

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ

С.Н. Авдеев
ФГУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, Москва

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) объединяют несколько заболеваний из группы интерстициальных заболеваний легких, характеризующихся многими сходными признаками: неизвестная этиология, прогрессирующая одышка при физических нагрузках, диффузные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии легких, рестриктивные вентиляционные изменения. Однако эти заболевания имеют достаточное количество различий (в первую очередь морфологических; со стороны подхода к терапии и прогноза), чтобы считать каждую из форм ИИП обособленной нозологической единицей. Современная классификация ATS/ERS включает семь форм ИИП, наиболее распространенные из которых рассматриваются в настоящей статье.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организирующаяся пневмония, острая интерстициальная пневмония

Под термином “идиопатические интерстициальные пневмонии” (ИИП) объединяют несколько интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), характеризующихся следующими признаками:

- неизвестная этиология;
- прогрессирующая одышка при физических нагрузках;
- кашель, чаще непродуктивный;
- крепитация при аускультации легких;
- диффузные изменения на рентгенографии и компьютерной томографии легких;
- рестриктивные вентиляционные изменения, снижение диффузионной способности легких, увеличение альвеолоартериального градиента (AaPO₂).

Однако между ИЗЛ есть и много различий (морфологических, в плане лечения и прогноза), позволяющих считать каждую из форм ИИП обособленной нозологической единицей [1].

В 2002 г. Согласительной комиссией Американского торакального и Европейского респираторного

обществ (ATS/ERS) была предложена новая клиничко-патологическая классификация, базирующаяся на соответствии каждой клинической форме ИИП определенного гистологического варианта. В данной классификации рассматривается семь форм ИИП (табл. 1, 2) [1].

Ниже будут рассмотрены наиболее распространенные формы ИИП.

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы ИИП. В международном согласительном документе [2] предложено следующее определение ИЛФ: специфическая форма хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии, ограниченная легкими и ассоциированная с гистологической картиной обычной интерстициальной пневмонии по данным хирургической (торакоскопической или открытой) биопсии легких. Этиология ИЛФ неизвестна.

Синонимами ИЛФ являются “идиопатический фиброзирующий альвеолит” – термин, традиционно используемый в нашей стране, и “криптогенный фиброзирующий альвеолит”, получивший большее распространение в Великобритании.

По данным Raghu и соавт., распространенность ИЛФ составляет у лиц 18–34 лет 4 случая на 100 тыс. населения, старше 75 лет – 227,5 на 100 тыс.; заболеваемость – 1,2–76,4 случая на 100 тыс./год [3].

На роль этиологических факторов ИЛФ претендуют курение, определенные виды пыли, вирусы. В исследовании случай–контроль было установлено, что курение повышает риск развития ИЛФ в 1,6–2,9 раза [4]. В нескольких эпидемиологических исследованиях показана взаимосвязь ИЛФ и профессионального контакта с металлической и древесной пылью [5]. На участие в патогенезе ИЛФ претендуют латентные “медленные” вирусы гепатита С, Эпштейн–Барра, аденовирусы и др. [2]. Относительно недавно

Таблица 1. Клиничко-патологическая классификация ИИП

Гистологический паттерн	Клинический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП)
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся пневмония (КОП)
Диффузное альвеолярное повреждение	Острая интерстициальная пневмония (ОИП)
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ (РБ-ИЗЛ)
Макрофагальная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с ИИП

	ИЛФ	ДИП	РБ-ИЗЛ	ОИП	КОП	НИП	ЛИП
Средний возраст (годы)	65	40	35	50	55	55	47
Заболевание у детей	Нет	Редко	Нет	Редко	Нет	Иногда	Нет
Течение	Хроническое (> 12 мес.)	Подострое (месяцы–годы)	Подострое (месяцы–годы)	Внезапное (1–2 нед.)	Острое или подострое	Подострое-хроническое (месяцы–годы)	Хроническое (> 12 мес.)
Барабанные палочки	Часто	Часто	Нет	Нет	Нет	Иногда	Редко
Лихорадка	Редко	Нет	Нет	50 %	70 %	10–30 %	33 %
Терапия	Плохой ответ на ГКС и цитостатики	Отказ от курения, хороший ответ на ГКС	Отказ от курения, ответ на ГКС неясен	Плохой ответ на ГКС	Хороший ответ на ГКС	Хороший ответ на ГКС	Хороший ответ на ГКС
Прогноз	5-летняя летальность 80 % (медиана выживаемости 2–3 года)	5-летняя летальность < 5 %	7-летняя летальность 25 %	60 %-ная летальность за < 6 мес.	5-летняя летальность < 5 %	5-летняя летальность < 10 %	Медиана выживаемости > 11 лет

Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды.

была установлена ассоциация между ИЛФ и рефлюкс-эзофагитом [6].

Заболевание обычно встречается у пациентов старше 50 лет, чаще – у мужчин (1,7 : 1,0) [7]. Основной жалобой больных является одышка при физической нагрузке [2, 8]. По мере развития ИЛФ одышка нарастает вплоть до полной инвалидизации больного. Начало болезни, как правило, латентное, лихорадка не характерна для ИЛФ. Частым симптомом является сухой (около 75 %), иногда продуктивный (до 20 %), кашель, даже с продукцией гнойной мокроты, особенно у больных с тяжелыми формами ИЛФ [2, 8]. К другим симптомам относятся общая слабость, артралгии (около 20 %), миалгии, изменение ногтевых фаланг в виде “барабанных палочек” (50–90 %) [2, 8]. Характерным аускультативным феноменом при ИЛФ является конечно-инспираторная крепитация, которую сравнивают с “треском целлофана” или замком-молнией (хрипы “velcro”). Наиболее часто хрипы выслушиваются в заднебазальных отделах, но при прогрессировании ИЛФ крепитация может выслушиваться над всей поверхностью легких и в течение всей фазы вдоха.

По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного

сердца: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II тона над легочной артерией, тахикардия, набухание шейных вен, периферические отеки. Снижение массы тела больных вплоть до развития кахексии является характерным признаком терминальной стадии ИЛФ [2, 7, 8].

Лабораторные тесты обычно не имеют большого значения при ИЛФ. До 90 % больных имеют умеренное повышение СОЭ, 30–40 % пациентов – повышение общего уровня иммуноглобулинов и криоглобулинов [2], 20–30 % – повышение титров ревматоидного и антинуклеарного факторов [8].

ИЛФ относится к рестриктивным легочным заболеваниям, и его характерной функциональной особенностью является снижение легочного комплаенса и статических легочных объемов (общей емкости легких – TLC, функциональной остаточной емкости – FRC, остаточного объема – RV) [9]. Соотношение FEV1/FVC находится в пределах нормы или даже повышено. Один из ранних признаков заболевания – снижение диффузионной способности легких DLCO [9].

Наиболее частыми рентгенографическими признаками ИЛФ являются двусторонние изменения ретикулярного

характера, более выраженные в нижних отделах легких. При прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым; появляются округлые кистозные просветления, отражающие формирование “сотового легкого” [10].

Более ценную информацию можно получить при помощи компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Характерными находками являются нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу “матового стекла” (обычно не более 30 % от общей площади легких), утолщение и иррегулярность бронхиальных стенок [10]. В областях с наиболее выраженными изменениями часто выявляют признаки дезорганизации легочной паренхимы и тракционные бронхоэктазы (рис. 1). Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах легких [10].

Морфологическая картина при ИЛФ соответствует гистологическому паттерну обычной интерстициальной пневмонии.

Его ключевые черты:

- массивный фиброз, вызывающий ремоделирование архитектуры легких с частым формированием “сотовых” изменений;

Таблица 3. Клинико-рентгенологические критерии вероятного диагноза ИЛФ [2]

Большие критерии	Малые критерии
Исключение других интерстициальных заболеваний легких, вызванных известными причинами, такими как прием лекарств, экспозиция к вредным факторам внешней среды, системные заболевания соединительной ткани	Возраст более 50 лет
Изменения функции внешнего дыхания, включающие рестриктивные изменения и нарушение газообмена	Незаметное, постепенное появление диспноэ при физической нагрузке
Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах легких с минимальными изменениями по типу “матового стекла” по данным КТВР	Длительность заболевания более 3 месяцев
По данным трансбронхиальной биопсии или БАЛ нет признаков, свидетельствующих об альтернативном диагнозе	Инспираторная крепитация в базальных отделах легких

- фокусы фибробластов по периферии плотных фиброзных полей;
- “пятнистый” тип распределения морфологических изменений.

Пятнистость, или гетерогенность, поражения паренхимы проявляется чередованием неизмененных легочных единиц, очагов интерстициального воспаления, фиброза и кистозных изменений [11].

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) имеет определенное диагностическое значение при ИЛФ, позволяет оценить течение, прогноз, а также мониторировать выраженность воспаления при терапии заболевания. Характерной находкой при ИЛФ является повышение общего числа клеток, нейтрофилов и эозинофилов [1, 2]. Однако данные признаки встречаются и при других ИЗЛ (асбестоз, лекарственно-обусловленные легочные фиброзы, силикозы), что ограничивает диагностическую ценность БАЛ.

Хирургическая биопсия легких является “золотым стандартом” диагностики ИЛФ, но ее широкое использование сдерживают очевидные недостатки: инвазивность, высокая стоимость процедуры, задержка в назначении терапии, невозможность многократного повторения [1]. Кроме того, хирургическая биопсия может быть сопряженной с высоким риском для больного. Согласно рекомендациям комиссии ATS/ERS предложено использовать клинико-рентгенологические критерии для определения вероятного диагноза ИЛФ без проведения биопсии легких (табл. 3) [1]. У взрослого иммунокомпетентного больного наличие всех четырех больших критериев и минимум трех из четырех малых критериев повышает вероятность правильного диагноза ИЛФ.

Проведение хирургической биопсии легких может быть рекомендовано

больным с атипичными клиническими и КТВР-признаками ИЛФ, при повышенном риске инвазивного характера данной процедуры [1].

Современное лечение ИЛФ построено в основном на применении ГКС и цитостатиков – препаратов, способных воздействовать на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания [2, 12]. В основе такого подхода лежит положение, будто прогрессирующий фиброз, лежащий в основе ИЛФ, является следствием хронического персистирующего воспаления, агрессивное подавление которого может блокировать формирование фиброзных изменений.

Широко используются три режима противовоспалительной терапии: монотерапия ГКС, комбинация ГКС с азатиоприном и комбинация ГКС с циклофосфамидом. Согласно рекомендациям комиссии ATS/ERS рекомендуется отдавать предпочтение двум последним режимам [2]:

ГКС (преднизолон или другие ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону):

- 0,5 мг/кг “тощей” массы тела в сутки в течение 4 недель;
- 0,25 мг/кг идеальной массы тела в сутки в течение 8 недель;
- снижение дозы до 0,125 мг/кг в день или 0,25 мг/кг через день + азатиоприн
- 2–3 мг/кг “тощей” массы тела в сутки;
- начальная доза – 25–50 мг/сут; дозу повышают на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной дозы;
- максимальная доза – 150 мг/сут или циклофосфамид
- 2 мг/кг “тощей” массы тела в сутки;
- начальная доза – 25–50 мг/сут; дозу повышают на 25 мг каждые 1–2 не-

дели до достижения максимальной дозы;

- максимальная доза – 150 мг/сут.
- Терапия проводится минимум в течение 6 месяцев. Обязательно тщательное мониторирование побочных эффектов лечения.

Во многих центрах основой медикаментозной терапии ИЛФ по-прежнему остаются пероральные ГКС. Такая терапия приводит к объективному эффекту лишь у 15–20 % больных ИЛФ, однако “респондеры” имеют более благоприятный прогноз по сравнению с “нон-респондерами” [12]. Проблемой при назначении высоких доз ГКС является большая частота побочных эффектов (до 90 %).

Циклофосфамид является цитотоксическим алкилирующим препаратом, его иммуносупрессивное действие опосредуется уменьшением числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, основным механизмом его действия является блокада синтеза ДНК. Оптимальной считается доза цитостатика, снижающая общее число лейкоцитов до 3–4 тыс./мл или число лимфоцитов в 2 раза. Главным аргументом против назначения цитостатиков при ИЛФ является высокий потенциал развития побочных эффектов, особенно при использовании циклофосфамида.

Разочаровывающие результаты терапии ИЛФ противовоспалительными агентами привели к развитию альтернативного подхода, базирующегося на снижении избыточного образования коллагена в легких или ускорении его деградации. К числу антифиброзных препаратов относятся, в частности, пирфенидон и бозентан.

Пирфенидон рассматривается как перспективный антифиброзный пре-

парат. В исследовании Azuma и соавт. терапия пирфенидоном у больных ИЛФ привела к достоверному улучшению показателей FVC и SpO₂, уменьшению числа обострений заболевания [13].

Бозентан – антагонист эндотелиновых рецепторов, снижает депонирование коллагена в легких. В недавно завершеном плацебо-контролируемом исследовании BUILD-1 проводилась оценка эффективности и безопасности терапии бозентаном в течение 12 месяцев у больных ИЛФ [14]. Бозентан не улучшал переносимость физических нагрузок, но замедлял прогрессирование заболевания и на 38 % снижал риск летального исхода.

Другим подходом к терапии ИЛФ является применение антиоксидантной терапии. В ряде исследований показан дефицит основного природного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона на уровне альвеол. Предшественником глутатиона является N-ацетилцистеин (НАС), который при добавлении к стандартной терапии ИЛФ (преднизолон + азатиоприн) в рандомизированном контролируемом исследовании IFIGENIA замедлял ухудшение показателей функции внешнего дыхания [15]. В настоящее время ведущие эксперты отдают предпочтение терапии ИЛФ, включающей три препарата (преднизолон, азатиоприн и НАС).

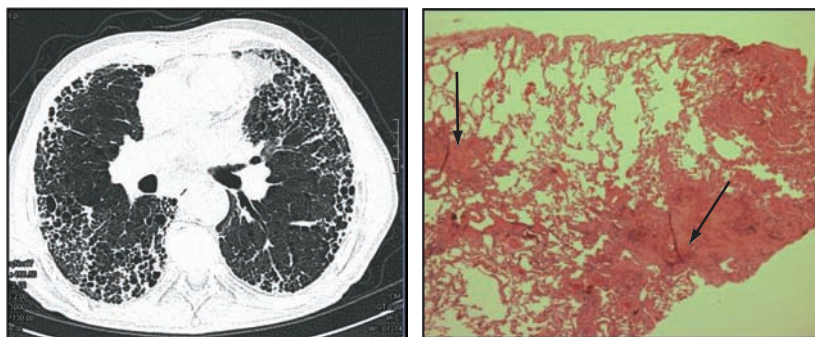
Неспецифическая интерстициальная пневмония

Наряду с ИЛФ НИП является одной из наиболее распространенных форм ИИП. Как самостоятельная форма ИЗЛ НИП была описана относительно недавно – в 1994 г. [16]. Основной особенностью гистологической картины НИП является временная гомогенность изменений: все они появились приблизительно в одно время.

Эпидемиология НИП изучена недостаточно. При ретроспективном анализе гистологических препаратов, которые раньше описывали как ИЛФ, оказалось, что до 43 % из них соответствуют картине НИП [17]. То есть распространенность НИП приблизительно такая же, как и ИЛФ.

НИП может быть идиопатической,

Рис. 1. Идиопатический легочный фиброз: картина КТВР и гистологическая картина (стрелкой указаны фокусы фибробластов)



именно эта форма входит в группу ИИП. Но морфологическая картина, соответствующая паттерну НИП, может быть и при поражении легких у пациентов со смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), гиперчувствительным или радиационным пневмонитом, иммунодефицитными пневмопатиями [16–18]. Относительно недавно Shimizu и соавт. предложили гипотезу, согласно которой механизмы фиброобразования при НИП ассоциированы с иммунологическими факторами [19].

Основным симптомом при НИП является одышка (около 100 %), которая имеет те же особенности, что и у больных ИЛФ [20]. Немного реже больные жалуются на непродуктивный кашель (60 %), еще реже – на системные симптомы: утомляемость, слабость, снижение массы тела. В ряде случаев (до 30 %) у больных имеется субфебрильная лихорадка [17]. У большинства больных НИП (более 80 %) выслушивают инспираторную крепитацию, у ряда пациентов (25 %) – инспираторный писк (squeaks). Синдром “барабанных палочек” обнаруживают приблизительно у 40 % больных НИП, т. е. примерно в 2 раза реже, чем при ИЛФ [20].

Рентгенография грудной клетки при НИП чаще всего выявляет двусторонние изменения по типу “матового стекла” и ретикулярные изменения в нижних отделах легких. Характерной находкой при КТВР является синдром “матового стекла”, часто ассоциируемый с признаками легочного фиброза и тракционными бронхоэктазами (рис. 2) [1, 17].

Для подтверждения диагноза НИП необходимо проведение открытой или торакоскопической биопсии легких [17], однако, как считают Watanabe и соавт., для этого достаточно трансbronхиальной биопсии при условии исключения ИЛФ по данным КТВР [21].

Прогноз при НИП более благоприятный, чем при ИЛФ. Клиническое течение и выживаемость больных зависят от выраженности легочного фиброза. Пятилетняя выживаемость при клеточном варианте составляет 100 %, при фиброзном варианте – 90 %. Десятилетняя выживаемость при НИП составляет около 35 % [17]. Длительное наблюдение за больными свидетельствует, что НИП не является ранней стадией ИЛФ.

Лечение НИП напоминает терапию при ИЛФ. Применение ГКС без/с добавлением цитостатиков приводит к улучшению или стабилизации приблизительно у 75 % больных [17, 20]. Как и у больных ИЛФ, при НИП в схему терапии включают НАС.

Криптогенная организирующаяся пневмония

КОП описана Davison в 1983 г. [23]. Синонимами КОП являются облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией [24] и пролиферативный бронхиолит [25].

В большинстве случаев (70–90 %) КОП является идиопатической [24]. Среди установленных причин наибольшее значение имеют СЗСТ и осложнения лекарственной терапии (амиодарон, препараты золота и др.) [26].

Рис. 2. Неспецифическая интерстициальная пневмония: картина КТВР и гистологическая картина (фиброзный вариант)

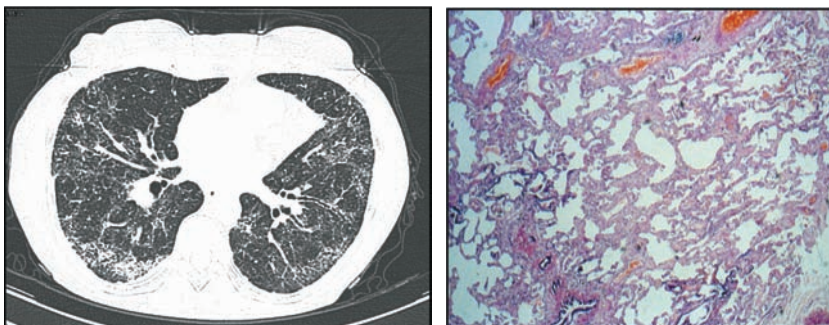
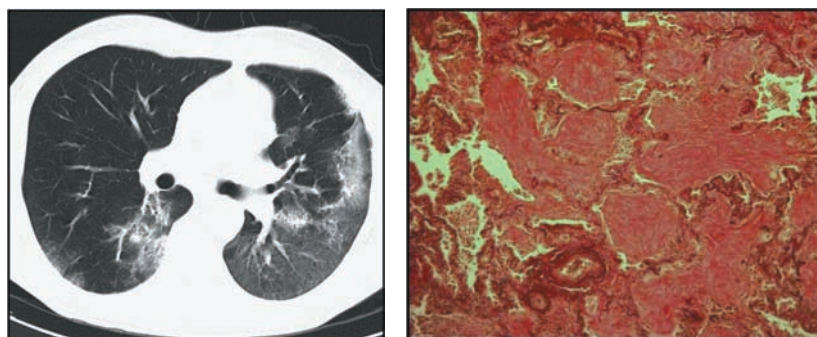


Рис. 3. Криптогенная организуемая пневмония: картина КТ и гистологическая картина



Заболевание чаще развивается у людей в возрасте 50–60 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто. Клиническая картина КОП характеризуется острым/подострым течением, часто напоминает бактериальную пневмонию. Средняя продолжительность заболевания до момента постановки диагноза составляет 2–6 месяцев [26]. Наиболее частыми симптомами КОП являются кашель (90 %), одышка при физической нагрузке (80 %), лихорадка (60 %), продукция мокроты, слабость, снижение массы тела (50 %) [26]. Характерный аускультативный феномен – конечно-инспираторная крепитация (75 %); свистящие хрипы выслушиваются реже, обычно вместе с крепитацией. Синдром “баранных палочек” не характерен для КОП. Рутинные лабораторные тесты выявляют лейкоцитоз периферической крови (50 %), повышение СОЭ и С-реактивного белка (70–80 %) [1, 26].

Типичным рентгенологическим признаком КОП является наличие двусто-

ронных (реже – односторонних) пятнистых плотных очагов консолидации субплевральной локализации; легочные объемы обычно сохранены [10]. Реже выявляют диффузные узелково-сетчатые изменения (20 %). При КТВР очаги консолидации с “воздушными бронхограммами” и очаги “матового стекла” обнаруживают в 80 % случаев (рис. 3) [10]. Размер инфильтратов может варьироваться от 2 см до долевого поражения. При КОП описана миграция легочных инфильтратов, чаще всего – от нижних к верхним отделам легких [1, 10, 26]. Более редкими находками при КТВР у больных КОП являются центрлобулярные узелки, линейные тени, плевральный выпот.

При функциональных исследованиях зачастую выявляют умеренные рестриктивные изменения (снижение RV, FRC); бронхиальная обструкция встречается редко (20 %), в основном у курильщиков [26]. У большинства больных обнаруживают выраженное снижение DLCO и признаки нарушения газообмена.

Морфологическая картина КОП характеризуется наличием полиповидной грануляционной ткани, состоящей из пролиферирующих фибробластов и миофибробластов, в просвете респираторных бронхиол и альвеол и хронического воспаления, окружающего альвеолы (рис. 3) [23–25]. Патологические изменения имеют, как правило, “пятнистое”, перибронхиальное распространение без значительного нарушения легочной архитектоники. Выраженные фиброзные изменения не характерны для КОП. При цитологическом исследовании БАЛ, как правило, обнаруживают высокий лимфоцитоз (> 25 %), пропорция нейтрофилов и эозинофилов также повышена [28].

Спонтанное улучшение при КОП описано, но случается редко [26]. Терапия выбора – пероральные ГКС. Клиническое улучшение наступает уже через 1–3 суток от начала приема первой дозы; рентгенологические изменения исчезают через несколько недель. Обычно начинают с преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут, через 2–4 недели дозу постепенно уменьшают, общая длительность терапии ГКС составляет от 6 до 12 месяцев [26]. При снижении дозы ГКС рецидивы заболевания возникают довольно часто – в 58 % случаев, в такой ситуации вновь увеличивают дозу стероидов [27].

Прогноз при КОП обычно благоприятный, большинство больных полностью излечиваются при приеме ГКС. В редких случаях наблюдается плохой ответ на стероиды и неуклонно прогрессирующее течение КОП [29]. Его предикторами являются преимущественно ретикулярный тип по данным КТ, отсутствие лимфоцитоза в БАЛ [26]. У таких больных рекомендовано использование цитостатиков (циклофосфамида, азатиоприна).

Десквамативная интерстициальная пневмония

ДИП является довольно редким заболеванием из группы ИИП. Первое описание ДИП было сделано Liebow и соавт. в 1965 г. [30]. Сам этот термин не является точным, скорее всего это дань историческим традициям: ранее предполагалось, что основными клеточными элементами, выявляемыми в

просвете альвеол, являются десквамированные эпителиальные клетки [30], а не альвеолярные макрофаги, как было установлено позднее [31].

Эпидемиология ДИП практически не изучена. Более 90 % больных являются курильщиками. Кроме того, описаны редкие случаи ДИП, ассоциированной с другими состояниями – СЗСТ, реакциями на лекарственные препараты и др. [31–33].

Самым частым симптомом ДИП, как и при других ИИП, является одышка, возникающая сначала при физической нагрузке, а по мере прогрессирования заболевания и в покое (встречается у 85–100 % больных) [20–33]. Вторым по частоте симптомом ДИП является кашель, чаще всего сухой или с продукцией скудной мокроты (40–80 %) [30–33]. Начало заболевания обычно постепенное. Системные проявления (лихорадка, артралгии и др.) встречаются редко [33]. При физикальном обследовании примерно у половины больных присутствует крепитация; кроме того, также довольно часто (13–50 %) выявляется симптом “барабанных палочек” [32–33]. Лабораторные показатели при ДИП не дают дополнительной информации.

Наиболее частым изменением, выявляемым у больных ДИП при проведении функциональных тестов, является выраженное снижение DLCO [30, 32–33]. При далеко зашедших стадиях заболевания может наблюдаться гипоксемия, которая заметно усиливается при физической нагрузке. Возможно нарушение вентиляции по обструктивному и рестриктивному типам (последние встречаются в 2 раза чаще) [32–33].

Как правило, у больных ДИП изменения обнаруживаются при обычной рентгенографии грудной клетки [10, 30–33]. Самыми частыми из них являются двусторонние поля затемнений по типу “матового стекла”, чаще всего локализующиеся в нижних отделах легких. Кроме того, примерно у 50 % больных при КТВР могут быть выявлены ретикулярные изменения, обычно локализованные и неглубокие [10, 33]. Примерно в 20 % случаев изменения по типу “матового стекла” трансформируются в ретикуляр-

ные изменения, что означает развитие легочного фиброза [34].

Кардинальным морфологическим признаком ДИП является наличие значительного количества макрофагов в просвете альвеол [30–33]. Альвеолярные перегородки инфильтрированы лимфоцитами, иногда эозинофилами; может наблюдаться небольшое повышение содержания мезенхимальных клеток, однако фиброз, как правило, выражен незначительно. Для ДИП характерно гомогенное поражение всей легочной паренхимы [31].

Диагноз ДИП должен быть рассмотрен при наличии соответствующей клинической картины (одышка, сухой кашель, “барабанные палочки”), эпидемиологических факторов (курильщик, возраст 40–60 лет), функциональных параметров (снижение DLCO) и рентгенологических признаков (симметричные двусторонние изменения по типу “матового стекла” в базальных отделах легких) [30–33]. При сомнительной картине рекомендуют проведение торакоскопической биопсии легких [2].

Отказ от курения является первым этапом лечения ДИП, т. к. часто ведет к обратному развитию заболевания [33]. Для большинства больных ДИП основным лечением является терапия преднизолоном в дозе 40–60 мг/сут [33].

На фоне терапии ГКС клиническое улучшение или стабилизация течения заболевания наблюдается приблизительно у двух третей больных [32, 33].

Прогноз при ДИП выгодно отличается от ИЛФ: 5- и 10-летняя выживаемость составляет 95,2 и 69,6 % соответственно. Однако в ряде случаев имеет место быстрое прогрессирование ДИП с очень плохим прогнозом [32].

Острая интерстициальная пневмония

Первое упоминание об ОИП относится к 1935 г., когда Hamman и Rich описали четырех больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти в течение 6 месяцев от начала болезни [35]. Длительное время с синдромом Hamman–Rich ассоциировали и другие ИЗЛ (в первую очередь ИЛФ), однако в настоящее время к нему относят только ОИП [36, 37]. В современных руководствах ОИП рассматривается как заболевание, характеризующееся прогрессирующей дыхательной недостаточностью, в большинстве случаев приводящей к летальному исходу. Клиническая картина напоминает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), однако при ОИП неизвестна причина заболевания и в процесс не вовлекаются другие системы организма [38].



**КАШЕЛЬ НЕ ВОВРЕМЯ?
ВЫХОД ОДИН -
СИРОП ОТ «СОФАРМА»**

БРОНХОЛИТИН®





Рег. удостоверение П. № 0161793/01

СИРОП ОТ КАШЛЯ С АНТИСЕПТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Эффективен при лечении:

- острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей
- острых хронических бронхитов
- бронхиальной астмы и коклюша

ИЗВЕСТЕН В РОССИИ УЖЕ БОЛЕЕ 30 ЛЕТ

Для ОИП характерно очень быстрое нарастание симптомов заболевания. По данным недавних работ, время от появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью у большинства больных составляет не более 3 недель, очень редко превышая 2 месяца [37–40]. У большинства больных начало заболевания сопровождается гриппоподобным синдромом. Заболевание развивается в любом возрасте: ОИП описан у больных от 13 до 83 лет [38, 39], средний возраст составляет около 54 лет [40]. Одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Наиболее частыми симптомами ОИП являются непродуктивный кашель и диспноэ. Лихорадка встречается, по данным разных исследований, у 35–75 % больных [40]. К другим симптомам ОИП относят миалгии, головную боль, слабость. При осмотре обращают на себя внимание тахипноэ, тахикардия, цианоз. При аускультации выслушивают крепитацию (около 70 %), реже – сухие свистящие хрипы (около 30 %) [40].

Функциональные тесты неспецифичны (снижение легочных объемов, диффузионной способности легких); из-за крайней тяжести состояния больных полноценное функциональное исследование затруднено [38, 40]. Характерным признаком ОИП является выраженная гипоксемия, часто рефрактерная к кислородотерапии [38, 40]. Большинство больных, описанных в литературе, требовали проведения механической вентиляции легких.

Рентгенография выявляет при ОИП двусторонние пятнистые ретикулонодулярные тени, практически распространяющиеся на все легочные поля, за исключением реберно-диафрагмальных синусов, и плотные инфильтраты (консолидации) [1, 10, 41, 42]. Легочные поля могут быть уменьшены в размерах, в 30 % случаев отмечен небольшой плевральный выпот [10, 42].

Типичными находками при КТВР являются участки пониженной прозрачности паренхимы по типу “матового стекла” и консолидации (более 90 %), дилатация бронхов и нарушение легочной архитектоники [41, 42].

Морфологической основой ОИП являются ранняя и поздняя (организуемая) стадии диффузного альвеолярного повреждения [11, 37, 39]. Поражение легких носит диффузный характер. В ранней фазе ОИП в легких преобладают экссудативные изменения в виде интерстициального и внутриаальвеолярного отека, кровоизлияний, скоплений фибрина в альвеолах, в последующем появляются гиалиновые мембраны и интерстициальное воспаление. Гиалиновые мембраны – гомогенные эозинофильные ленты, повторяющие контуры альвеол; образуются в конце первых суток от начала заболевания, достигают пика к 4–5-м суткам и сохраняются до двух недель. Цитологическая картина БАЛ характеризуется повышенным числом клеточных элементов с преобладанием нейтрофилов (37–74 %) [38]. Для морфологической верификации диагноза

возможно проведение открытой или торакоскопической биопсии легких. Однако из-за крайней тяжести состояния больных ОИП проведение биопсии чаще всего невозможно.

Заболевание характеризуется fulminantным течением, прогноз плохой, летальность крайне высока (в среднем 70 %) [37, 40].

Больные, “пережившие” острую дыхательную недостаточность, в дальнейшем могут иметь следующие “сценарии”:

- полное восстановление функции легких;
- стабильное течение с персистирующими нарушениями легочных функциональных показателей;
- прогрессирующий легочный фиброз;
- рецидив ОИП [40].

Эффективной терапии ОИП в настоящее время не существует. В большинстве описанных случаев ОИП больные получали высокие дозы ГКС, но летальность оставалась высокой. Тем не менее эксперты рекомендуют использование при ОИП метилпреднизолона внутривенно по 2 мг/кг/сут [40]. Обязательными компонентами терапии ОИП являются кислородотерапия и респираторная поддержка. Тактика респираторной поддержки не отличается от принятой в настоящее время при ОРДС – протективной вентиляции легких [38]. Возможно, улучшению прогноза при ОИП будут способствовать новые препараты – экзогенный сурфактант, антицитокиновые антитела, оксид азота [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
2. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
3. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–16.
4. Baumgartner KB, Samet J, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242–48.
5. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case control study. *Am J Epidemiol* 2000;152:307–15.
6. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804–08.
7. British Thoracic Society recommendations. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal disease in adults. *Thorax* 1999;54(Suppl.1):S1–S30.
8. Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997;52:38–44.
9. Alhamad EH, Lynch JP, Martinez FJ. Pulmonary function in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med* 2001;7:15–50.
10. Pipavath S, Godwin JD. Imaging of interstitial lung disease. *Radiol Clin N Am* 2005;

- 43:589–99.
11. Corrin B. Pathology of interstitial lung diseases. *Semin Resp Crit Care Med* 1994; 15:61–76.
 12. Daniels CE, Ryu JH. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:668–76.
 13. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1040–47.
 14. King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:75–81.
 15. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–42.
 16. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136–47.
 17. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:652–58.
 18. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, et al. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286–93.
 19. Shimizu S, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. The appearance of S-100 protein-positive dendritic cells and the distribution of lymphocyte subsets in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med* 2002;96:770–76.
 20. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:899–905.
 21. Watanabe K, Higuchi K, Ninomiya K, et al. Steroid treatment based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;20:1213–19.
 22. Drent M, du Bois RM, Poletti V. Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:411–17.
 23. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983;52:382–94.
 24. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152–58.
 25. Muller N, Muller R. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995;196:3–12.
 26. Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422–46.
 27. Lazor R, Vandevanne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:571–77.
 28. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12:1010–19.
 29. Cohen AJ, King TE, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1670–75.
 30. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965;39:369–404.
 31. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301–15.
 32. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Usual and desquamative interstitial pneumonia. *Chest* 1976;69:261–63.
 33. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:178–84.
 34. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, et al. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993;187:787–90.
 35. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climat Assoc* 1935;51:154–63.
 36. Askin FB. Back to the future: The Hamman-Rich syndrome and acute interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1624–26.
 37. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1538–48.
 38. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, et al. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412–18.
 39. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256–67.
 40. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:369–78.
 41. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol* 1997;168:333–38.
 42. Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al. Acute interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999;211:859–63.

Информация об авторе:

Авдеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отдела, заместитель директора по науке ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

E-mail: serg_avdeev@list.ru