

Дифференциальный диагноз между транссудатом и экссудатом традиционно строится на определении уровня белка: при экссудате он превышает 0,5 г/л. В последние годы значение в дифференциально-диагностическом плане придается измерению уровня активности фермента лактатдегидрогеназы, который в экссудатах превышает 60 Е/л или составляет две трети от уровня активности фермента в периферической крови. Прогностически неблагоприятными признаками гнойного экссудата являются: рН ниже 7,0, глюкоза ниже 50 г/л и при торакоцентезе обнаружение гноя; перечисленные изменения являются показаниями к проведению торакостомии. Некоторые другие биохимические показатели позволяют более четко определить диагностический поиск. Так, повышенное содержание амилазы в плевральном экссудате, особенно при левосторонней локализации, характерно для больных панкреатитом; содержание триглицеридов (110 мг/л) встречается у больных с травмой грудного лимфатического протока и у больных с лимфоангиоматозом. В последние несколько лет внимание привлечено к себе холестерин, который рассматривается также как один

из параметров, лежащих в основе дифференциальной диагностики транссудата и экссудата.

Изменения произошли в лечебных программах. Основная тактика при транссудатах состоит в их эвакуации из плевральной полости и проведении патогенетического лечения основного заболевания. У больных, которые наблюдаются по поводу экссудативного плеврита, сохраняется тактика торакоцентеза и назначение противовоспалительных или химиотерапевтических средств. Распространение получил в последние годы плевродез, который достигается введением в полость плевры талька (5 г очищенного от асбеста). Применяются с этой целью при плевритах, возникших у онкологических больных, и другие химические соединения (доксциклин 500 мг, тетрациклин и др). — *F.Rodriguez-Panadero, V.B. Fntony.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Light R.W.* Pleural disease, 3-rd Edn. Williams a Wilkins, 1995.

Поступила 22.02.99.

Конференция

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

Конференция в НИИ пульмонологии 28.11.98.

ЧУЧАЛИН А.Г. На нашей конференции речь пойдет об идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Это заболевание является проблемой, которая очень динамично развивается. Практически каждые 3 месяца поступает новая информация. Наверно, нужна небольшая историческая справка. Два исследователя описали так называемую атипичную пневмонию. Заслуга их в том, что они описали болезнь, где известные возбудители — микробы, грибы, вирусы — казалось бы, не играют никакой роли. За период 1994—1998 гг., исторически небольшой период, появилась принципиально новая информация по трактовке и пониманию этой болезни. Были определены новый подход к лечению этих больных, принципиально новые механизмы развития, которые не были известны раньше. Например, определенная роль нейтрофилов, эозинофилов. Сейчас весь интерес ученых сводится к определению межклеточного взаимодействия. И, наконец, когда информация накапливается так бурно, всегда возникает потребность притормозить, еще раз осмотреться и взглянуть на проблему как бы со стороны.

Итак, сегодняшняя конференция посвящена вопросу трактовки идиопатического фиброзирующего альвеолита с современных позиций.

Участники сегодняшней конференции — врачи, которые имеют большой опыт работы, и молодые ученые. Я думаю, это удачное сочетание.

АВДЕЕВА О.Е. На долю интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) приходится до 10—15% всех заболеваний легких. В эту группу входят более 130 заболеваний известной и неизвестной этиологии (табл.1,2). Одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний из группы ИЗЛ является идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). ИФА характеризуется воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, что приводит к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности, и в конечном итоге к гибели больного.

Считается, что первые упоминания о заболевании относятся к 1935 г., когда *Hamman* и *Rich* описали

четырёх больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти пациентов в течение 6 месяцев от начала возникновения болезни. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание “острый диффузный интерстициальный фиброз легких” (*acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs*). Длительное время синдромом *Hamman-Rich* назывались и заболевания с хроническим течением, однако в последнее десятилетие данный синдром относят лишь к одной из форм ИФА — быстро прогрессирующей или острой интерстициальной пневмонии.

Термин “фиброзирующий альвеолит”, предложенный *Scadding* в 1964 г., отражает основные ключевые признаки заболевания — воспаление и фиброз. В нашей стране наибольшее употребление имеет термин идиопатический фиброзирующий альвеолит, в котором также отражены первичность и неясная природа заболевания. Синонимами ИФА являются “идиопатический легочный фиброз” (*idiopathic pulmonary fibrosis*) — термин, чаще всего используемый в американской литературе, и “криптогенный фиброзирующий альвеолит” (*cryptogenic fibrosing alveolitis*), получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании.

Данные о распространенности заболевания значительно варьируют. По данным *Coultas* распространенность заболевания в США составляет у мужчин 31,5 случая на 100 тысяч населения в год и 26,1 — у женщин. В Великобритании заболеваемость значительно ниже — 6 случаев на 100 тысяч населения в год. За период с 1979 по 1988 гг. в Англии и Уэльсе летальность от криптогенного фиброзирующего альвеолита возросла в два раза (336 и 702 случая/год, соответственно). Подобные тенденции прослеживаются

в Австралии, Шотландии и Канаде, в то же время летальность от ИФА практически не изменилась в Новой Зеландии, США и Германии.

Этиология и патогенез. Несмотря на наличие в названии заболевания термина идиопатический или криптогенный, в настоящее время предпринимаются активные попытки поиска причины ИФА. Заболевание рассматривается как процесс, протекающий в несколько этапов: 1) первичное повреждение эпителиальных и/или эндотелиальных клеток легочной паренхимы с развитием воспалительной реакции; 2) восстановление структуры поврежденной ткани с накоплением мезенхимальных клеток и избыточным развитием экстрацеллюлярного матрикса/фиброза.

Многими авторами ИФА рассматривается как аутоиммунное заболевание с развитием персистирующих иммунных реакций в легочном интерстиции. Гистологические паттерны при фиброзирующих альвеолитах на фоне ДЗСТ и при ИФА практически идентичны. В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют частое присутствие гипергаммаглобулинемии, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного и антинуклеарного факторов. Доказана местная продукция иммуноглобулина и образование иммунных комплексов в легких.

Развитие реакций к аутоантигенам может быть следствием повышения их экспрессии из-за действия неизвестных повреждающих агентов — органической и неорганической пыли, лекарств, вирусной инфекции. На роль вирусов, принимающих участие в патогенезе ИФА, претендуют латентные, “медленные” вирусы. Обсуждается роль вирусов гепатита С, аденовирусов, вируса Эпштейна-Барра.

Другая теория рассматривает в качестве причины заболевания экспозицию к экологическим и профес-

Таблица 1

Основные группы ИЗЛ

Системные заболевания соединительной ткани

- Системная склеродермия
- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка
- Дерматомиозит/полимиозит
- Синдром Шегрена
- Синдром Шарпа

Заболевания от воздействия неорганической пыли

- Силикозы и силикатозы
- Асбестоз
- Бериллиоз
- Болезнь “тяжелых металлов”

Заболевания от воздействия органической пыли

- Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)

Заболевания неизвестной природы

- Идиопатический фиброзирующий альвеолит
- Саркоидоз
- Криптогенный организирующийся пневмонит
- Альвеолярный протеиноз
- Лимфангиолейомиоматоз
- Гистиоцитоз X

Заболевания лекарственного генеза, вызванные

- Антибиотиками,
- Амиодароном,
- Противоопухолевыми препаратами,
- Нитрофурантоином

Наследственные заболевания

- Семейный фиброзирующий альвеолит
- Туберозный склероз
- Нейрофиброматоз
- Болезнь Гоше

Дифференциальный диагноз ИЗЛ

Заболевания	Особенности клинической картины	Особенности рентгенографии и КТ
Диффузные заболевания соединительной ткани: СКВ, РА, системная склеродермия, с-м Шарпа, анкилозирующий спондилоартрит, с-м Бехчета, дерматомиозит-полимиозит	Внелегочные проявления: поражение кожи, суставов; аутоантитела	Картина, как при ИФА
Лекарственные поражения легких противоопухолевыми препаратами, антибиотиками, амиодароном, нитрофурантоином.	Лекарственный анамнез, проявления первичного заболевания	Картина может напоминать ИФА
Пневмокониозы (неорганическая пыль) Асбестоз	Профессиональный анамнез, часто крепитация и "барабанные палочки"	Поражение плевры
Гиперчувствительный пневмонит (органическая пыль), легкое фермера, легкое голубевода и др.	Экспозиция к виновному антигену, системные симптомы, часто крепитация	Узелковый паттерн, при КТ: нет субплевральной локализации, частое поражение верхних и средних отделов
Саркоидоз	Внелегочные проявления: реже крепитация и "барабанные палочки", одышка не соответствует выраженности Rö-картины	Внутригрудная лимфоаденопатия
Лангергансоклеточный гистиоцитоз (Гистиоцитоз X)	Спонтанные пневмотораксы	Кистозные и узелковые изменения преимущественно в верхних и средних отделах
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	Женщины репродуктивного периода; спонтанные пневмотораксы	Тонкостенные кисты во всех отделах легких, повышение легочных объемов
Туберозный склероз	Поражение почек и головного мозга; спонтанные пневмотораксы	Картина, как при ЛАМ
Карциноматозный лимфангиит	Симптомы первичного заболевания	Линии Керли В
Эозинофильная пневмония	Эозинофилия периферической крови	Участки двусторонней периферической консолидации
Криптогенный организирующийся пневмонит (облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией)	Системные симптомы	Участки пятнистой одно- или двусторонней консолидации, часто перибронхиальное и субплевральное распространение

сиональным факторам. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь ИФА с профессиональным контактом с металлической и древесной пылью. В исследовании *Hubbard et al.* заболевание часто развивалось у лиц, имевших профессиональный анамнез работы с латунью, свинцом, сталью, древесиной сосны.

Существует также точка зрения, что имеется генетическая предрасположенность к развитию избыточного фиброобразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия. В пользу данной гипотезы говорит наличие семейных форм заболевания.

Современная классификация ИФА была разработана совсем недавно, в 1994—1998 гг. (*A.-L.A. Katzenstein*) и включает в себя четыре основных формы. Классификация основана на морфологическом подразделении форм ИФА, однако данная классификация позволяет предсказать особенности клинической картины, ответ на противовоспалительную терапию и прогноз заболевания (табл. 3).

Наиболее частой формой ИФА является обычная интерстициальная пневмония — UIP (синонимы: муральная форма или смешанный фиброзно-воспалительный вариант ИФА), на долю которой приходится

до 90% всех случаев ИФА. Данный тип ИФА характеризуется плохим прогнозом, летальность в течение пяти лет превышает 60%.

На долю десквамативной интерстициальной пневмонии — DIP (синоним — клеточный паттерн) приходится около 5% ИФА. В настоящее время так до конца и не решен вопрос, является ли десквамативная пневмония самостоятельным заболеванием или ранним проявлением ИФА. Данная форма ИФА отличается чувствительностью к кортикостероидам и хорошим прогнозом, однако иногда возможно прогрессирование болезни до стадии "сотового легкого". Летальность при десквамативной пневмонии не превышает 25%.

Острая интерстициальная пневмония была впервые описана *Hamman u Rich* в 1935 г., однако в самостоятельную форму была выделена лишь в 1986 г. В настоящее время только данная форма ИФА может обозначаться как синдром Хаммена-Рича. Заболевание характеризуется fulminantным течением, прогноз плохой, летальность достигает 90%, хотя в некоторых наблюдениях отмечалась репарация паренхимы легких без остаточных явлений, летальность была ниже 60%.

В 1994 г. *Katzenstein* и *Fiorell* описали так называемую неспецифическую интерстициальную пневмонию/

фиброз (синоним — неклассифицируемая пневмония). Морфологическая картина отлична от всех известных вариантов фиброзирующего альвеолита. Данная форма занимает в структуре ИФА до 5%. Данная форма ИФА характеризуется подострым течением, более чем в 80% при NSIP наблюдается регрессия или стабилизация воспалительного процесса, летальность не превышает 11—17%.

Клиническая картина ИФА не имеет патогномичных признаков. Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет. Отмечается преобладание заболевания у мужчин, соотношение полов в наиболее крупных исследованиях составляло в среднем 1,7: 1 в пользу мужчин. Основными жалобами больных являются одышка и непродуктивный кашель. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, предложение, не может ходить, обслуживать себя. Начало болезни, как правило, незаметное, хотя в ряде случаев (до 20%) ИФА может начинаться острыми симптомами, что указывает на возможную роль вирусной инфекции в генезе заболевания. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Большинство пациентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1—3 лет. Иногда отмечается продуктивный кашель (до 20,4%), даже признаки гиперсекреции мокроты, причем данный признак ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом заболевания. Лихорадка не характерна для ИФА. Другими симптомами может быть общая слабость, артралгии, миалгии, снижение веса, изменение ногтевых фаланг в виде “барабанных палочек”. Артриты и артралгии, по данным исследований BTS, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (в 23,7 и 16,6% случаев соответственно). Симптом “барабанных палочек”, наоборот, преобладает у мужчин и встречается в 40—72%.

Характерным аускультативным феноменом при ИФА является крепитация, которую сравнивают с “треском целлофана” или обозначают как хрипы “*velcro*”. Наи-

более часто хрипы выслушиваются в заднебазальных отделах, хотя в 1/5 всех случаев крепитация может выслушиваться и в верхних отделах. По сравнению с крепитацией при других заболеваниях (пневмония, бронхоэктазы, застойные процессы в легких), крепитация при ИФА более нежная (*fine crackles*): менее громкая и более высокая по частоте, выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечно-инспираторный период. Иногда выслушивается и экспираторная крепитация (чаще во вторую треть выдоха), что может являться признаком прогрессирования заболевания. Сухие хрипы могут быть слышны у 5—10% больных и обычно появляются при сопутствующем бронхите. До 50% всех пациентов имеют тахипноэ. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца: диффузный серопельный цианоз, усиление 2-го тона над легочной артерией, тахикардия, S₃, ритм галопа, набухание шейных вен, периферические отеки. Основные данные о клинической картине больных представлены в табл.4.

Средняя выживаемость пациентов с момента постановки диагноза 3—5 лет. В исследовании Британского Торакального Общества (1998) в течение 5 лет умерло 50% всех больных ИФА.

Лабораторные тесты при ИФА обычно не несут какой-либо ценной информации. До 90% больных имеют повышение СОЭ (в среднем 38 мм/час). У большинства обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, у 30% пациентов — повышение общего уровня иммуноглобулинов, довольно часто (до 41%) обнаруживают криоглобулины. 20—40% больных ИФА без сопутствующих ДЗСТ имеют повышенные титры ревматоидного и антинуклеарного фактора.

Рентгенография грудной клетки является важнейшим диагностическим методом при ИФА. Наиболее частым признаком заболевания являются двусторонние диссеминированные изменения ретикулярного или ретикуломулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких. На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу “матового стекла”, данные изменения особенно заметны при сравнении серийных рентгенограмм. При

Таблица 3

Сравнительная клиническая характеристика форм ИФА (по Katzenstein A.-L.A., 1998)

Клинические особенности	Обычная интерстициальная пневмония	Деквамативная интерстициальная пневмония	Острая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Средний возраст, лет	57	42	49	49
Развитие в детском возрасте	Нет	Редко	Редко	Иногда
Начало	Постепенное	Постепенное	Острое	Подострое, постепенное
Летальность, %	68	27	62	11
Средняя выживаемость	5—6 лет	12 лет	1—2 месяца	?
Ответ на стероиды	Плохой	Хороший	Плохой	Хороший
Возможно полное выздоровление	Нет	Да	Да	Да

Таблица 4

Клиническая картина пациентов ИФА в % (British Thoracic Society Study, 1997)

Симптомы	Мужчины (n=373)	Женщины (n=215)	Все больные (n=588)
Одышка	86,9	91,6	88,6
Кашель	72,9	77,2	74,5
Хронический бронхит	20,4	16,7	19,0
Артрит/артралгии	16,6	23,7	19,2
Нет симптомов	5,4	4,2	4,9
"Барабанные палочки"	54,4	40,0	49,1
Острое начало	17,2	20,0	18,2

прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления размерами 0,5—2 см, отражающие формирование "сотового легкого", могут быть видны линейные тени дисковидных ателектазов. На поздних стадиях ИФА рентгенологическая картина часто выявляет девиацию трахеи вправо, трахеомегалию. Необходимо обратить внимание, что до 16% пациентов с гистологически доказанным диагнозом ИФА могут иметь неизмененную рентгенологическую картину.

Более ценную информацию можно получить при помощи рентгенологической компьютерной томографии (КТ), особенно КТ высокого разрешения (*high-resolution computed tomography*). Характерными находками при КТ являются нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу "матового стекла" и кистозные просветления размерами от 2 до 20 мм в диаметре. Признаки "сотового легкого" выявляют в 90% при КТ, по сравнению с 15—30% при обзорной рентгенографии. Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах легких. КТ-паттерн и распределение изменений в большинстве случаев являются патогномичными для ИФА. При сочетании ИФА с эмфиземой КТ является единственным методом, позволяющим оценить выраженность эмфиземы, которая преимущественно локализуется в верхних отделах, и разграничить ее с кистозными изменениями, характеризующими "сотовое легкое" (табл.5).

Лечение. Целью терапии ИФА являются улучшение или стабилизация функциональных нарушений, предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Успех терапии зависит от стадии заболевания, от соотношения процессов воспаления и фиброза, т.к. пока возможно воздействовать только на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания и практически не существует эффективных препаратов, способных вызвать обратное развитие фиброза.

Основой медикаментозной терапии ИФА по-прежнему остаются пероральные глюкокортикостероиды (ГКС). Доза и длительность терапии значительно варьируют. Обычно начальная доза преднизолона составляет 1,0—1,5 мг/кг (идеальной массы), до 100 мг. Чаше

всего всю суточную дозу назначают в один прием после завтрака. Через 2—3 недели проводится оценка переносимости такой терапии. Начальная доза обычно назначается на период до 12 недель. Если, несмотря на терапию высокими дозами ГКС, произошло ухудшение функциональных показателей (принято считать значимыми изменениями снижение DLCO на 20%, FVC на 15% — ATS, 1991, увеличение P (A-a) O₂ на 5 мм рт.ст.), рассматривается вопрос о назначении цитостатических препаратов. Если же произошло улучшение или стабилизация функциональных показателей, то в течение последующих 3 месяцев суточную дозу преднизолона уменьшают до 0,5 мг/кг. В течение дальнейших 6 месяцев при улучшении или стабилизации течения заболевания дозу преднизолона постепенно уменьшают до 0,25 мг/кг/сутки. Терапия ГКС приводит к объективному эффекту лишь у 15—20% больных ИФА.

Цитостатические препараты относятся к терапии второй линии. Наиболее часто используются два препарата: циклофосфамид и азатиоприн.

Циклофосфамид относится к цитотоксическим алкилирующим препаратам, иммуносупрессивное действие опосредуется через уменьшение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Обычно препарат назначается по 2 мг/кг/сутки, максимальная доза не должна превышать 200 мг/сутки. Оптимальной считается доза, при которой происходит снижение общего числа лейкоцитов до 3×10^9 /л, или числа лимфоцитов в два раза. Кроме лейкопении, на фоне терапии циклофосфамидом могут развиваться такие побочные эффекты, как геморрагический цистит, стоматит, диарея, повышенная чувствительность организма к инфекциям. Эффективность терапии обычно оценивается через 3—6 месяцев от начала лечения.

Более выраженный положительный эффект циклофосфамида наблюдается у пациентов с фиброзирующими альвеолитами на фоне ДЗСТ.

Таблица 5

Признаки ИФА

Рентгенографические признаки ИФА	Признаки ИФА по данным КТ (HRCT)
Ro изменения в 90—95% всех случаев	Пятнистые интерстициальные инфильтраты
Уменьшение легочных объемов	Фокальные признаки "матового стекла"
Диффузные ретикулярные интерстициальные инфильтраты	Воздушные бронхограммы Кистозные просветления
Изменения двусторонние, симметричные, преимущественно в базальных отделах	Утолщение и иррегулярность бронхиальных стенок Тракционные бронхоэктазы
Синдром "матового стекла" (ранние этапы)	Дезорганизация легочной паренхимы
Кистозные просветления 5—20 мм (поздние стадии)	Наибольшие изменения в субплевральных и базальных отделах легких

Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, подавляет синтез антител, снижает число натуральных киллеров (NK). По сравнению с циклофосфамидом азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, однако обладает противовоспалительным действием: блокада синтеза простагландинов, снижение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления. Препарат назначается *per os* в дозе 1—3 мг/кг/сутки. Начальная доза 50—100 мг/сутки, с последующим повышением на 25—50 мг через каждые 2—4 недели до оптимальной (максимальная доза не должна превышать 250 мг/сутки). Основными побочными эффектами являются панцитопения (при снижении числа лейкоцитов ниже 3×10^9 /л или тромбоцитов ниже 100×10^9 /л, доза препарата должна быть снижена), желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность.

Перспективным препаратом для терапии ИФА может оказаться колхицин. Колхицин способен уменьшать продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижать конверсию проколлагена в коллаген, ингибировать миграцию и пролиферацию фибробластов. В ретроспективном исследовании *S.G. Peters et al.* колхицин в дозе 0,6—1,2 мг/сутки в комбинации с преднизолоном приводил к клиническому улучшению в 22% и стабилизации функциональных показателей в 39%, и у 39% больных ИФА наблюдалось прогрессирование заболевания. Побочными эффектами при терапии колхицином могут быть диарея, миопатия, однако побочные эффекты при терапии колхицином возникают более редко, чем при терапии стероидами.

Кроме медикаментозной терапии, как и при других заболеваниях легких, при развитии гипоксемии используется терапия кислородом. Показания к длительной оксигенотерапии обычно не отличаются от принятых при хроническом обструктивном заболевании легких. Кислородотерапия способна уменьшить диспноэ, повысить интенсивность и длительность физических нагрузок у больных ИФА (*A.O. Harris-Eze et al.*, 1994). Однако выживаемость пациентов с ИФА, находящихся на длительной оксигенотерапии, очень низка — 50% в течение 1-го года.

Трансплантация легких является на сегодняшний день наиболее значимым достижением в области терапии ИФА. Около 15% всех трансплантаций легких в мире выполняются у пациентов с ИФА. Показаниями к трансплантации легких являются: диспноэ — III класс по NYHA; снижение VC или FVC ниже 65%; гипоксемия при физической нагрузке; снижение DLCO менее 30%. Среди пациентов с ИФА, находящихся на листе ожидания трансплантации, отмечается наибольшая летальность по сравнению с пациентами из других групп (6-месячная выживаемость при ИФА — 38%).

Какое количество больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом прошло в клинике за последние 3 года?

Мы специально занимались интерстициальными заболеваниями в течение 3 лет. За это время у нас прошло с четким идиопатическим фиброзирующим альвеолитом 22 пациента.

Какая часть из них длительно болеет? И какой части впервые поставлен диагноз?

У всех 22 пациентов с интерстициальным заболеванием легких диагноз был поставлен впервые в нашей клинике. До этого пациенты наблюдались в поликлиниках или в других стационарах с диагнозом двусторонняя пневмония.

Какая летальность?

У нас умерли 4 больных. Самый первый пациент с аллергическим альвеолитом, дыхательной недостаточностью. Одна пациентка с тяжелым идиопатическим фиброзирующим альвеолитом на фоне вторичного туберкулеза. Еще одна пациентка с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом — рак легкого и дыхательная недостаточность. В настоящее время у нас находятся под наблюдением 2 пациента с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, которые в стабильно тяжелом состоянии. Они получают кислородную терапию в домашних условиях.

Как быстро развивается “легочное сердце” у людей, которые живут от месяца до трех? За два—три месяца они уже имеют гипертрофию правого желудочка?

Дело в том, что эти пациенты имеют острое начало, и они погибают за два месяца, т.е. может не развиться еще “легочное сердце”, а пациенты погибают от дыхательной недостаточности.

Вообще не описано развитие “легочного сердца” в два—три месяца?

Нет. Во-первых, “легочное сердце” встречается очень редко — у менее 5% всех пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Когда выставляют диагноз, обычно пишут: давление на “легочное сердце”. Это неправильно. Это может быть только подозрение на идиопатический фиброзирующий альвеолит, т.е. это морфологическая классификация.

Я имею в виду то, что у нас погибали уже такие больные.

В редких случаях наступает полное выздоровление. С чем это связано, пока еще не описано, над этим еще многие ученые работают.

Скажите, пожалуйста, для того, чтобы поставить диагноз идиопатический фиброзирующий альвеолит, вы пользовались всеми теми методами, о которых говорили, в частности, меня интересует вопрос об открытой биопсии легкого.

Мы не проводили открытую биопсию легкого, наша клиника не располагает такими средствами. Мы неоднократно проводим обследование, и пока у нас другого выбора нет.

Известны ли случаи трансплантации легких при идиопатическом фиброзирующем альвеолите и каков результат?

У нас в России трансплантация не проводилась, за рубежом очень редко.

Симптом “матового стекла” — это начало? Обычным рентгеновским методом он плохо выявляется, для этого нужна компьютерная томография? На самом деле при рентгеновском обследовании “матовое стекло” очень хорошо видно.

Проведите параллели физической и морфологической картины у людей, которые уже умерли? Сопоставления мы не делали.

При статистической обработке историй болезни такие случаи зашифрованы как пневмония? Дело в том, что в связи с этим кодовым названием мы не можем четко отследить по России сколько у нас больных.

А.Г. ЧУЧАЛИН. Я хотел бы сделать небольшой комментарий, о какой группе больных идет речь. Как вы поняли, речь идет о людях, которые страдают одышкой. Одышка, которая особенно себя проявляет при физической нагрузке, и эту одышку нельзя побороть с помощью лекарственных препаратов. Назначают и β_2 -агонисты, другие комбинированные препараты — совокупность этих препаратов больному не помогает. Одышка прогрессирует. Как правило, от врача “уходит” начало болезни, т.е. все больные приходят и обращаются в лечебные учреждения уже с очень выраженными симптомами одышки. Вот это и является серьезной проблемой. Что же это за болезнь? Почему все это происходит у человека? Какая здесь логика, что развивается в организме у человека, чтобы у него пришла и так интенсивно нарастала одышка? Конечно, должно быть повреждение легочной ткани и мы пытаемся найти это повреждение извне, т.е. всегда внимание уделяется болезням, которые человек уже перенес. У этих людей часто бывают гриппоподобные симптомы. Врачи думают, что человек перенес грипп, респираторное заболевание, хотя более детальный анализ не подтверждает, что действительно у человека были внешние факторы, повреждающие легочную структуру. Иногда этого уловить не удается и кажется, что эндогенные факторы определяют те события, которые разыгрываются дальше. Суть этой болезни сводится к тому, что после повреждения, чаще всего альвеолярных и эпителиальных клеток, происходит большая миграция в альвеолярное пространство нейтрофилов. Нейтрофилы скапливаются в альвеолярных перегородках, непосредственно в самих альвеолах и поэтому из существующих биологических маркеров, а их очень много, большое значение придается поведению клеток. Одна из последних опубликованных работ раскрывает как раз одну из важных составляющих миграции нейтрофилов в альвеолярное пространство, в ней отмечается очень высокое содержание нейтрофильной эластазы, отражающей как раз этот процесс. А дальнейшие события предопределены межклеточным взаимодействием, т.е. нейтрофил-лимфоцит, нейтрофил-моноцит, нейтрофил-эозинофил. Одним из самых последних исследований, которое проведено в этой области, как раз подчеркивается, что наиболее тяжело протекающие случаи — это острая интерстициальная

пневмония, описанная *Hamman* и *Rich*, где прогноз чрезвычайно неблагоприятный. Заболевание у этих больных часто протекает быстро, возрастает одышка, и они погибают в течение двух-трех месяцев. Считается, что показателем такого течения является нахождение эозинофилов, т.е. нейтрофилы плюс большое содержание эозинофилов, но эти эозинофилы у больного с фиброзирующим альвеолитом существенно отличаются в своем поведении в очаге воспаления от эозинофилов у больных с бронхиальной астмой. Этому фактору придается большое значение. Почему эта проблема стала так активно изучаться? Во-первых, это трансплантация легких. Когда стали больше заниматься селекцией больных для трансплантации легких, встретились с осложнениями, природа которых заставила более глубоко изучать эту проблему. Во-вторых, СПИД и некоторые интерстициальные заболевания легких, особенно лимфоидные инфильтрации. На первых этапах, когда проводилась дифференциальная диагностика, так и выделяли: лимфоидный тип интерстициального фиброзирующего альвеолита и нейтрофильный. Лимфоидный тип на сегодняшний день связывают с лицами, у которых иммунодефицитное состояние, в частности, СПИД.

Еще раз хочу сказать, что мы не располагаем инструментом эффективного лечения. Это на самом деле так, потому, что рассчитывать на успех стероидов при такой нейтрофильной инфильтрации не стоит. Стероиды, наоборот, в очаг воспаления еще добавляют нейтрофилов. Попытка идти на комбинированные режимы терапии, скажем, циклофосфамид, колхицин и некоторые другие препараты, вот это и явилось основой той классификации 1998 г., о которой уже говорилось. Как видите, прогноз существенно будет зависеть от того, какой ответ дадут морфологи. И поэтому очень важно понять эту проблему уже с позиции морфологов. Морфология, как видите, может быть определена по биопсии, по бронхоальвеолярному лаважу. Ольга Евгеньевна, конечно, права, что очень мало времени отводится врачу для того, чтобы правильно назначить лечение и добиться эффекта. Кому из врачей мира удалось спасти человека с болезнью Хаммана—Рича? Никто сегодня не может привести абсолютно достоверных данных об излечении такого больного. Тем не менее, стали появляться мнения, что если рано поставить диагноз, назначить агрессивное лечение, то можно достичь эффекта. Было указано на очень высокие дозы стероидов — 1 мг на 1 кг массы тела. Это очень важно, потому что мы иногда теряем время, начинаем рассуждать, а у этих больных должна быть очень агрессивная терапия. И второе, обратите внимание на сроки — 3 месяца должна проводиться эта терапия супервысокими дозами. Как защитить человека от высоких доз стероидных препаратов? Оказывается, такой подход сегодня появился — это назначение высоких доз ацетилцистеина как мощного антирадикального препарата. При идиопатическом фиброзирующем альвеолите показано определение одного из биомаркеров, которым является очень низкое, предельно низкое содержание глюцитиона — как одного

из важных защитных частей системы антиоксидантов. На поверхности легких содержание глутатиона в 100 раз больше, чем в крови, т.е. легкие обладают уникальной способностью локально вырабатывать и концентрировать в таком большом количестве глутатион. То есть ситуация в целом меняется и по выбору терапии и по тактике ведения. Давайте теперь послушаем Андрея Львовича Черняева, он расскажет об этой болезни уже с позиции морфологического анализа.

А.Л.ЧЕРНЯЕВ. На самом деле проблема очень сложная — сложная не только для клиницистов, но и для морфологов, потому что, начиная с 1935 года, когда был описан первый случай острой интерстициальной пневмонии, и в последующем, когда стал накапливаться материал перехода из острых в подострые и в хронические стадии заболевания, все время решался вопрос — в чем же дело, почему все это происходит и каким же образом это, так или иначе, можно оценить? Для того, чтобы было понятно, о чем мы с вами будем говорить, необходимо ознакомиться со схемой *I.A.McDonald* (1991), предложившего рассматривать всю ситуацию, которая разыгрывается именно при идиопатическом фиброзирующим альвеолите. В своем выступлении я буду говорить в основном про это заболевание и в конце, если останется время, о других интерстициальных болезнях. Если в норме альвеола построена таким образом, что здесь имеется множество капилляров, базальная мембрана, на базальной мембране лежат альвеоциты первого типа, рядом с ними достаточно редко встречающиеся альвеоциты второго типа и в углу всегда лежат интерстициальные макрофаги. При острой ситуации, когда возникает то или иное повреждение, два момента играют роль. При интерстициальных заболеваниях, и прежде всего при фиброзирующем альвеолите, показано, что прежде всего это реакция эндотелия капилляров и массивная нейтрофильная инфильтрация. Сначала происходящая в стенку альвеолы, а потом проявляющаяся в просвете, т.е. в данном случае специфичности нет. При обычной острой пневмонии реакция на морфологическом уровне практически такая же. В последующем наблюдается приход в район воспаления альвеолярных макрофагов. Этот вопрос остается не очень ясен, играют ли здесь роль интерстициальные альвеолярные макрофаги или приходящие моноциты из крови. А также возникает пролиферация альвеоцитов второго типа, которые начинают выстилать стенку, замещая альвеоциты первого типа. В дальнейшем происходит развитие грануляционной ткани, что связано с повышением роли капилляров межальвеолярных перегородок. Идет продукция или пролиферация фибробластов, начинает развиваться грануляционная ткань, а просвет альвеолы фактически на 3/4 или иногда целиком выстилается альвеоцитами второго типа. Они дефектные, не производят того сурфактанта, который должен быть в норме, производят достаточно большое количество секрета, который не помогает натяжению в альвеолах. В последующем происходит пролиферация фибробластов, что значительно изменяет структуру альвеолы и легкого в целом. В настоящее время считается, что патогенез

идиопатического фиброзирующего альвеолита, а в последующем интерстициального фиброза легких, основан на реакции эндотелиальных клеток капилляров, нейтрофилов при действии цитокинов.

В дальнейшем альвеолярный макрофаг становится ключевой клеткой, которая и определяет в последующем фибропластические процессы, происходящие в ткани легких. Прежде всего за счет активных форм кислорода, протеиназ, фактора некроза опухоли. Происходит повреждение межальвеолярных перегородок и развитие фиброза. С другой стороны, фактор роста и онкобелки способствуют прогрессированию склероза. По имеющимся в настоящее время данным 14% идиопатических фиброзирующих альвеолитов переходят в периферические раки легких, прежде всего бронхоальвеолярные раки. Я остановлюсь на системе классификации, которая существовала в морфологии. И на самом деле морфологическая классификация, которая приводится в статье 1998 года *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*, основана на классификации *A.A.Liebow* и *D.Smith* (1968 г.). В чем суть этой классификации? Обычно выделялась десквамативная интерстициальная пневмония, облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией, лимфоидная интерстициальная пневмония, о которой говорил Александр Григорьевич, и гигантоклеточная. Последние две градации были очень хорошо оценены и на морфологическом, и на молекулярно-биологическом уровне. Принято считать, что именно лимфоидная и гигантоклеточная пневмонии имеют свой фактор повреждения. При лимфоидной — иммунодефицит, при гигантоклеточной — действие металлов и/или неорганической пыли. С другой стороны, чуть раньше, *A.Liebow* сформулировал свою классификацию, *J.Livingstone* (1964), разделил интерстициальный фиброзирующий альвеолит по стадиям. На первой или острой стадии отмечается утолщение межальвеолярных перегородок и клеточная инфильтрация. Это ни что иное, как острая интерстициальная пневмония по классификации *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*. Инфильтрация межальвеолярных перегородок, появление в просвете и лейкоцитов, и макрофагов, и альвеоцитов второго типа, и появление гиалиновых мембран. То, что я здесь вам демонстрирую, было совершенно случайно обнаружено, т.е. все заболевание продлилось в течение двух месяцев. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, и она умерла от дыхательной недостаточности — этот случай мне привезли на консультацию и, практически, то, что я вам демонстрирую, — классическое описание острой интерстициальной пневмонии. На втором этапе обнаруживают фибринозный секрет в полости альвеол. Он может проявляться даже на первом этапе. На втором этапе отмечается появление макрофагов и при этом структура альвеол интактна. Идет накопление секрета, межальвеолярные перегородки уже утолщились, есть лимфоидная инфильтрация, но нет еще никакого фиброза. В просвете альвеол накапливаются альвеолярные макрофаги, причем они здесь, как правило, пеннистого вида, что свидетельствует о нарушении продукции сурфактанта.

Третья стадия — утрата нормальной структуры альвеол и изменение бронхиол, что характерно для идиопатических фиброзирующих альвеолитов. Видно резкое утолщение, начало фиброза, появляются волокна, практически структура уже не определяется, хотя можно увидеть и альвеолы, и десквамацию отдельных альвеолярных макрофагов, резкое полнокровие сосудов, но фактически видеть нормальную структуру легких уже невозможно. Четвертая и пятая стадии являются нарушением архитектуры легких, с формированием “сотого легкого”. Видно разрастание фиброзной ткани с выраженной лимфоидной инфильтрацией, одновременно здесь есть и грануляционная ткань, резкое утолщение межальвеолярных перегородок. До последнего времени в России практически во всех и в значительном числе зарубежных публикаций использована классификация по стадиям: острая, подострая и хроническая. Так вот, если мы возьмем по этой классификации нарушение архитектуры и формирование “сотого легкого”, то это хронизация процесса. Если мы встречаем утрату структуры и изменение бронхиол, то это вариант необратимый, но на этом этапе, по всей видимости, лечение еще возможно. В первой стадии (острой), естественно, терапия может быть эффективна. Фактически вся суть идиопатического фиброзирующего альвеолита строится на трех основных процессах: интерстициальный отек, интерстициальное и внутриальвеолярное воспаление с исходом в интерстициальный фиброз.

Теперь позвольте обратиться к той статье, о которой говорилось раньше, и к той последней классификации, которая не является изобретением *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*. Эту классификацию приводят *D.H.Dail* и *S.P.Hammer* (1994) в своей монографии, за исключением выделения неспецифической интерстициальной пневмонии. Что же выделяется? Если вы сравните с первой классификацией, то эта обычная банальная интерстициальная пневмония остается как есть. Десквамативная интерстициальная пневмония с бронхиолитом остается также, как и была. Острая интерстициальная пневмония в классификации *A.A.Leibow* и *D.Smith* не присутствовала, но, по всей видимости, сейчас появилась потребность выделить эту форму для адекватного лечения. И четвертое — это неспецифическая интерстициальная пневмония. А теперь я постараюсь продемонстрировать типы ИФА, которые приведены в классификации *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*. Какие же морфологические характеристики? Обычная интерстициальная пневмония — альвеолы сохранены, есть очаги десквамации, есть выраженный фиброз, разрастание фиброзной ткани, врастание грануляционной ткани в просветы. Интерстициальное воспаление, как вы видели, здесь слабо выражено. Фиброз носит очаговый характер. И все это заканчивается “сотами”. Вот типичное “сотое легкое”, во что превращаются, здесь уже трудно сказать, альвеолы ли это; разрастание фиброзной ткани, появление больших пространств и начало выстилки этих образований, т.е. здесь идут небольшие репаративные процессы. Но, если вы посмотрите на сосуды, то увидите,

что сосуды достаточно большие, но нет признаков артериальной гипертензии. Почему? Потому что при обычной интерстициальной пневмонии лишь в 54% наблюдений обнаруживается легочное сердце. Следующий тип ИФА — это десквамативная пневмония. Вы видите все признаки: резко выраженная десквамация эпителия, начало пролиферации альвеоцитов второго типа, выстилка альвеол, резкое утолщение межальвеолярных перегородок и умеренно выраженная инфильтрация. Кроме того, происходит огрубение, и фрагментация эластических волокон межальвеолярных перегородок. В просветах есть еще дескваматированные альвеолярные макрофаги. Такие структурные изменения межальвеолярных перегородок определяют нарушения диффузной способности легких.

Встречаются респираторные бронхиолы в которые врастает грануляционная ткань, происходит пролиферация миофибробластов. Возникает обструкция мышечных бронхов и респираторных бронхиол. При этой форме ИФА функционально возможно развитие обструктивно-рестриктивного типа дыхания. Инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоидными элементами минимальная, встречаются лейкоциты и отдельные гиалиновые мембраны. По аналогии, например, с синдромом Гутпасчера, когда появляются такие же гиалиновые мембраны в альвеолах и в клубочках почек, считается, что происходит отложение иммунных комплексов. Они окрашиваются шик-положительно, что свидетельствует о наличии кислых мукополисахаридов. При неспецифической интерстициальной пневмонии, большое число лимфоидных элементов, резкая инфильтрация ими межальвеолярных перегородок слабо выраженная пролиферация альвеоцитов 2 типа, утолщение межальвеолярных перегородок, за счет отека и в меньшей степени за счет фиброза, при этом бронхиолы не вовлекаются в процесс.

Позвольте коснуться результатов собственных исследований. Готовясь к этой конференции, мы провели анализ того материала, который у нас накопился. Всего 22 собственных наблюдения и 21 наблюдение — консультационный материал, который поступает из разных лечебных учреждений (открытые и трансбронхиальные биопсии). Мировая статистика по биопсиям сейчас такова, что при пункционной биопсии морфологические изменения не противоречат клиническому диагнозу лишь в 20%. При трансбронхиальных биопсиях колебания составляют от 27 до 53%, в среднем — 35%. Если вы посмотрите последние работы, то во всех руководствах, касающихся морфологии, любое исследование предваряется такой фразой: для полной идентификации и подтверждения клинического диагноза подходит только открытая биопсия легких, все остальные виды биопсии могут подтверждать либо не отрицать клинический диагноз. Поэтому в наших диагнозах присутствует термин фиброзирующий альвеолит, т.е. последние стадии ИФА. Из 43 наблюдений только в трех попадались “соты” при открытой биопсии, во всех остальных биопсиях — выраженный фиброз и нарушение структуры легочной ткани, поэтому их сложно разделить по 4 градациям ИФА. Кроме того,

были выявлены саркоидоподобные гранулемы в 6 наблюдениях, экзогенный аллергический альвеолит — в 4, гистиоцитоз, доказанный с помощью электронной микроскопии, — в 1. Клинический диагноз экзогенный аллергический альвеолит превалировал над всеми остальными. Фиброзирующий альвеолит реально обнаружен в 12 наблюдениях, но нам трудно исключить исход экзогенного аллергического альвеолита, саркоидоза или любого другого процесса. В конечном счете все морфологические диагнозы должны быть направлены на то, чтобы в клинике можно было решить, возможно ли лечение и каков эффект этого лечения. В конечном счете, этим и определяются все наши морфологические заключения, если они возможны. Группа ученых под руководством *R.M.Cherniack* (1991), который давно занимается фиброзирующими альвеолитами, предложила систему полуколичественной оценки изменений, которые происходят в ткани. Суть оценки — это степень выраженности клеточности и фиброза. Если преобладает клеточная реакция, а фиброз еще минимальный, то в данном случае адекватная терапия будет более эффективна. Нельзя сказать, что человека можно вылечить, но помочь можно эффективно. Если будет превалировать фиброз, то прогноз болезни будет неблагоприятным. На слайде перечислены все факторы, которые просчитываются при таком полуколичественном анализе. Это сделано на нашем материале. Биопсии составили 13%, в данном случае мы не разделяли ИФА, а выделяли как единую группу фиброзирующего альвеолита. Во всех наблюдениях, в нашем материале фиброзирование превалирует над клеточностью. В то же время необходимо понять, адекватны ли трансbronхиальные биопсии, могут ли они в какой-то мере служить основой для постановки диагноза. В случаях, когда есть уже выраженное фиброзирование, можно в 15% опираться на трансbronхиальную биопсию. В случаях с превалированием клеточности это сделать, как правило, невозможно. В 32 наблюдениях были сделаны бронхоальвеолярные лаважи и выявлен нейтрофилез. В 4 наблюдениях удалось обнаружить увеличение числа тучных клеток в бронхоальвеолярном лаваже — это считается не очень хорошим прогнозом для развития фиброзирующих альвеолитов. При сопоставлении результатов биопсии и бронхоальвеолярного лаважа полной корреляции нет, есть только корреляция по отдельным клеточным элементам.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Андрей Львович, я хочу поставить такой вопрос, вы его, наверное, специально опустили, чтобы дискуссии провести. На всех этапах развития, скажем, десквамация, отек интерстициальной гиалиновой мембраны, резкая активация фибробластов, одним из субстратов является муцин. Как вы считаете, какую роль играет муцин на всех этих этапах?

А.Л.ЧЕРНЯЕВ. В некоторых случаях была повышенная концентрация муцина в бронхоальвеолярных лаважах, но не такое, как в сыворотке. Перед нами стояли следующие вопросы: есть ли такой муциноподобный фактор, какие клетки могут производить муциноподобный фактор в легких? Посмотрев ту литературу, которая была нам доступна, можно предположить, что

муцин могут производить альвеоциты второго типа, вместо сурфактанта. Второй клеткой, производящей муциноподобный фактор, может быть бокаловидная клетка эпителия бронха. Третьей клеткой может быть секреторная клетка желез подслизистого слоя. Ни при бронхиальной астме, ни при хроническом бронхите не было получено идентичных изменений. Здесь следует задуматься.

В этих статьях показано, что в клетках, которые остаются, организация происходит за счет склеивания муцина. Какие ваши соображения?

Ю.С.ЛЕБЕДИН. Хотел бы немного сказать по поводу муцинов. Что это на самом деле химически и зачем это нужно. Муцины — это поверхностные гликопротеины, которые обеспечивают “склеивание” клеток и, по-видимому, частью — их взаимное распознавание. Если для лимфоцитов и нейтрофилов участки распознавания известны, то для альвеолоцитов и всех эпителиальных клеток таким способом друг друга увидеть и почувствовать и организовать монослой являются муцины. Муцинов много и тот, который мы измеряем, имеет номер 1 (муцин 1, или MUC 1). Он хорошо известен как структура, способствующая объединению эпителиальных клеток. Любых эпителиальных клеток — от щитовидной железы до прямой кишки. В этом плане альвеолоциты второго типа не являются уникальными. С этим же связаны и детали, которые могут появляться при использовании лабораторного теста, на который часто ссылались, в дальнейшей клинической практике. Он называется сейчас по составным антигенам (ЗЕГ5). Название, конечно, не очень красивое. Сейчас в целях упрощения мы придумали название — альвеомуцин. Этот альвеомуцин может вырабатываться и при других случаях гиперпродукции муцинов в кровь. Самым простым случаем, который сразу приходит в голову, является любая аденокарцинома. Не все аденокарциномы способны продуцировать именно этот альвеомуцин, но если мы видим повышенную концентрацию альвеомуцина в крови, то у нас выбор неширокий. Или это интерстициальное заболевание легких, или это рак молочной железы. Чтобы была понятна фракция муцина в онкологии, почему здесь возникает склеивание клеток, растущих клеток, развитие солидной опухоли и, когда солидная опухоль начинает метастазировать, как раз этого муцина не становится меньше. Это как бы позитивный фактор в онкологии, который удерживает клетки в месте метастазирования. Еще какой может быть роль муцинов в интерстициальных заболеваниях легких помимо того, что это просто маркер? Это может быть аутоантиген. Есть много экзогенных факторов для развития интерстициальных заболеваний легких — грибковые антигены, актиномицеты, органические пыли, в которых обнаруживаются антигены. Есть среди интерстициальных заболеваний легких и заболевания, где известны аутоантигены. Есть группа заболеваний, где аутоантигенами служат антигены лейкоцитов. Это антитела к цитоплазме нейтрофилов — так жаргонно их сейчас называют, хотя совершенно конкретные вещества внутри лейкоцитов являются аутоантигенами. Они уже опи-

саны: это протеиназа 3, миелопероксидаза и др. протеолитические ферменты. Муцины могут быть добавочными аутоантигенами у ряда больных. Это у нас уже показано, но в систему не вошло. Приблизительно, по моим оценкам, 10—20% больных интерстициальными заболеваниями легких имеют аутоантигены к муциновым аутоантигенам. Это можно сейчас назвать независимым фактором риска для развития интерстициального заболевания легких. Более интересными наблюдениями являются те, которые здесь не прозвучали, хотя о них известно давно. Практически у 100% больных с интерстициальными заболеваниями легких выявляются высокие титры антител к глиадину. Если вы вспоминаете другие области медицины, то обнаружение антител к глиадину является диагностическим для целиакии. Эти антитела появляются также при одном из кожных заболеваний — дерматите Дюринга. Случайно было обнаружено, что больные с интерстициальными заболеваниями легких на 100% позитивны по антителам к глиадину. Это нельзя считать признаком того, что эти больные “наедают” свою болезнь с помощью потребления в пищу макарон. Такой лобовой подход мы проверили, даже один больной сел героически на безглюдиновую диету, и это не дало никакого результата. Эти антитела, по-видимому, являются маркерами и свидетельствуют они только о том, что интерстициальное заболевание легких развивается в группе больных, для которых характерна конституциональная, наследственная выработка определенного спектра антител, в том числе антител к глиадину. Таким образом, у нас складывается впечатление, что интерстициальные заболевания легких с целиакией и дерматитом Дюринга является одним суперсемейством заболеваний с разной тканевой локализацией, но с общим генетическим субстратом. Этот генетический субстрат на целиакии и дерматите Дюринга очень хорошо изучен — это совершенно определенный гаплотип (набор из локусов DR, DP и DQ), т.е. уже родившийся человек может быть условно занесен в группу риска по всем этим заболеваниям и по целиакии, и по дерматиту Дюринга (к счастью, это редкое заболевание), и по интерстициальным заболеваниям легких.

Почему все эти больные не заболевают интерстициальными заболеваниями легких, почему часть из них заболевает другими заболеваниями?

У них отсутствует экспозиция, они не пришли к своему антигену, они не работали на ткацкой фабрике, они не попали под взрыв ракетного топлива и поэтому у них не развилась такая реакция. Ответ второй. Недостаточная “доза гена”. В изучении целиакии существует уже такое понятие, как “доза гена”. У мамы есть 20% от дозы, от папы еще 30%, всего 50% перешли — развивается клиническая целиакия, если 49% — клиническая целиакия не развивается. По-видимому, такая ситуация может возникнуть при легочных заболеваниях, так как здесь нет четкости и часто признаки интерстициального фиброза могут сопровождать и другие легочные заболевания, в том числе банальную бронхиальную астму. И последнее замечание

по источнику альвеоумуцина и о том, почему можно дифференцировать другие легочные заболевания по этому параметру. Дело в том, что на 100% доказано, что источником альвеоумуцина являются альвеоциты второго типа. Это доказано гистохимически, берутся альвеолоциты, красятся этими антителами и они позитивны, все остальные клетки легких отрицательны и не содержат этого гена. Альвеолоциты второго типа функционируют в легких до пубертатного возраста. И именно с этим связано, что повышенный уровень альвеоумуцина можно наблюдать при детской астме, но не при взрослой. При взрослой астме наличие альвеоумуцина является признаком того, что у такого индивида есть доза гена, отвечающая за идиопатический фиброз и за экзогенный альвеолит. Вот такие замечания по лабораторным работам.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Уважаемые коллеги, мы продолжаем нашу тему. Думаю, что вам становится более понятно, насколько сложная картина складывается у больных. Думаю, что теперь будет интересно посмотреть с позиции функциональных методов изменения, которые были описаны, ведь они находят свое функциональное подтверждение, т.е. под каждым функциональным нарушением есть определенный морфологический субстрат. Любому функциональному нарушению можно найти соответствующее объяснение. Еще раз хотел бы подчеркнуть, что нет каких-то специфических изменений респираторной функции для какой-то формы, входящей в интерстициальную легочную характеристику.

А.В.ЧЕРНЯК. В настоящее время в Институте пульмонологии стоят на учете 19 больных (7 мужчин, 12 женщин, средний возраст $56,5 \pm 2,3$ года) с идиопатическим фиброзом легких.

Исследования функции внешнего дыхания играют важную роль как в диагностике интерстициальных заболеваний легких, так и при динамическом наблюдении этих больных. В этом сообщении мы попытаемся обобщить опыт, наработанный ведущими специалистами функциональной диагностики и собственные данные. Однако важно отметить, что для того, чтобы сделать правильное функциональное заключение, необходимо применить комплексное обследование, которое у данной категории больных включает в себя обязательное определение статистических и динамических легочных объемов с измерением общей емкости легких (TLC) и ее составляющих, определение диффузионной способности легких и содержания газов крови. Чтобы составить более полное представление о функции внешнего дыхания желательнее также измерить проходимость дыхательных путей, толерантность к физической нагрузке и эластичность легочной ткани. К сожалению, на сегодняшний день такое комплексное обследование можно осуществить лишь в единичных крупных научных и диагностических центрах. В большинстве поликлиник и больниц отделение функциональной диагностики оснащено лишь простыми спирометрами и пневмотахометрами. Это может приводить к гиподиагностике такого серьезного заболевания, как идиопатический фиброз легких, поскольку количественный анализ только показателей спирометрии не позволяет с уверенностью

Таблица 6

Показатели респираторной функции у больных ИФА

Показатель	Больные ИФА	Частота отклонения от нормы
VC, % долж.	79,3±4,7	0,53
TLC, % долж.	79,3±5,2	0,63
FRC, % долж.	90,3±9,3	0,39
RV, % долж.	88,8±14,7	0,47
RV/TLC, %	38,5±3,0	—
FVC, % долж.	78,3±5,1	0,53
FEV ₁ , % долж.	72,0±5,3	0,58
FEV ₁ /FVC, %	76,6±3,5	0,32
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	66,6±8,9	0,53
PEF, % долж.	80,4±4,9	0,37

говорить о нарушениях респираторной функции. Так, анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии у наших больных показал, что 9 (47%) больных имеют рестриктивный (ограничительный) тип нарушений легочной вентиляции, 4 (21%) больных имели обструктивный тип нарушений, у 2 (11%) больных — смешанный тип нарушений и у 4 (21%) больных нарушений не было выявлено. Однако качественный анализ кривой поток-объем у больных с нормальными показателями кривой позволяет заподозрить наличие рестриктивных нарушений. Они имеют характерную “пикообразную” кривую. Более углубленный анализ выявляет у всех этих больных рестриктивный тип нарушений легочной вентиляции (TLC менее 84%, остаточный объем — RV от 62 до 75% должн., тогда как жизненная емкость легких — VC колеблется в диапазоне 86—111% должн.). Все эти больные были обследованы в начальной стадии заболевания, и изменение структуры общей емкости легких у этой группы больных, в отличие от больных с длительно текущим заболеванием, происходит за счет снижения остаточного объема легких, который составляет необычно малую величину относительно общей емкости легких. Это находит свое

Таблица 7

Показатели легочного газообмена у больных ИФА

Показатель	Больные ИФА	Частота отклонения от нормы
DL _{COsb} , % долж.	52,6±4,8	0,78
DL _{COsb} /V _A , % долж.	63,6±5,0	0,78
DL _{COib} *, % долж.	58,3±10,6	0,71
DL _{COib} */V _A , % долж.	54,1±10,0	0,57

Примечание. * — определение диффузионной способности методом *intra-breath* проводилось у 7 больных нашей группы.

логическое объяснение. Респираторные структуры при идиопатическом фиброзирующем альвеолите претерпевают существенные изменения, которые приводят к уменьшению воздушности легочной ткани, и легкие становятся ригидными. Это проявляется значительным снижением растяжимости легких, иногда в 3—4 раза по сравнению с нормой, увеличением эластической тяги легких, что препятствует спадению бронхов при выдохе. Более углубленный анализ респираторной функции больных с обструктивными заболеваниями позволяет выявить и у этой группы больных снижение легочных объемов, что не позволяет говорить об изолированных обструктивных нарушениях. Таким образом, наличие ограничительного варианта нарушений является преобладающим отклонением от нормы. Рестриктивные нарушения при идиопатическом фиброзирующем альвеолите проявляются в снижении всех легочных объемов, и если в начальных стадиях жизненная емкость легких практически не изменена, а снижение общей емкости легких определяется за счет выраженного снижения остаточного объема, то в дальнейшем при прогрессировании заболевания нарастает снижение жизненной емкости легких и структура общей емкости легких становится практически неизменной при пропорциональном уменьшении всех ее составляющих. При выраженном снижении VC наблюдается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁). Но это снижение обусловлено тем, что вся VC выдыхается в течение первых секунд, при этом отношение FEV₁/FVC остается неизменным, наблюдается даже его увеличение, в отдельных случаях оно приближается к 100%. Длительное время экспираторные объемные скорости не снижаются. Анализ респираторной функции 19 больных, наблюдаемых в нашем институте, представлен в табл. 6.

Кроме измерения структуры общей емкости легких, обследование у данной группы больных необходимо дополнить исследованиями диффузионной способности легких и газов крови. Для измерения диффузионной способности существует несколько методик, золотым стандартом для ее определения в настоящее время является метод однократного вдоха тест-газа с задержкой дыхания. В то же время с развитием новых технологий и датчиков нового поколения все более широкое распространение получает новая техника — метод *intra-breath* (однократный вдох тест-газа без задержки дыхания с постепенным плавным выдохом). В качестве тест-газа во всех методах в безопасном для человеческого организма количестве используется окись углерода (так, в классическом методе используется 0,3% содержание CO во вдыхаемом воздухе). Окись углерода является наиболее подходящим тест-газом по ряду причин, а именно: очень высокое сродство к гемоглобину (в 210 раз выше, чем у кислорода), хорошая растворимость в крови и низкая незначительная концентрация в венозной крови. И хотя снижение DL_{CO} определяется при многих заболеваниях (эмфизема, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, интерстициальные заболевания легких), то есть показатель обладает

низкой специфичностью, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите измерение DLco дает ценную информацию, особенно для мониторинга процесса. Так, G.R.Epler et al. приводят данные о том, что у больных с интерстициальными заболеваниями легких, подтвержденными на биопсийном материале, и с нормальной рентгенограммой нарушение диффузии определялось в 73% случаев, тогда как снижение VC в 57% случаев, а снижение TLC лишь в 16%. Это согласуется и с данными, полученными в нашем институте: частота отклонения от нормы DLco была максимальной (табл.7). Снижение DLco при идиопатическом фиброзе обусловлено несколькими причинами. На ранних этапах снижение обусловлено прежде всего уменьшением легочных объемов и утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны. Подтверждением этого служит одновременное падение как самой диффузионной способности легких (DLco), так и удельной диффузионной способности легких (отношение DLco к альвеолярному объему — V_A). В дальнейшем при прогрессировании заболевания присоединяются дополнительные механизмы, которые вносят свой весомый вклад в снижение скорости диффузии, а именно: редукция капиллярного ложа и ускорение времени капиллярного кровотока. Анализ диффузионной способности больных, стоящих на учете в нашем институте, представлен в табл.7.

Хочется отметить, что одновременное снижение диффузионной способности и удельной диффузионной способности мы наблюдали в 67% случаев, то есть при идиопатическом фиброзирующем альвеолите снижение диффузионной способности обусловлено не только снижением легочных объемов, а и наличием так называемого альвеолярно-капиллярного блока. У подавляющего числа больных гипоксемия в покое не наблюдается, однако ее можно выявить с помощью нагрузочных тестов уже на ранних стадиях заболевания, причем практически у всех больных уже при минимальной нагрузке.

Таким образом, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите наблюдаются характерные изменения: снижение легочных объемов, нарушение диффузионной способности легких и вентиляционно-перфузионных отношений, снижение толерантности к физической нагрузке и растяжимости легких, изменение паттерна дыхания — частое поверхностное дыхание.

Были у вас больные на динамическом наблюдении? Какие показатели более чувствительны: диффузионная способность или жизненная емкость легких?

Наши больные — это неоднородная по выраженности нарушений функции внешнего дыхания группа. Выраженность рестриктивных нарушений и расстройств газообмена не связаны между собой. Это объясняется, как говорилось ранее, наличием разных патофизиологических механизмов. При десквамативном варианте более характерно снижение жизненной емкости легких вследствие пролиферации клеток в просвет альвеол, при склерозирующем варианте преобладает нарушение газообмена вследствие фиброза альвеолярных перегородок. Поэтому при мониторинге процесса мы

наблюдаем разную динамику этих показателей, но лишь при длительном лечении. Но, как говорилось ранее, по-видимому, DLco более чувствительный показатель.

Проводились ли нагрузочные тесты?

Да, проводились. Полученные данные представит Заурбек Рамазанович Айсанов.

З.Р.АЙСАНОВ. Вопрос о том, как реагируют больные интерстициальными заболеваниями легких на физическую нагрузку достаточно хорошо изучен. У нас в клинике также накоплен достаточный материал.

Общим для этой категории является вентиляционный тип ограничения физической работоспособности. Однако наиболее характерным является то, как изменяется дыхательный стереотип (или как его называют дыхательный паттерн) по мере нарастания физической нагрузки. Происходит значительное снижение показателя дыхательного объема и возрастание частоты дыхательных движений по сравнению с нормой и показателями больных другими легочными заболеваниями. Показатель соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему не снижается, как это происходит в норме. Т.е. все изменения отражают то, что эти больные во время нагрузки вырабатывают для себя наиболее энергетически выгодный стереотип.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Здесь с разных позиций рассматривали данные вопросы. Я попытаюсь посмотреть с позиции того, кто должен объяснить врачам-терапевтам или более грамотным специалистам из-за чего происходит данное заболевание, и что с чем связано. Здесь совершенно четко прослеживается связь. Клинические проявления в виде одышки, поверхностного дыхания и невозможности дышать глубоко, что вызывает кашель у таких больных, — это морфологически-рентгенологические признаки интерстициального поражения с утолщением базальной мембраны или десквамации в альвеолах. Это морфологический субстрат клинически выявляемой одышки. Физиологический механизм этой одышки верифицируется с помощью функциональных тестов. Прямая зависимость позволяет врачу провести диагностический поиск, но не нозологический по синдрому, и заподозрить, что это заболевание относится к разряду интерстициального фиброза или гранулематоза с исходом в фиброз на той стадии, которую демонстрировал Андрей Львович Черняев — это фаза формирования “сотового легкого” и фиброза. На этой фазе все эти болезни друг от друга неотличимы. То, что говорил Юрий Степанович Лебедин, тоже очень интересно, но в той концепции, которая существует, прозвучало новое в качестве только определения конкретного антигена, потому что вопросами аутоиммунного поражения или аутоиммунного фона, на котором происходит поражение легких, занимается все это время. И Ольга Евгеньевна Авдеева демонстрировала наличие ревматоидного фактора, наличие антимолекулярных антител, т.е. поиск ученых шел в этом направлении. Юрий Степанович, продолжив этот поиск, нашел муцинантисген, который, возможно, тоже участвует в процессе формирования данной группы заболеваний. Еще интереснее, и здесь у нас не нашлось специали-

стов, объяснить вопрос, почему все эти заболевания заканчиваются однотипно — формированием фиброза. Так вот есть фибробласты, есть коллаген, есть некоторые типы коллагенов, существует много теорий, объясняющих, что у больных с фиброзирующим альвеолитом преобладает одного типа коллаген, у нормальных людей — другого типа коллаген. Поэтому все предыдущие процессы воспаления, запустив эту реакцию коллагенообразования, уже не позволяют пойти процессу по обратному развитию, а вызывают клинически дыхательную недостаточность. Ну и, конечно, самый интересный случай. Могу привести мнение одного коллеги. Она страдала по клинко-рентгенологическим данным одним из таких заболеваний. Напросилась к нам, но болела уже года 4. И мы у нее выявили интерстициальные фиброзные изменения с выраженным нарушением диффузии. И предложили в тот момент ей открытую биопсию. Она, отказавшись от биопсии, мотивировала это следующим: у меня рака нет? Наверно, нет. У меня туберкулеза нет, ну а все другие болезни лечатся кортикостероидами. Здесь, конечно, самый трудный вопрос — назначение терапии, адекватной тому состоянию, в котором находится данная больная, фазе того или иного воспаления, наличие способов определения активности этого воспаления и подбор терапии. То есть вопросов больше, чем ответов.

Уважаемые коллеги! Вторую конференцию мы посвящаем такой проблеме, как одышка. Если вы помните ту демонстрацию, которую мы делали в прошлый раз — речь шла о мужчине, у которого была военного периода травма правого тазобедренного сустава. Он перенес инфаркт миокарда, был оперирован, а к нам он поступил в связи с одышкой, которая привела его к исследованию, при котором была выявлена хроническая тромбоэмболия легочной артерии. И, если вы вспомните, мы на прошлой конференции подчеркивали ведущий признак — одышка. Далее простой вопрос. У тех больных, о которых мы сегодня говорим, и больных, о которых мы в прошлый раз говорили, — одышка одного типа или нет. Трудно передать словами, но это разная одышка. Как вы помните, и больные тоже реагировали на физические усилия, у них тоже резко обострялась одышка, они об этом сообщали врачу. Эти больные тоже реагируют на физические усилия, но по-другому, у них другой тип одышки. Часто сопровождается кашлем, иногда с этого все начинается. И все клиницисты подчеркивают, что у этих больных при обследовании обязательно выявляется определенный характер влажных хрипов на высоте инспирации. Инспираторные хрипы — конечная стадия инспирации — появляются эти хрипы. Будьте предельно внимательными к больным, которые к вам пришли с одышкой, больным, у которых в базальных отделах слышны эти хрипы — остановитесь и не пропускайте таких больных, потому что время здесь очень дорого.

У этих больных время играет принципиальное значение для того, чтобы решить их судьбу. Следующий этап, который во многом связан с рентгеноморфологией. Если вы знаете, все эти тонкости рентгена, морфологии и функциональных методов исследования, вы существенно продвинетесь вперед. Сейчас, когда пришли современные методы исследования, будьте предельно внимательными. Проблема асбеста. Наши граждане в России живут в домах, где есть асбест. Россия занимает первое место в мире по производству асбеста. Он обязательно попадет в легкие и отложится, он никуда не денется. Так устроен организм человека, что он асбест элиминировать не сможет. При асбестозе одним из проявлений тоже является интерстициальное заболевание органов дыхания. Поэтому дальше уже начинается этап, где требуются очень тонкие знания, особенно среди всех факторов, которые могли бы сыграть роль предшествующих возникновению этих болезней. И прежде чем перенести это в рубрику идиопатических фиброзирующих легочных заболеваний, нужно проделать исключительно напряженную работу. Чаще всего реакция легких такого типа бывает на экзогенные факторы, они поступают в дыхательные пути по разным причинам. И наконец, наступает этап, когда нужно диагноз квалифицировать, и это, как вы поняли, доступно не всем. Мы должны это понять. Есть этапы первичной диагностики, есть этапы, для профессионалов, знающих все эти вещи. У нас в клинике этим занимается Ольга Евгеньевна Авдеева. Несмотря на сложности в целом мы продвинули эту тему и сегодня вы услышали много интересного. Вы сегодня услышали принципиально новую классификацию, диагностические программы и как надо лечить этих больных. Если у вас нет другой возможности, и вы уверены, что ваш пациент страдает этим заболеванием, вы можете назначать преднизалон — 1 мг на 1 кг массы и ацетилцистеин 1800—2400 мг. Это и будет лечение, то, которое ему помогает, и с помощью функциональных методов исследований вы можете очень быстро решить этот вопрос: отвечает он на эту терапию или не отвечает. Если не отвечает, то это сложный больной и требует сложных методов диагностики, о которых сегодня говорили. Куда наука сегодня перенесла свои усилия, где она ищет? Хотелось бы, конечно, разработать неинвазивные методы диагностики. Белок моноцитов, белки моноцитгранулоцитов. Насколько муцин состоит как маркер еще требуются серьезные доказательства, хотя сам факт интересен и заслуживает внимания, и в этом направлении работают очень активно многие школы. В мире насчитывается 5 специалистов по интерстициальному фиброзу легких. К сожалению, в России мало этим занимались и нет школ, которые это бы разрабатывали. Наша конференция, пожалуй, одна из тех, где эта тема обсуждается впервые с позиции клиницистов, морфологов, молекулярных биологов, функционистов.