0_1).

- Guler SA, Corte TJ. Interstitial Lung Disease in 2020: A History of Progress. *Clin Chest Med.* 2021;42(2):229-239. doi: 10.1016/j.ccm.2021.03.001.
- Bernardino Ramazzini. Italian malariologist (1633-1714). Available at: <https://wellcomecollection.org/concepts/kw73pf65#>
- Dominic Corrigan. Available at: <https://litfl.com/dominic-corrigan/>
- The Dublin journal of medical science. Volume 13, March - July 1838. Available at: <https://archive.org/details/s2400id1378596/page/266/mode/2up>
- Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J.* 2013;42(4):916-23. doi: 10.1183/09031936.00027913.
- Homolka J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a historical review. *CMAJ.* 1987;137(11):1003-5. PMID: 3315158.
- An Atlas of the pathological anatomy of the lungs. Available at: <https://wellcomecollection.org/works/pbvrcv8f/items?canvas=9>
- Amati F, Spagnolo P, Ryerson CJ, et al. Walking the path of treatable traits in interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2023;24(1):251. doi: 10.1186/s12931-023-02554-8.

14. Noble PW, Homer RJ. Back to the future: historical perspective on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(2):113-20. doi: 10.1165/rcmb.F301.
15. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):215-35. doi: 10.1164/rccm.2109105.
16. van den Tweel JG, Taylor CR. A brief history of pathology; Preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline. *Virchows Arch*. 2010;457(1):3-10. doi: 10.1007/s00428-010-0934-4.
17. Agnew RA. The achievement of Dominic John Corrigan. *Med Hist*. 1965;9(3):230-40. doi: 10.1017/s0025727300030726.
18. Smith ML. The histologic diagnosis of usual interstitial pneumonia of idiopathic pulmonary fibrosis. Where we are and where we need to go. *Mod Pathol*. 2022;35(Suppl 1):8-14. doi: 10.1038/s41379-021-00889-5.
19. Myers JL, Katzenstein AL. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 1988;94(6):1309-11. doi: 10.1378/chest.94.6.1309. PMID: 3191777.
20. Khaitan PG, D'Amico TA. Milestones in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(6):2779-2789. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.149.
21. Bertolaccini L, Rocco G. History and development of minimally invasive surgery: VATS surgery. *Shanghai Chest* 2019;3:16. doi: 10.21037/shc.2019.03.01.
22. RWD Nickalls. Fiberoptic bronchoscopy. FROM: Nickalls RWD. Notes on thoracic anaesthesia. 2011. Available at: <https://www.nickalls.org/dick/papers/thoracic/hand-bronch.pdf>
23. Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in humans—past necessity and future imperative. *Lung*. 2000;178(5):271-93. doi: 10.1007/s004080000032.
24. Silva A, Moreto A, Pinho C, et al. Bilateral whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis—a retrospective study. *Rev Port Pneumol*. 2014;20(5):254-9. doi: 10.1016/j.rppneu.2014.04.004.
25. Rogliani P, Mura M, Assunta Porretta M, et al. New perspectives in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(2):75-93. doi: 10.1177/1753465808089363.
26. Aribindi K, Liu GY, Albertson TE. Emerging pharmacological options in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(9):817-835. doi: 10.1080/17512433.2024.2396121.
27. Agustí A, Bafadhel M, Beasley R, et al; on behalf of all participants in the seminar. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1701655. doi: 10.1183/13993003.01655-2017.
28. McDonald VM, Holland AE. Treatable traits models of care. *Respirology*. 2024;29(1):24-35. doi: 10.1111/resp.14644.
29. Kolb M, Cottin V, Crestani B. Classification of interstitial pneumonias: ready for the future or stuck in the past? *Eur Respir J*. 2025;66(6):2501845. doi: 10.1183/13993003.01845-2025.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконувалась без зовнішньої фінансової підтримки.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** This research received no external funding.

Надійшла до редакції / Received: : 08.12.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 12.02.2026 р.

Прийнято до друку / Accepted: 25.02.2026 р.