

М. М. ИЛЬКОВИЧ, Л. Н. НОВИКОВА, Ю. М. ИЛЬКОВИЧ

«НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких»

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

## Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы

Илькович Михаил Михайлович

д. м. н., профессор, директор «НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких»,

заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ

e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

M. M. ILKOVICH, L. N. NOVIKOVA, Y. M. ILKOVICH

«Research institute of lung interstitial and orphan diseases»,

FSBEI of HE «First St. Petersburg state medical university named after academitian I. P. Pavlov»

the Ministry of health of Russian Federation, St. Petersburg

## Idiopathic interstitial pneumonia: debatable aspects of the problem

Ilkovich Mikhail M.

MD, professor, director of «Research institute of lung interstitial and orphan diseases»,

head of department of pulmonology, faculty of postgraduate education FSBEI of HE «First St. Petersburg state medical university named after academitian I. P. Pavlov» the Ministry of health of Russian Federation

e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

Интенсивные научные исследования, касающиеся идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), позволили накопить за последние годы значительный фактический материал. В 2013 г. опубликована обновленная классификация ИИП, принятая Европейским Респираторным обществом (ERS) и Американским Торакальным обществом (ATS) [1]. Все ИИП были разделены на три группы:

- большие ИИП (Major IIP, возможно также переводить как «частые ИИП»);
- редкие ИИП (Rare IIP);
- неклассифицируемые ИИП (Unclassifiable IIP).

К большим ИИП были отнесены идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), респираторный бронхолит ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ), десквамативная (ДИП), криптогенная организующая пневмония (КОП) и острая интерстициальная пневмония (ОСИП).

К редким ИИП отнесли лимфоцитарную интерстициальную пневмонию (ЛИП) и идиопатический плеврорегочный фиброзэластоз.

Группу неклассифицируемых ИИП составили случаи, когда клинико-рентгенологическая картина не позволяла отнести их к определенной группе, а также ИИП, течение которых модифицировалось со временем или под влиянием терапии (например, глюкокортикостероидной).

В изучении любой сложной проблемы, каковой, несомненно, являются ИИП, важнейший аспект – разработка классификации. Принцип деления на часто и редко встречающиеся заболевания используется во многих классификациях.

Тем не менее этот критерий представляется нам крайне неудачным: во-первых, он абсолютно бесполезен для диагностики, а во-вторых, он не может быть долгожителем, так как с течением времени «редкие» болезни могут становиться «частыми».

Учитывая, что размеры журнальной статьи ограничены, мы затронем лишь аспекты, которые в наибольшей степени обращают на себя внимание. Так авторы соглашения ERS и ATS [2] в 2002 г. пришли к заключению, что «обычная интерстициальная пневмония» представляет собой гистопатологический паттерн, который следует отождествлять с «идиопатическим легочным фиброзом» (в принятой ранее терминологии – с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом/ИФА). Эта же мысль была подтверждена в соглашении 2013 г. [1]. В консенсусе по идиопатическому фиброзу легких (ИФЛ) ATS/ERS [3] было рекомендовано полностью отказаться от синонимов «идиопатический фиброзирующий альвеолит» и «криптогенный фиброзирующий альвеолит», а использовать лишь одно название – идиопатический легочный фиброз. По нашему мнению, использование термина «идиопатический легочный фиброз» вряд ли можно считать удачным, скорее наоборот. Дословно этот термин говорит о том, что в легочной ткани имеется фиброз, развившийся по неизвестной причине. В то же время, понятие «фиброз» – это не нозологическая форма, так же как не является нозологической формой понятие «рубец» (посттравматический или послеоперационный). Давайте задумаемся в термин «идиопатический легочный фиброз». Он говорит о том, что в легких выявлен фиброз неясной природы. Но понятие «фиброз» не означает болезнь. Фиброз – это участок ткани, проросший соединительнотканными волокнами. Строго говоря, это рубец. За

рамками этого рассуждения мы оставляем те случаи, когда рубец нарушает функцию органа. Если у пациента мы видим на каком-либо участке тела рубец, мы это тоже будем называть болезнью?

В последние годы мы предложили термин «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» (ИФБЛ), который, с нашей точки зрения, более адекватно отражает суть патологического процесса: в легких вследствие неизвестных причин развивается фиброзирующий процесс, ведущий к формированию «сотового» легкого, тракционных бронхоэктазов и, как правило, летальному исходу. Уважаемый читатель, если мы говорим «фиброз», то о каком лечении фиброза может идти речь? Если вы скажете пациенту, что вы вылечите его фиброз, то можно констатировать, что в полку целителей и хиромантов прибыло. Но если это фиброзирующий процесс, то сделайте все возможное, чтобы этот процесс затормозить (остановить).

Целесообразность выделения десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) в отдельную нозологическую форму представляется спорной. Во-первых, нет достаточных оснований относить эту патологию к большому, или частым ИИП, в то время как в мире описано лишь несколько сотен случаев [4]. Кроме того, в соглашении подчеркивается, что фактором риска возникновения ДИП является курение. Но в мире миллиарды курильщиков, а ДИП – патология не просто редкая, но очень редкая. По данным разных исследователей, наблюдавших от 18-ти до 36-ти пациентов с ДИП, курильщики составляли среди них от 58 до 91% [4]. Однако среди наблюдаемых нами больных ДИП большинство не курило (15 из 17-ти пациентов). По-видимому, редкость заболевания и ограниченное число пациентов в каждой изучаемой когорте не позволяют пока прийти к однозначным выводам по поводу несомненных факторов риска этой патологии. Своевременное назначение мощной кортикостероидной терапии больным ДИП оказывает положительный эффект, вплоть до полного выздоровления в ряде случаев. Поздняя диагностика и неадекватное лечение ведут к хронизации процесса. На этой стадии ДИП уже не отличается от ИЛФ ни клинически, ни рентгенологически, ни морфологически, ни прогностически. Подтверждение этой мысли находим и в зарубежных публикациях: прогрессирование ДИП может приводить к формированию легочного фиброза, неотличимого от фиброза при ОИП [4]. Таким образом, мы полагаем, что ДИП – это острое течение идиопатической фиброзирующей болезни легких, а не отдельная нозологическая форма.

Все классификации ИИП пытаются реализовать идею, согласно которой, каждому гистологическому варианту ИИП соответствует своя нозологическая форма. Полагаем, что такой подход ошибочен, так как известно, что идиопатический фиброзирующий процесс в легких характеризуется мозаичностью морфологических изменений: в биоптатах легкого одного пациента выявляются признаки различных гистологических паттернов. В 73% случаев в одной доле легкого можно обнаружить гистологические паттерны ОИП и НСИП одновременно [5]. Таких примеров множество, но интересно отметить, что сами разработчики одной из классификаций А. Katzenstein с соавт. [6] в 7-и из 15-ти случаев в биопсийном материале обнаруживали сочетание гистологических вариантов (ОИП и НСИП, ОБИП и др.). Какой надо обладать фантазией, чтобы поверить в то, что в одном и том же легком (и даже в одной доле легкого) могут существовать одновременно 2-3 редкие нозологические формы? Наши наблюдения свидетельствуют о том, что в 23% случаев при гистологической верификации диагноза (126 пациентов с ИФБЛ) в одном и том же биоптате обнаруживаются признаки двух и более гистологических паттернов, а прогноз заболевания зависит не только от морфологических изменений, но и от своевременной диагностики и раннего назначения адекватного патогенетического лечения.

Как оказалось, результаты высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) также не могут быть ключевыми критериями при дифференциальной диагностике ИЛФ и других ИИП. К. Flaherty с соавт. [7] проанализировали данные ВРКТ 73-х больных с гистологически подтвержденной ОИП и обнаружили, что в 37% случаев картина КТ соответствовала ОИП, а в 36% – НСИП. Наблюдение больных с установленным диагнозом НСИП показало, что в большинстве случаев это не самостоятельное заболевание, а легочные синдромы при ДБСТ, ЭАА и других состояниях [8].

Интересно проследить судьбу лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Эта форма ИИП впервые появилась в классификации А. Либова. А. Katzenstein с соавт. [6] исключили ее из своей классификации, считая, что это заболевание лимфопролиферативной природы. Однако в консенсусе ATS/ERS (2013) ЛИП опять появилась в группе редких ИИП.

Гистологический паттерн ЛИП не отличается специфичностью: выявляется гомогенная лимфоцитарная инфильтрация преимущественно межальвеолярных перегородок. Лимфоидные инфильтраты состоят из Т-лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. С течением времени легочная архитектура нарушается за счет формирования фиброза и «сотового» легкого. Если учесть, что гистологические признаки ЛИП выявляются при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ), хроническом активном гепатите, первичном билиарном циррозе, иммунодефиците, вирусных инфекциях, как посттрансплантационный синдром, при экзогенном аллергическом альвеолите, токсическом фиброзирующем альвеолите, а также на ранней стадии ИЛФ (идиопатической фиброзирующей болезни легких (ИФБЛ) в нашей терминологии) и, наконец, при лимфомах, то считать ЛИП самостоятельной нозологической формой можно, только если пренебречь всеми законами логики и, в первую очередь, «законом достаточного основания», который, как известно, является главным аргументом, подтверждающим научность гипотезы.

Выделение острой интерстициальной пневмонии в самостоятельную нозологическую форму также нецелесообразно: если есть острая ИП, то должна быть и хроническая – это ИЛФ (или ИФБЛ в нашей терминологии). Известно, что гистологический паттерн ОсИП может быть при обострении ИФБЛ, в претерминальном состоянии при ДБСТ и др. [9]. Многими авторами было обнаружено, что при обострении ИЛФ (ИФБЛ) гистологически выявляется диффузное альвеолярное поражение, характерное для ОсИП [10, 11]. Выявление с течением времени морфологических признаков «сотового» легкого у больных ОсИП очередной раз доказывает, что ОсИП не самостоятельное заболевание, а острая форма или обострение ИЛФ – ИФБЛ [12].

Известно, что критерием истины является практика, а важнейшим критерием диагностики являются результаты морфологического исследования. Если патоморфологи находят критерии для выделения 7-ми гистологических форм (нозологических форм) ИИП, то можно ли после этого спорить? Полагаем, что стоит присмотреться к этим критериям. Известно, что читая описание морфологической картины пневмонии, мы сразу представляем себе, на какой стадии заболевания проведено морфологическое исследование. И это при заболевании, которое длится всего 10-14 дней. А вот читая описание морфологической картины т. н. обычной интерстициальной пневмонии, мы узнаем, что признаками, подтверждающими диагноз ОИП, являются фиброзные изменения в легочной ткани, развитие «сотовых» изменений, тракционных бронхоэктазов, интерстициального воспаления. Но если заболевание началось неделю назад, трудно себе представить наличие у такого пациента в легочной ткани распространенного фиброза, участков «сотового» легкого, тракционных бронхоэктазов (т. е. признаков, которые определяют наличие ОИП – ИЛФ).

Наконец, признаки интерстициального воспаления, распространенный фиброз, а с течением времени и участки «сотого» легкого мы найдем и при других ИИП в случае их прогрессирования.

Да, все это выявляется и при других, т. н. ИИП, только в различной степени выраженности. А различная выраженность зависит не от того, что это различные нозологические формы, а от стадии заболевания, его активности, особенностей иммунитета и аутоиммунитета пациента и многих других факторов (социальные условия жизни, профессиональные факторы), и, наконец, от того, чем лечат этого несчастного пациента, прежде, чем он попадет на стол прозектора. А лечат его, как правило, антибактериальными препаратами, БАДами, физиотерапевтическими процедурами и др.

Реакция легочной ткани на пока неизвестный фактор (факторы) стереотипна и нет принципиальных различий в морфологической картине, которые позволяли бы выделять 7 нозологических форм. И даже если допустить, что будет установлена этиология каждой из обсуждаемых ИИП (на что оптимистично надеются авторы многих публикаций), они все равно не станут отдельными нозологическими формами. Давайте в таком случае по аналогии астму, провоцируемую апельсинами, считать одной нозологической формой, а лимонами – другой?

Нам представляется, что все значительно проще: различия морфологической картины в одном и том же легком (или его доле) выявляются не потому, что там одновременно протекает несколько редких заболеваний. Это происходит, поскольку один патологический процесс в разных участках легких находится на разных стадиях в зависимости от его давности, выраженности и активности. Так патоморфолог, исследуя легочную ткань пациента, находит участки с признаками воспаления и фиброза, выраженные в различной степени; элементы «сотого» легкого и/или тракционных бронхоэктазов и, наконец, участки нормальной легочной ткани. Полагаем, нет необходимости доказывать, что выявленные различия не являются отдельными нозологическими формами. Таким образом, мы полагаем, что в настоящее время нет несомненных доказательств существования самостоятельных нозологических форм, таких как НСИП, ЛИП, ОсИП и др. По нашему мнению, это лишь стадии одного заболевания – идиопатической фиброзирующей болезни легких. Эта точка зрения не только наша: она подтверждена результатами научных исследований ряда других авторов [5, 7 и др.].

I. Rosas и соавторы добавляют к тому же, что доказанный идентичный генетический профиль при ОИП и НСИП делает очевидным предположение о том, что НСИП – это ранняя стадия ОИП [13]. Внимательный читатель, надеюсь, обратил внимание на то, что для подтверждения наших комментариев мы делали ссылки преимущественно на зарубежных авторов. Это сделано преднамеренно, так как при ссылках только на свои публикации и публикации своих сотрудников могло бы сложиться впечатление, что так думаем только мы.

И последнее: распространено мнение, что продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза составляет в среднем от 2,5 до 3,5 лет [14]. В течение 5 лет после постановки диагноза умирают в среднем 70% больных. Да, это действительно так, если больных «лечить» антибактериальными препаратами, многократные курсы которых только способствуют прогрессированию патологического процесса. Да, это действительно так, если диагноз поставлен поздно, на стадии формирования «сотого» легкого, но врач назначает высокие дозы системных кортикостероидов, что тоже приводит к ускорению процесса фиброзирования. То, что это действительно так, подтверждают и наши данные: у 93% больных до поступления в клинику пульмонологии был установлен диагноз «двусторонняя пневмония». Длительность лечения их антибактериальными препара-

тами составляла в среднем 6 мес. 21% больных получали противотуберкулезные препараты от 1 месяца до 2 лет. При таком подходе мы не оставляем пациенту ни одного шанса выжить. Продолжительность жизни больных ИФБЛ может быть увеличена при соблюдении следующих условий: ранняя диагностика, назначение системных кортикостероидов в тех случаях, когда доказано наличие активности воспалительного процесса (острое, подострое течения, обострения) и в дозах, соответствующих активности воспалительного процесса; назначение противотуберкулезных препаратов по показаниям; реабилитационные мероприятия, лечение осложнений и сопутствующих заболеваний.

## Литература

1. Travis W., Costabel U., Hansell D., et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 188, Iss. 6, 2013, p. 733 – 748.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, v. 165, p. 277 – 304.
3. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y., et al. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015, v. 192, 2, p. 238 – 248.
4. Godbert B., Wissler M., Vignaud J. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev*, 2013, 22, 128, p. 117 – 123.
5. Hunninghake G. W., Lynch D. A., Galvin J. R., et al. Radiologic Findings Are Strongly Associated With a Pathologic Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia. *Chest*, 2003, 124, p. 1215 – 1223.
6. Katzenstein A. L., Zisman D. A., Litzky L. A., et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol*, 2002, dec., 26(12), p. 1567 – 1577.
7. Flaherty K. R., Thwaite E. L., Kazerooni E. A., et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*, 2003, feb., 58(2), p. 143 – 148.
8. Travis W. D., Hunninghake G., Jr. King T. E., Lynch D. A. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, v. 177, 12, p. 1338 – 1347.
9. Park I. N., Kim D. S., Shim T. S., Lim C. M. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2007, v. 132, 1, p. 214 – 220.
10. Churg A., Miller N. L., Silva C. I., Wright J. L. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol*, 2007, v. 31, 2, p. 277 – 284.
11. Kim D. S., Park J. H., Park B. K., Lee J. S. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.*, 2006, v. 27, 1, p. 143 – 150.
12. Tomiyama N., Miller N. L., Johkoh T., Cleverley J. R. et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 2001, v. 25, 1, p. 28 – 33.
13. Rosas I., Kaminski N. When It Comes to Genes—IPF or NSIP, Familial or Sporadic—They're All the Same., *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, v. 175, 1, p. 5 – 6.
14. Daccord C., Maher T. M. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis.. *F1000Res*, 2016, may, 31, p. 5.