

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО

Решением Учебно-методического Совета ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России 2022 г.

**ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ**

**(концепция снижения вреда и модификация факторов риска,**

**клинические варианты, диагностика, принципы терапии)**

Учебное пособие

Организация-разработчик – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ректор – академик РАН, профессор Д. А. Сычев).

Прогрессирующий легочный фиброз: учебное пособие / Е.Н. Попова, А.В. Араблинский, Е. Ю. Эбзеева, Л.В.Мельникова, О. Д. Остроумова; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 76 с. ISBN

Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и содержанию дополнительной профессиональной программы переподготовки врачей по специальности «Терапия».

Цель учебного пособия – детально рассмотреть подходы к диагностике и общих подходов к лечению прогрессирующих вариантов легочного фиброза, представить данные, касающиеся влияния факторов риска и в том числе табакокурения, вейпинга на легочный интерстиций, описать рациональные принципы ведения данной категории пациентов. Обсуждаются проблемы управления факторами риска и способы отказа от курения с использованием продуктов с модифицированным риском.

Авторами рассмотрены аспекты классификации легочного фиброза, представлены клинико-лабораторные, инструментальные критерии, применяющиеся для диагностики заболеваний данной группы. Особое внимание уделено патогенезу и ранней диагностике идиопатического легочного фиброза как заболевания с первично фиброзирующим фенотипом, рассмотрены современные аспекты дифференциальной диагностики и лечения поражения легких при системной склеродермии, в аспекте коморбидности. Представлен саркоидоз как системное заболевание с широким спектром внелегочных проявлений.

Учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры терапии с участием сотрудников Учебно-методического управления ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-кардиологов, врачей-неврологов, врачей-нефрологов, врачей-пульмонологов,врачей-гастроэнтерологов, врачей-клинических фармакологов, ординаторов, а также для слушателей циклов повышения квалификации врачей по указанным специальностям.

Рубрикация по МКБ-10: Другие интерстициальные легочные болезни (J84): Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе (J84.1) ,Д.86.2 – саркоидоз легких

Иллюстрации – 10., Табл. 8., Библиогр. 20 назв.

**Рецензенты:**

Д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, **Синицина Ирина Ивановна**

Д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,

**Панченкова Людмила Александровна**

©ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИБЛ – интерстициальная болезнь легких

ИЛФ - идиопатический легочный фиброз

ИИП - идиопатические интерстициальные пневмонии

ССД-ИБЛ – интерстициальное поражение легких при склеродермии

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ОФВ 1 с – объем форсированного выдоха в 1 с

Рср. ЛА – среднее давление в легочной артерии

ЛГ- легочная гипертензия

ТФРβ - трансформирующий фактор роста

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – формированная жизненная емкость легких

ФНОα - фактор некроза опухолей

ЭХО-КГ – эхокардиография

EVALI (E-cigarette or vaping product use-associated lung injury) поражение легких ассоциированное с курением электронных сигарет

VEA - ацетат витамина Е

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ………………………………………………………………... …..7

ГЛАВА 1. РОЛЬ КУРЕНИЯ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА ….................................11

* 1. Роль экологических факторов и компонентов табачного дыма в развитии прогрессирующего легочного фиброза ……………….11
  2. Вейпинг и поражение легких ассоциированное с курением электронных сигарет………………………………………………..13
  3. Техногенные факторы респираторной агрессии …………………21
  4. Концепция снижения вреда и продукты с модифицированным рисков как способ отказа от курения. Информационный блок для пациента при неудачной попытке бросить курить ………………………………………………………23

Контрольные вопросы и задания ……………………………………….27

ГЛАВА 2. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

2.1.Клиническая и инструментальная диагностика идиопатического легочного фиброза ………………………………………………………28

2.2. Обострение идиопатического легочного фиброза ………………..30

2.3. Роль многопрофильного обсуждения в диагностике и лечении идиопатического легочного фиброза ………………………………….43

Контрольные вопросы и задания ………………………………………46

ГЛАВА 3. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ ( ССД-ИБЛ ) ……………………47

3.1 Патогенез ССД-ИБЛ ……………………………………………..48

3.2. Клиническая и инструментальная диагностика ССД-ИБЛ…….50

3.3 Принципы лечения ССД-ИБЛ ………………………………… ..61

Контрольные вопросы и задания ………………………………..63

ГЛАВА 4. САРКОИДОЗ КАК СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ.. 64

4.1. Патогенез саркоидоза …………………………………………65

4.2. Клинические проявления и инструментальная диагностика саркоидоза легких. Внелегочные поражения при саркоидозе……70

4.3. Принципы лечения саркоидоза………………………………..83

Контрольные вопросы и задания…………………………………..86

ЗАКЛЮЧЕНИЕ …………………………………………………….87

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ……………………………………………...90

Эталонные ответы……………………………………………………94

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …………………………………………..95

# ВВЕДЕНИЕ

Среди различных проблем клинической пульмонологии интерстициальные болезни легких (ИБЛ) и, прежде всего идиопатические, привлекают к себе пристальное внимание исследователей. Интерес специалистов различного профиля к поражению респираторных отделов легочного интерстиция, считавшихся ранее редкими, объясняется наблюдаемым в последние годы повсеместным ростом числа заболевших, включая и особенно тяжелой быстропрогрессирующей формой – идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Заболевание характеризуется развитием необратимого фиброза легких с потерей респираторных функций и формированием в конечной стадии своеобразных изменений в виде «сотового легкого», что клинически проявляется тяжелой дыхательной и, в последующем, сердечной недостаточностью, требующими постоянной респираторной поддержки.

ИЛФ, описанный впервые в начале 40-х годов прошлого века американскими врачами L. Нamman и R. Rich относится к группе идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), которые согласно современной морфологической классификации, разработанной A. Liebow, объединяются по признаку воспалительной и фибропролиферативной реакции, затрагивающих территорию аэрогематического барьера. Благодаря прогрессу в методах респираторной визуализации и, в частности, компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), близкой по информативности к морфологическому исследованию ткани легкого, многие специалисты как отечественные, так и зарубежные в настоящее время склоняются к мнению, что ИЛФ - по сути собирательное понятие для четко очерченных морфологических изменений при хронически текущих идиопатических интерстициальных пневмониях, среди которых ведущее место по частоте выявления занимает так называемая обычная интерстициальная пневмония (ОИП). Известны также близкие по морфогенезу варианты заболевания в виде десквамативной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, облитерирующего бронхиолита. У одного и тоже пациента в легких могут определятся различные варианты изменений, поэтому окончательный диагноз основан на сопоставлении клинических, лабораторных, функциональных и морфологических признаках.

Не менее важную проблему представляет саркоидоз. Нередко по причине сходства саркоидоза с заболеваниями бактериальной природы – банальной пневмонией и туберкулезом – больным ошибочно назначается длительная антибиотикотерапия, которая может вызвать побочные эффекты и усугубление серьезного прогноза.

Отсутствие систематизированных представлений о клинической диагностике различных вариантов ИБЛ приводит к тому, что больным даже в условиях технологически высоко оборудованных учреждений диагноз устанавливается поздно - на далеко зашедшей стадии, когда лечение оказывается неэффективным. Например, саркоидоз у части пациентов спонтанно вступает в длительную ремиссию, но также как и ИЛФ может осложняться гемодинамическими нарушениями и в том числе легочной гипертензией (ЛГ), что увеличивает риски неблагоприятного прогноза.

Решение проблемы прогрессирующих вариантов ИБЛ может быть достигнуто благодаря уточнению нарушений звеньев клеточных взаимодействий с выделением наиболее важных провоспалительных цитокинов, факторов роста, медиаторов эндотелиальной дисфункции и установления взаимосвязи указанных изменений в легочном интерстиции с особенностями клинико-рентгенологических проявлений заболевания.

Несмотря на медико-социальную значимость проблемы ИБЛ имеет место недостаточная информированность врачей первичного звена здравоохранения, прежде всего врачей общей практики и врачей-терапевтов о том, что такое прогрессируюший легочный фиброз и какие риски группа прогрессирующего легочного фиброза несет для полиморбидного пациента, а также о подходах к диагностике и лечению данных состояний.

Таким образом, актуальность проблемы ИБЛ не вызывает сомнений, равно как и необходимость повышения информированности врачей в отношении методов диагностики и подходов к лечению пациентов. Безусловно, следует ожидать, что целый ряд современных представлений о механизмах развития ИЛФ, легочного фиброза при ССД, саркоидоза , как и сам их перечень будут претерпевать изменения, поскольку концепция болезней легочного интерстиция находится на стадии интенсивного развития. Тем не менее, не вызывает сомнения, что практика многолетнего наблюдения за больными с привлечением современных методов исследования раскрывает возможности, позволяющие уже сегодня приблизиться к решению многих трудных вопросов клинической диагностики и лечения заболеваний.

# ГЛАВА 1. РОЛЬ КУРЕНИЯ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

# 1.1. Роль экологических факторов и курения в развитии прогрессирующего легочного фиброза

Курение табака – это ведущий фактор риска развития и прогрессирования различных заболеваний. Концепция «пылевого» генеза заболеваний легких при ИБЛ находит свое подтверждение в результатах изучения активности различных факторов пролиферации при экспериментальном легочном фиброзе и у больных силикозом. Так, при изучении модели силикоза у мышей обнаружена гетерогенность клеточных реакций в легких. C одной стороны, отмечалась высокая активность свободно-радикальных реакций, процессов повреждения, с другой – активные процессы фибропролиферации, сопровождавшиеся высокой продукцией фиброгенных медиаторов: фактора некроза опухолейα (ФНОα), трансформирующего фактора роста β и интерлейкина –6. Увеличение экспрессии антител к ФНОα, синтеза инсулиноподобного факторов роста, трансформирующего фактора роста β и интерлейкина 6 выявлено в биоптатах легких у шахтеров, причем в наибольшей степени в участках отложения угольной пыли. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь ИФА при профессиональном контакте с металлической и древесной пылью, продуктами сгорания органических и неорганических соединений (шлифовщики, столяры, пожарники).

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что иммунный ответ при идиопатическом вариантах легочного фиброза - ИЛФ основан на поляризации лимфоцитарной популяции в сторону Т –хелперов, причем интенсивность процессов воспаления и фиброзирования определяется генетической предрасположенностью.

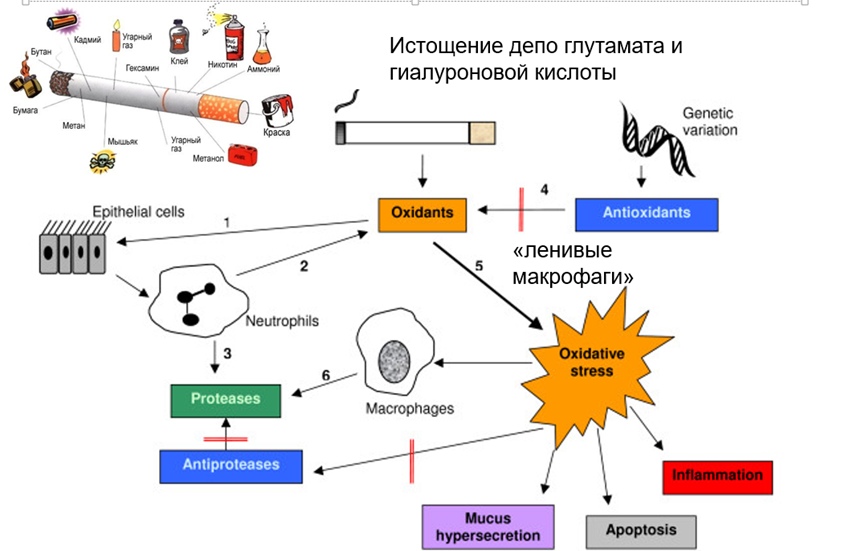
В настоящее время известны различные варианты генов, участвующих в фиброзном ремоделировании легочной ткани, активность которых зависит от курения :

• мутации в генах, кодирующих сурфактантные протеины А и D (S):1–112. P-A и S):1–112. PD), описанные при семейных формах ИЛФ

• полиморфизм в гене TLR-3 (Toll-подобный рецептор 3-го типа)

• полиморфизм в генах муцина 5B (MUC5B) и TOLLIP (протеин, взаимодействующий с Toll-подобным рецептором)

**Рис.1. Повреждение легких у курильщика**

****

Развитие ИЛФ у курильщиков сопряжено с развитием эмфиземы за счет более интенсивного, чем у некурящих разрушения эластического каркаса легких, повышения активности протеаз, воспалением на территории аэрогематического барьера и как следствие нарушениями диффузионной способности легких.

# 1.2. Вейпинг и поражение легких ассоциированное с курением электронных сигарет

В последнее десятилетие резко возросла популярность электронных сигарет. Хотя о заболеваниях легких, вызванных вейпингом (процесс курения электронной сигареты, испарителей и других подобных устройств), сообщалось с момента изобретения электронных сигарет, летом 2019 года в США количество обращений за медицинской помощью в связи с острыми респираторными заболеваниями, связанными с вейпингом, в первую очередь у молодых пациентов, стало особенно часто регистрироваться и достигло пика в конце сентября 2019 года. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом назвали EVALI (E-cigarette or vaping product use-associated lung injury).

До EVALI вейпинг ассоциировался с различными легочными заболеваниями, от липоидной пневмонии до диффузного альвеолярного кровоизлияния. Но в 2019 году у тысяч пользователей электронных сигарет, преимущественно мужчин в возрасте 13–34 лет, использующих электронные сигареты, развились респираторные, желудочно-кишечные и системные симптомы. При тестировании как жидкостей для вейпинга, так и биоптатов из дыхательных путей пациентов был обнаружен ацетат витамина Е (VEA). VEA — это прозрачный вязкий раствор, который использовался в качестве разбавителя для увеличения прибыли торговцев тетрагидроканнабинолом (THC). Весной 2019 года смеси масел VEA и THC использовались при производстве устройств и картриджей для вейпинга на черном и сером рынках. Когда VEA нагревается до типичных для электронных сигарет температур, он разлагается на высокотоксичный газ кетен. При тестировании на животных VEA вызывал острое повреждение легких при вдыхании через аэрозоли электронных сигарет, подтверждая, что он является вероятным химическим веществом, ответственным за EVALI. Несмотря на наличие существенных доказательств связи VEA со многими случаями EVALI, существуют и другие примеси, которые, вероятно, являются причиной повреждения легких.

К основным симптомам у пациентов с EVALI относятся одышка, кашель, боль в груди, диарея, боль в животе, лихорадка и утомляемость. Длительность симптомов варьируется от нескольких часов до недель. Лабораторные исследования обычно выявляют повышенную скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, трансаминит и лейкоцитоз. Критериями «подтвержденного» EVALI, являются вейпинг в течение 90 дней до появления симптомов, двусторонние легочные инфильтраты, отсутствие инфекции, исключение других диагнозов. Диагноз «вероятного» EVALI имеет схожие критерии, за исключением того, что может присутствовать инфекция, которая не является основной причиной респираторного заболевания пациента.

С EVALI ассоциируется широкий спектр рентгенологических изменений, но чаще всего острое повреждение легких (ОПЛ) и организующаяся пневмония, а также нефиброзный гиперчувствительный пневмонит и острая эозинофильная пневмония. Эти особенности включают мультифокальные или диффузные затенения по типу матового стекла, часто с областями организующейся консолидации (рис. 2а-с). Матовое стекло часто возникают в центральной области и демонстрируют вариабельное цефалокаудальное распределение. Липоидная пневмония, диффузное альвеолярное кровоизлияние и респираторный бронхиолит также были предложены как проявления EVALI, но эти паттерны пересекаются с острым повреждением легких и нефиброзным гиперчувствительным пневмонитом. Корреляция патологических особенностей с характером легочного повреждения позволяет предположить, что большинство результатов визуализации связаны с различной степенью ОПЛ, иногда с поражением дыхательных путей и преобладанием верхних долей из-за ингаляционного характера повреждения, с консолидацией или без. Субплевральное поражение встречается часто, но является неспецифическим признаком.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is 428_2020_2943_Fig1_HTML.jpg

Рис 2. a–c КТ-картина легких отображает двустороннее многоочаговое затемнение по типу матового стекла в верхних долях легких; обращает внимание заметное субплевральное щажение (указано стрелками), поражающее периферические отделы нижней доли справа и базальные отделы средней доли левого легкого. Задние отделы легких b демонстрируют более выраженную консолидацию с развивающейся организацией, о чем свидетельствует легкая архитектурная деформация и лентовидный характер консолидации (стрелки), распределенной вдоль бронхов. Проекционная компьютерная томография с максимальной интенсивностью коронарного русла c у другого пациента EVALI показывает диффузно распределенные небольшие центролобулярные узелки с непрозрачностью по типу матового стекла (указатели стрел), типичные для картины нефиброзного гиперчувствительного пневмонита.

КТ-картина пациента с EVALI может очень напоминать гиперчувствительный пневмонит, что приводит к неправильному диагнозу, основанному только на визуализации. У этих пациентов компьютерно томографические исследования даемонстрируютс преобладание в верхней доле диффузных, плохо очерченных центролобулярных узлов с затенением по типу матового стекла изменений, что соответствует острому и впоследствии консолидации с формированием очагов организующейся пневмониподобной инфильтрации.

Несмотря на опубликованные сообщения о липоидной пневмонии как о варианте повреждения при EVALI, их взаимосвязь вызывает сомнения. Большинство клинико-патологических диагнозов липоидной пневмонии были основаны на обнаружении макрофагов, насыщенных липидами, в цитологических образцах бронхоальвеолярных смывов. На сегодняшний день признаков классической экзогенной липоидной пневмонии, в частности демонстрации макроскопического жира на КТВР, описанных в литературе, не выявлено.

Тактика лечения EVALI пока не изучена. Большинству пациентов с EVALI требовалась госпитализация (~ 95%), что говорит о тяжелом течении заболевания. В большой серии из 98 пациентов EVALI 76% нуждались в кислородной поддержке, 22% — в неинвазивной вентиляции и 26% — в интубации и искусственной вентиляции легких, при этом экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) требовалась редко. Сообщалось о применении системных глюкокортикоидов у большинства пациентов с EVALI. Однако исследования, изучающие эффективность системных глюкокортикоидов, были обсервационными, а исследований, официально изучающих их эффективность в контролируемом проспективном исследовании, не проводилось. Хотя было зарегистрировано более шестидесяти летальных исходов, у многих пациентов с EVALI симптомы могут регрессировать после прекращения курения.

У курильщиков с идиопатическим вариантом легочного фиброза тяжесть изменений в легких прямо коррелирует с показателями прогнозируемой диффузионной способности по монооксиду углерода (DLCO), результатами выполненного 6-тиминутного теста с ходьбой. При определении спирометрических показателей процентные прогнозируемые значения форсированной жизненной емкости (FVC) и объема форсированного выдоха в одну секунду (ОФВ1) статистически не различаются между группами у курильщиков и некурящих.

Основные патогенетические реакции у курильщиков с ИЛФ представлены

1. Выбросом свободнорадикальных субстанций и истощением депо антиоксидантов

2. Повышением активности металлопротеиназ, усилением пролиферации фибробластов и трансформацией эпителия зонах эпиителиально-клеточного перехода

3. Повышение активности протеаз, повреждение эластического каркаса легких.

4. Динамикой сокращения теломер аналогично старению и ускоренными процессами накопления эктрацеллюлярного матрикса,

Хотя термин «идиопатический» или «криптогенный» привычно используется по отношению ИЛФ, поиск этиологического фактора чрезвычайно важен. Тщательное изучение анамнеза жизни, вредных привычек, профессионального маршрута может дать ключ к диагнозу и на ранней стадии заболевания определить программу терапии. Только при исключении других возможных причин поражения легочного интерстиция (инфекции, опухоли, профессионально обусловленные факторы, вирусы и т.д.), устанавливается диагноз ИЛФ (табл.1). Также в этиологии ИЛФ кроме курения предполагают участие атипичных бактериальных возбудителей (хламидии, микоплазмы). За период пандемии были получены данные о возможной этиологической роли коронавирусной инфекции в развитии легочного фиброза и влиянии COVID -19 на темпы прогрессирования и развитие обострения хронического варианта интерстициального поражения легких. Доказано, что участие нескольких этиологических факторов вызывает более тяжелое поражение. Замечено, что у курильщиков электронных сигарет обнаружение вирусной инфекции чаще сопровождается более тяжелым поражением легких.

Табл. 1. Предполагаемая этиология легочного фиброза

|  |  |
| --- | --- |
| **Факторы риска ИЛФ** | **Типы ингаляционных токсинов** |
| Экологическая агрессия  Курение  Профессиональные воздействия  Лекарства  Наследственность  Вирусы  Сосуществующие болезни | Газы (озон, оксид азота, оксид серы, хлор)  Пары, аэрозоли, дым (оксид кадмия, кислотные аэрозоли)  Неорганические частицы (комплексы никеля, асбестовые нити, кремний)  Органические частицы  ( злаковые, пищевые добавки, хвойные, продукты переработки топлива)  Радиоактивые газы и частицы (альфа и бета-нуклиды)  Смешанные (сигаретные дым, автомобильные и производственные выхлопы) |

Так как многие инфекционные агенты имеют тропность к плоскому эпителию, инвазия их облегчается у больных, имеющих факторы, предрасполагающие к плоскоклеточной метаплазии трахеобронхиального дерева и прежде всего у курильщиков. Кроме того , герпетическая и цитомегаловирусная инфекция активируются при иммуносуппрессивных состояниях: ВИЧ-инфекции, приеме кортикостероидов и цитостатиков, лучевой терапии, посттрансплантационном синдроме. Течение заболевания напоминает острый респираторный дистресс-синдром и характеризуется диффузной мелкоочаговой инфильтрацией, тяжелой дыхательной недостаточностью.

Согласно рекомендациям различных респираторных обществ ИЛФ можно рассматривать у всех взрослых пациентов с необъяснимой хронической одышкой при физической нагрузке, сухим кашлем, аускультативным феноменом крепитации или «раскрываемой липучки», формированием барабанных палочек.

Ключевые признаки, позволяющие заподозрить ИЛФ включают:

* Начало заболевания приходится на шестое и седьмое десятилетия жизни. Пациенты моложе 50 лет с ИЛФ встречаются редко.
* Большинство пациентов курят или курили ранее.
* Профессиональное воздействие пыли, дыма, газов или химических веществ также связано с повышенным риском развития ИЛФ.
* ИЛФ чаще возникает у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом, обструктивным апноэ во сне и эмфиземой.
* Наличие у родителей или братьев и сестер легочного фиброза также связано с повышенным риском ИЛФ.
* Коморбидная патология при ИЛФ определяет прогноз и тяжесть расстройств газообмена в легких

Другим очень сильным по вкладу в механизмы фиброгенного повреждения легких является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ( ГЭРБ), которую относят к частым сопутствующим заболеваниям у пациентов с ИЛФ, его распространенность в данной группе пациентов достигает 90%. Наличие ГЭРБ у пожилых пациентов с одышкой и непродуктивным кашлем, наряду с другими ключевыми симптомами, как коморбидный комплекс с дифференциально диагностической точки зрения важен для проведения дальнейшего обследования. Как показали исследования пациентов с муковисцидозом, микроаспирация в проксимальный отдел пищевода и периодическая аспирация кислого содержимого желудка в легкие усугубляют последствия воспаления, инфекции и прогрессирования заболевания легких. Это подтверждается клиническими данными о том, что у пациентов с сопутствующим ИЛФ и ГЭРБ чаще возникают острые обострения и значительно сокращаются сроки до полной кислородазависимости. Эффективное лечение ГЭРБ, медикаментозное или хирургическое, замедляет прогрессирование

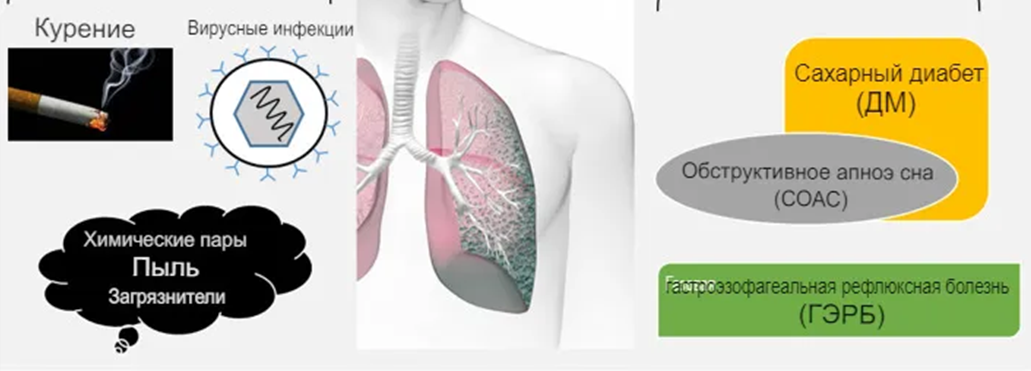


Рис. 3. Основные факторы риска наряду с курением в развитии прогрессирующего легочного фиброза

Адаптировано из Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG, Zinellu A, Mangoni AA, Pintus G. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. Cell Mol Life Sci. 2021 Mar;78(5):2031-2057. doi: 10.1007/s00018-020-03693-7.

заболевания за счет изменения ФЖЕЛ и улучшает выживаемость пациентов с ИЛФ. Таким образом, выявление и лечение ГЭРБ является важным компонентом комплексной помощи пациентам с ИЛФ ( рис. 3 ).

# 1.3 Техногенные факторы респираторной агрессии

Практически во всех городых России увеличилось содержание в окружающей среде взвешенных веществ - диоксида азота, оксиды углерода, азота, диоксида серы, углеводородов, свинца, бензапирена. Необходимо отметить, что с каждым годом выбросы от стационарных источников и автотранспорта только увеличиваются.

Наряду с ростом выбросов вредных веществ в атмосферу от промышленных предприятий значительный вклад в загрязнение вносит автотранспорт. Доля автомобилей в общем валовом выбросе городов составляет в настоящее время не менее 70%. По причине неблагоприятных климатические условий в России - долгая зима с разбросом температурных показателей, высокая влажность, перепады атмосферного давления – общей особенностью биогеохимической ситуации становится недостаток Са++, Мg++, К+, йода, фосфора, фтора, кобальта, молибдена, бора.

Высокие уровни загрязнения атмосферы и ее состояние вызывают длительное раздражение слизистой оболочки дыхательных путей с развитием реакций воспаления и необратимого ремоделирования. При этом меняется естественная реакция на табачный дым и вирусную инфекцию в виде взаимоусиления токсических эффектов ингаляционных токсинов на легкие.

В последнее время все большее значение в развитии прогрессирующих заболеваний легких, в том числе у курильщиков, приобретает повышение во вдыхаемом воздухе соединений, образующихся во время пожаров. Содержание вредных примесей во вдыхаемом воздухе определяется составом продуктов горения. Лесные пожары и сжигание в печах растительного топлива (дров, торфа, соломы, древесного угля) – особенно опасный фактор загрязнения окружающей среды. Дым, образующийся при сгорании биологической массы лесных растений (травы, листвы с деревьев и кустарников, мхов, лишайников, торфяников, лесных подстилок и хвои), представляет собой аэрозольно-газовую смесь, содержащую токсичные соединения.

Горение биомассы является главным глобальным источником газовой и пылевой эмиссии в атмосферу. В центральном регионе России пожароопасность связана с горением торфа в местах осушенных ранее торфяных болот. Обычные отложения торфа горят нечасто и выгорают на небольшую глубину. Слой сухого торфа горит интенсивно, поэтому потушить осушенные болота практически невозможно, так как они длительно тлеют даже зимой и в дальнейшем вспыхивают еще более интенсивно.

Торфяные пожары сопровождаются бόльшим, чем при сгорании только деревьев и травы, выбросом в атмосферу вредных продуктов горения – углекислого газа, двуокиси серы и дыма. Неблагоприятное воздействие вдыхания дыма при пожарах приводит к гипоксии вследствие влияния окиси и двуокиси углерода на организм человека; оно может быть острым и отсроченным. Острое воздействие определяется развитием гипоксии, тогда как отсроченное обусловлено токсическими, мутагенными и канцерогенными эффектами. В больших городах воздействие на легкие человека сложных смесей химических веществ, представленных продуктами горения леса и торфа, часто происходит в совокупности с типичными загрязнениями атмосферного воздуха.

**1.4.Новые способы модификации токсичности ингаляционных рисков у курильщиков**

Отказа от курения табака добиться достаточно сложно. Программы, направленные на полное прекращение курения не всегда успешны, так как уровень мотивации, стресса, возникающий на фоне отказа от курения не позволяет одновременно избавиться от вредной привычки. При этом отказ от курения – это «золотой стандарт» ведения любого курящего пациента. Но, к сожалению, он далеко не всегда может быть реализован. В этой связи определенное место как этап в будущем полном отказе от курения может занять стратегия, ставящая своей задачей сокращение соответствующих рисков. И этой стратегией является использование электронных систем нагревания табака.

Снижение вреда – это стратегия, используемая в медицине и социальной сфере с целью максимального сокращения вреда, которому подвергается человек и (или) общество в результате опасных действий или поведения и который невозможно полностью исключить или предотвратить.

Несмотря на то, что никотин является основным компонентом, который вызывает привыкание, он не является причиной большинства связанных с курением заболеваний. Поэтому устройства, которые доставляют в организм никотин без продуктов горения табака, представляют значительно меньший вред для здоровья.

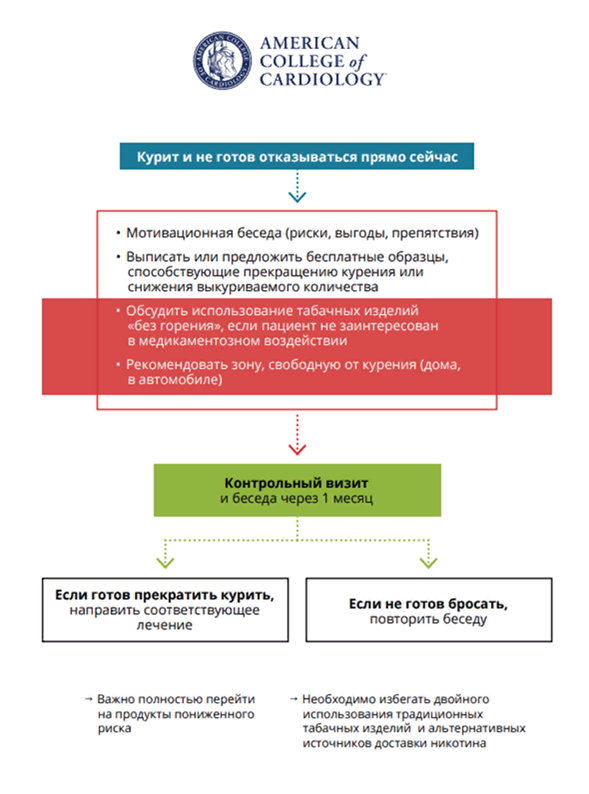
В Японии проводилось рандомизированное, контролируемое, открытое, многоцентровое исследование влияния на здоровье курильщиков табачных изделий с модифицированным риском. 160 взрослых курильщиков (23–65 лет, курящих более 10 сигарет в день) были рандомизированы в 3 группы: использующих системы нагревания табака с ментоловым вкусом (78 человек), использующих обычные ментоловые сигареты (42 человека) и воздерживающихся от курения (40 человек). За ними наблюдали в течение 5 дней в стационаре и 85 дней в амбулаторных условиях. Конечные точки исследования включали биомаркеры воздействия вредных и потенциально вредных компонентов и клинически значимые маркеры риска развития заболеваний, связанных с курением. Полученные результаты показали, что переход на системы нагревания табака был связан с улучшением клинически значимых маркеров риска, связанных с окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, метаболизмом липидов, воспалением и функцией легких. Направленность этих изменений в группах, использующих системы нагревания табака и отказавшихся от курения, была сходной и четко отличалась от изменений в группе, курящих обычные сигареты.

Курение влияет и на длительность заболеваний, и на наличие остаточных явлений после болезни, в том числе и в случаях с коронавирусной инфекцией. Пациенты даже молодого возраста, которые курят, могут после заболевания сохранять симптомы кашля, потливости, одышки, тяжело переносят физическую нагрузку.

Очень часто в реальной практике специалисты сталкиваются с необходимостью лечения «острого» кашля у курильщиков. У этой группы больных кашель нередко продолжается более 3-х недель. Приступы кашля могут провоцироваться любыми раздражающими факторами: низкой температурой, резкими запахами, табачным дымом. Если кашель невозможно контролировать указанными выше средствами, если он усугубляется кровохарканьем, сильными болями в грудной клетке, одышкой, высокой лихорадкой, снижением массы тела, то такого больного надо дообследовать, исключить на других возможных причин кашля

При отказе от курения может наступить дофаминовый голод, который требует замещения. Тут важно переключиться на рациональное питание, физическую активность, саморазвитие, следовать стратегии снижения вреда. В случае невозможности полного отказа от вредной привычки, можно попробовать использовать альтернативные никотинсодержащие продукты, такие как электронные системы нагревания табака. При нагревании табака уменьшается количество выделяемых вредных веществ, в отличии от горения табака в обычных сигаретах.

Согласно рекомендациям American College Of Cardiology для пациентов, которые не могут бросить сейчас курить важно полностью перейти на продукты пониженного риска, прекратить курить обычные сигареты и необходимо избегать двойного использования как горючих табачных изделий, так и электронных систем нагревания табака.



**Информационный блок для пациента при неудачной попытке бросить курить**

При от отказе от курения могут возникнуть симптомы отмены, среди которых:

* раздражительность
* снижение концентрации внимания
* проблемы со сном
* повышенный аппетит
* мощная тяга к табаку.

Помимо никотина в табачном дыму обнаруживается ряд других опасных химических веществ, таких как смолы, радиоактивный полоний, мышьяк, свинец, висмут, аммиак, органические кислоты. Случаев острого отравления этими веществами практически не наблюдается в связи с тем, что в организм они поступают медленно, дозированно, однако эти вещества приводят к постепенному ухудшению здоровья.

При сгорании 20 г. табака в среднем образуется:

* 0,0012 г. синильной кислоты;
* Около 0,0012 г. сероводорода;
* 0,22 г. пиридиновых оснований;
* 0,18 г. никотина;
* 0,64 г. аммиака;
* 0,92 г. оксида углерода;
* Не менее 1 г. концентрата из жидких и твердых продуктов горения и сухой перегонки табака

Многие курильщики считают, что курение сигареты с фильтром безопасно, но это не так. Если бы поглотители и фильтры обеспечивали полную защиту от вредных веществ, то они бы поглощали и сам никотин, в таком случае эффект от курения не ощущался бы. Курильщики легких сигарет также считают, что курение легких сигарет оказывает минимальное воздействие на организм. Но любой продукт горения опасен для легких. Вред, наносимый курением любых сигарет одинаков для всех курильщиков. Помимо самого курильщика страдают и те, кто находится вокруг – так называемые пассивные курильщики. Длительное курение приводит к заболеваниям различных органов и систем.

Курение увеличивает риск смерти от рака и других заболеваний у онкологических больных и здоровых людей.

Курение может стать причиной онкологического процесса в любом органе:

* мочевой пузырь
* кровь (острый миелоидный лейкоз)
* шейка матки
* кишечник
* пищевод
* почки и мочеточники
* гортань
* печень
* ротовая полость (горло, язык, мягкое небо и миндалины)
* поджелудочная железа
* желудок
* трахея, бронх и легкие

Курение может привести к смертельным заболеваниям, таким как пневмония, эмфизема и рак легких. Курение вызывает 84% смертей от рака легких и 83% смертей от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Кроме того, курение относится к облигатной причине необратимо прогрессирующего легочного фиброза.

Отказ от курения – наиболее эффективная мера борьбы с болезнями. Эффективной программой по снижению негативного влияния курения сигарет на организм может стать использование систем нагревания табака.

**Контрольные вопросы и задания**

1. Как клинически проявляется хронический бронхит курильщика?

2. Перечислите основные клинические симптомы поражения легких, вызванные курением?.

3. Назовите ведущий метод диагностики, применяемый у больных с прогрессирующим интерстициальным легочным фиброзом.

4. Назовите ведущий метод функциональной диагностики, применяемый у курящих больных с кашлем.

5. Как изменяются показатели ФВД у больных с прогрессирующим легочным фиброзом?

6. Как влияет воздействие компонентов дыма от сигарет на морфологию лёгочной ткани?

7. Перечислите основные признаки интерстициального поражения легких у больных с бронхолёгочной инфекцией на фоне миастении.

8. Назовите наиболее встречающиеся сочетания факторов риска у больных с идиопатическим легочным фиброзом в период пандемии.

9. Опишите результаты МСКТ (картину лёгочной ткани) у больных с сочетанием легочного фиброза и эмфиземы легких.

10. Выберите показатели, которые имеют наиболее неблагоприятное прогностическое значение при интерстициальных болезных легких

**ГЛАВА 2. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ**

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) относится к группе интерстициальных болезней легких с неустановленной этиологией, характеризуется прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной острым или чаще хроническим воспалением интерстиция респираторных отделов легких с исходом в фиброз . В последние годы регистрируется глобальный рост числа больных с различными интерстициальные болезни легких, в том числе и ИЛФ, что не позволяет относить данную нозолическую форму к редкой патологии.

Первое описание хронической интерстициальной пневмонии с тяжелым поражением легких и так называемым циррозом легкого принадлежит Osler W. (1892) в виде фибриноидных изменений , вовлекавших окружающую бронхи и кровеносные сосуды ткань, межальвеолярные перегородки, альвеолярные стенки и плевру. В 1897 году немецким врачом G. Е. Rindfleisch обозначил аналогичные изменения в легких как "кистозный цирроз легких". Термин пневмосклероз у больных с хроническими прогрессирующими заболеваниями легких впервые применили французские патологи Besanson и J. DeLaru в начале 40-х годов прошлого века. В тот же период времени американские врачи L. Hamman и A. Rich опубликовали несколько наблюдений с детальным анализом клинической картины тяжелого заболевания легких, характеризовавшегося непродуктивным кашлем, одышкой с быстрым развитием легочного сердца и гибелью больных в течение нескольких месяцев от тяжелой гипоксии. При патогистологическом исследовании у больных обнаруживался тяжелый пневмосклероз легких с нарушением структуры легких в виде сочетания полей склероза и эмфиземы, что напоминало пчелиные соты (“Honeycomb lung” – сотовое легкое).

Впоследствии Scadding J.G. для обозначения болезни Хаммена - Рича применил очень удачный термин «фиброзирующий альвеолит», отражающий основные ключевые звенья патологического процесса в легочном интерстиции - воспаление и фиброз. В современной пульмонологической практике укрепились обозначения, подчеркивающие неизвестную природу этих процесса –идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). Описан также широкий спектр других вариантов поражения интерстиция легких, близких к ИЛФ по клинике и морфологии, названных хроническими идиопатическими интерстициальными пневмониями (ИИП) : обычная интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, интерстициальная пневмония с облитерирующим бронхиолитом, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, гигантоклеточная интерстициальная пневмония и т.п. Так как у одного пациента в структуре морфологических изменений могут присутствовать различные варианты ИИП, нозологический диагноз ориентирован прежде всего на выделении ИЛФ как наиболее тяжелого по прогнозу варианта интерстициальной болезни легких.

Группа интерстициальных болезней легких (ИБЛ) включает более 300 нозологических единиц, многие из которых встречаются редко (лангерганс – клеточный гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз).

K более распространенным типам относят следующие:

* Саркоидоз
* Идиопатический пневмофиброз
* Экзогенный аллергический альвеолит (также известный как гиперчувствительный пневмонит)
* Интерстициальное заболевание легких, связанное с диффузной болезнью соединительной ткани
* Пневмокониозы
* Интерстициальное заболевание легких, вызванное определенным препаратом, применяемым для лечения других заболеваний

Изучение распространенности интерстициальных заболеваний легких проблематично, так как эти заболевания трудны для диагностики вследствие сходства клинических и рентгенологических признаков с пневмонией и туберкулезом. Диагноз длительное время может оставаться нераспознанным, ошибочно назначается антибактериальная терапия, что усугубляет прогноз.

Специалисты классифицируют интерстициальные заболевания легких в две группы: заболевания с известной причиной и заболевания, причины и происхождение которых неизвестны. Предполагают, что если объединить случаи ИЛФ и саркоидоза, они составят 50% всех интерстициальных заболеваний легких.

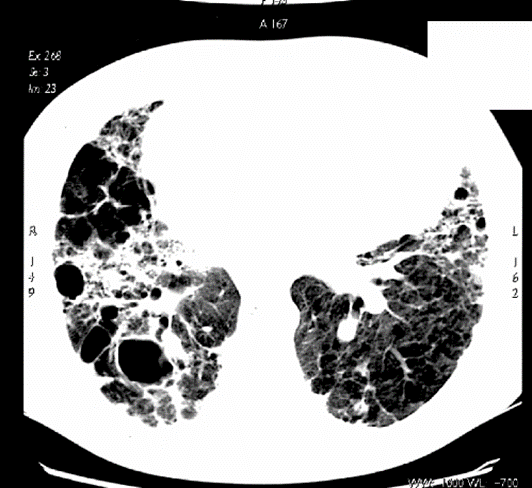
В перечне Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ИЛФ и ИИП кодируются в группе *Другие интерстициальные легочные болезни (J84): Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе (J84.1)*

**2.1 Клиническая и инструментальная диагностика идиопатического легочного фиброза**

Показатели распространенности и летальности ИЛФ по –прежнему очень трудно трактовать, так как в основе их лежат различные подходы к кодированию в национальных регистрах, экологические условия, уровень диагностики заболевания и другие факторы. Поскольку ИЛФ обычно поражает пожилых пациентов, а симптомы неспецифичны, заболевание часто неправильно диагностируют как хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), эмфизему, бронхит или сердечную недостаточность. Поэтому нередко пациенты остаются в порочном круге частых обострений и неадекватного лечения.

По данным разных авторов, заболеваемость ИЛФ составляет от 6,8 до 63 случаев на 100 000 населения. Согласно предварительным данным, распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8-12 случаев на 100000 населения, а заболеваемость ИЛФ – 4-7 случаев на 100000 населения . Так как основные исследования ИЛФ, как правило, проводят в специализированных пульмонологических центрах, где наблюдают главным образом тяжелых больных, тенденции распространения и развития заболевания в общей популяции плохо прогнозируются.

Диагностический процесс при ИЛФ основан прежде всего на исключении других заболеваний , сопровождающихся поражением интерстиция легких, легочным фиброзом с необратимой фиброзно-кистозной перестройкой ткани легких (рис.4).



**Рис.4. Больной П., 54, выраженный пневмосклероза, перестройка структур легкого с формированием кист, тракционных бронхоэктазов («сотовое легкое»).**

Пато - и морфогенез ИЛФ вне зависимости от вида этиологического фактора представлен повреждением альвеолярных перегородок и вовлечением в патологический процесс легочного интерстиция. Повреждение запускает воспалительно-склеротическую реакцию. Особенностью ИЛФ отличающего его от других вариантов ИБЛ является преобладание процессов фиброза, отложение эктрацеллюлярного матрикса в межальвеолярном пространстве, перестройке легочной ткани с формированием тракционных бронхоэктазов, что в совокупности образует картину «сотового легкого». В формировании фиброза легких при ИЛФ участвуют :

* трансформирующий фактор роста (ТФР)
* фактор роста фибробластов (ФРФ) .

ТФР - самая распространенная изоформа из семейства ТФР, влияющая на метаболизм экстрацеллюлярного матрикса и активность стромальных клеток. В легких ТФР синтезируется альвеолярными макрофагами, эпители-альными клетками и фибробластами. ТФР активирует синтез экстрацеллюлярного матрикса, особенно коллагена и фибронектина, а также изменяет соотношения в экстрацеллюлярном матриксе за счет нарушения равновесия между коллагеназами (матричными металлопротеиназами) и ингибиторами коллаганеназ - тканевым ингибитором металлопротеиназ. ТФР также индуцирует экспрес-сию других факторов роста, а экспрессия самого ТФР в эксперименте повышается при воздействии ФНО, интерлейкина-1, макрофагального колониестимулирующего фактора роста.

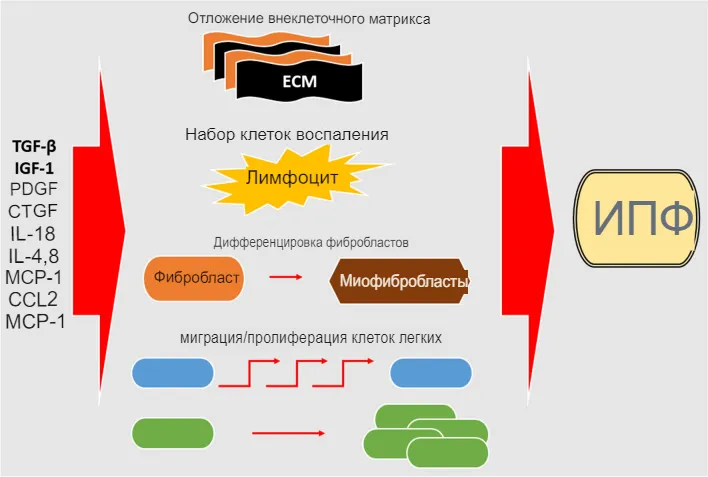
Во многих экспериментах на моделях легочного фиброза доказана роль ТФР в прогрессировании склеротических изменений в легких: изолированное введение данного цитокина животным в эксперименте приводило к фиброзу легких без предшествующего воспаления. ТФР через систему митоген-ативированных протеинкиназ мо-дулирует трансформацию фибробластов в миофибробласты, продуцирующих элементы соединительной ткани (рис.4) .

Миофибробласты представляют собой клетки веретенообразной формы, располагаются преимущественно параллельно продольным осям альвеолярных септ. Фибробласты и миофибробласты образуют очаги, локализующиеся субэпителиально, что приводит к дезорганизации нормальной структуры легких.

Результаты спирометрии на ранних стадиях как правило показывают относительно незначительное снижение показателей по рестриктивному типу, что не позволяет диагностировать заболевание.

По мере прогрессирования болезни регистрируется снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной емкости (DLCO ) , возможно появление эпизодов десатурации при физической нагрузке, что проявляется резким снижением показателей кислорода при пульсоксиметрии. Физиологические тесты, особенно спирометрия и DL CO , необходимы для мониторинга ответа на терапию и выявления прогрессирования заболевания.

Рис. 5. Патогенез идиопатического легочного фиброза



**чрезмерная секреция экстрацеллюлярного матрикса**

**повышенная жесткость и фиброзное ремоделирование САМОПОДДЕРЖИВАЮЩИЙСЯ ФИБРОЗ ЛЕГКИХ**

К методам исследования функции внешнего дыхания в общеклинической практике наиболее информативными и доступными для выполнения относятся следующие:

* спирометрия
* бодиплетизмография (исследование эластических свойств легких)
* исследование легочного газообмена
* определение диффузионной способности легких;

Таблица 2.

Показания для проведения спирометрии

|  |  |
| --- | --- |
| Целевое назначение | Результаты исследований |
| Диагностические: | диагностика и дифференциальная диагностика респираторных симптомов;  – оценка степени нарушения респираторной функции;  – оценка риска развития заболеваний органов дыхания;  – оценка прогноза нарушения респираторной функции;  – оценка предоперационного риска;  – оценка состояния здоровья перед началом физических тренировок. |
| Мониторинг состояния функции внешнего дыхания: | динамическое наблюдение в процессе лечения;  – оценка влияния лечения на респираторную функцию;  – оценка влияния вредных атмосферных факторов;  – выявление побочных и токсических реакций лекарственных препаратов. |
| Экспертная практика и | эпидемиологические исследования;  клинические исследования. |

Спирометрия не имеет абсолютных противопоказаний, но могут быть ограничения при проведении маневра форсированного выдоха:

1) у пациентов с пневмотораксом ;

2) в первые 2 недели после развития инфаркта миокарда, после офтальмологических и полостных операций;

3) при выраженном продолжающемся кровохарканье;

4) при тяжелой бронхиальной астме.

**Техника проведения спирометрии.** Обследование проводится в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха. Как минимум за час до исследования рекомендуется воздержаться от курения и употребления крепкого кофе.

**Прогностическое значение спирометрии при ИЛФ**

* Снижение ФЖЕЛ ≥10% от исходного значения или DLCO ≥15% в течение 6-12 месяцев позволяет выявить больных с более высокой вероятностью осложнений и неблагоприятного исхода.
* Среднее снижение ФЖЕЛ у не получающих лечения пациентов с ИЛФ и легким/умеренным нарушением легочной функции составляло   
  150–200 мл/год
* Снижение функции легких при ИЛФ сопровождается ухудшением симптомов и снижением функциональных возможностей и качества жизни.
* Медиана ожидаемой продолжительности жизни после установления диагноза ИЛФ составляет 3–4 года
* Расстояние, пройденное за 6 минут дает объективную и клинически значимую информацию о функциональном состоянии больных с ИЛФ. Изменения функциональных показателей во времени являются важными прогностическими факторами смертности при ИЛФ.

Таким образом, ухудшение функциональных показателей у пациентов с ИЛФ необратимо. На ранних этапах заболевания газовый анализ артериальной крови, выполненный в покое, может быть близок к целевым показателям, хотя при физической нагрузке уже происходит десатурация, что проявляется снижением парциального напряжения кислорода артериальной крови. По мере прогрессирования заболевания гипоксемия появляется и в покое, и сопровождается гипокапнией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных - частого поверхностного дыхания , гиперкапния появляется только на терминальных этапах ИЛФ. Основным механизмом гипоксемии при ИЛФ является вентиляционно-перфузионный дисбаланс, в то время как вклад снижения DLCO в покое составляет лишь 10% и при интенсивной физической нагрузке до 30%.

Проведение КТВР может значительно ускорить диагностику заболеваний с признаками ИЛФ.  Как отмечается в рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT, для диагностики ИЛФ необходимо  :

* Исключение других известных причин интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) (например, бытовое и профессиональное воздействие окружающей среды, заболевание соединительной ткани и употребление препаратов с пневмотоксичностью );
* Наличие паттерна обычной интерстициальной пневмонии – специфического для КТВР – признака кистозно-фиброзной трансформации легких ( см. рис.1) (табл.2);

**Признаки обычной интерстициальной пневмонии как эквивалента ИЛФ**

* Локализация изменений преимущественно субплеврально и базально
* Распространение часто неоднородное, а иногда диффузное или асимметричное.
* Симптом сотового легкого с или без периферических тракционных бронхоэктазов или бронхиолоэктазов должны присутствовать для точного ВРКТ-диагноза ОИП.
* Могут присутствовать умеренные изменения по типу матового стекла, ретикулярные изменения и легочная оссификация.

**Альтернативные диагнозы при оценке КТВР при ИЛФ**

В некоторых случаях фиброзного заболевания легких есть клиническое подозрение на ИЛФ, но картина КТВР демонстрирует изменения, включающие:

* + Кисты
  + Мозаичное уплотнение
  + Преобладающие изменения по типу матового стекла
  + Обильные микроузелки
  + Центрилобулярные узелки
  + Узелки
  + Консолидации

Преимущественное распределение:

* + Перибронховаскулярное
  + Перилимфатическое
  + Верхняя или средняя часть легкого

**Другое ( исключение ИЛФ):**

Плевральные бляшки ( асбестоз)

Расширенный пищевод ( ревматическое заболевание*)*

Дистальные эрозии ключицы *(ревматоидный артрит)*

Обширное увеличение лимфатических узлов

Плевральный выпот, утолщение плевры

Т**аблица 3. КТВР характеристика идиопатического легочного фиброза**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Типичный ИЛФ - обычная интерстциальная пневмония | Возможный ИЛФ | Не соответствует ИЛФ |
| * Базальные отделы легких * Ретикулярные изменения, симптом «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы | Базальные отделы легких  Наличие матового стекла, возможность консолидации) | Верхние или средние отделы легких  Перибронховаскулярные инфильтраты  Преобладание симптома «матового стекла»  Пневмонеподобные очаговые инфильтраты, консолидация  Воздушные ловушки |

Недавние исследования показывают, что отсроченное направление в центр третичной медицинской помощи, правильная интерпретация заболевания сопряжено с повышенной смертностью у пациентов с ИЛФ независимо от тяжести заболевания.  В проспективном когортном исследовании 129 взрослых, которые соответствовали критериям ATS для ИЛФ, задержка определялась как время от начала одышки до даты первоначальной оценки в центре третичной медицинской помощи. Медиана задержки составила 2,2 года, а медиана времени наблюдения — 1,1 года. Более длительная задержка была связана с повышенным риском смерти независимо от возраста, пола, ФЖЕЛ, стороннего плательщика и уровня образования.

Достижения в лечении ИЛФ, включая новые препараты (пирфенидон и нинтеданиб), дают новую надежду больным пациентам за счет замедления темпов снижения легочных функций, улучшения качества жизни, снижения частоты обострений и снижения смертности.

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы факторов роста, играющих важную роль в патогенезе ИЛФ: VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста), FGF (fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов) и PDGF (platelet-derived growth factor – фактор роста тромбоцитов). Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Результаты различных исследований показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет темпы прогрессирования легочного фиброза и скорость снижения ФЖЕЛ, что означает замедление прогрессирования заболевания. По сравнению с плацебо снижение ФЖЕЛ в группе нинтеданиба было в 2 раза медленнее ( 114,7 мл по сравнению с плацебо – 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 77,7–172,8). Кроме того терапия нинтеданибом увеличивает периоды между обострениями заболевания. Нинтеданиб может вызывать диарею, но обычно это не влияет на сроки приема и не является причиной отмены препарата.

Пирфенидон – препарат с плейотропными эффектами, обладающий антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. В исследованиях in vitro и in vivo показано ингибирующее влияние пирфенидона на профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, в том числе на сигнальный путь трансформирующего фактора роста бетта (TGF-b), выполняющий центральную роль в патогенезе ИЛФ. Препарат подавляет связанную с TGF-b дифференцировку миофибробластов, пролиферацию и фиброгенную активность фибробластов. Пирфенидон быстро всасывается (Tmax 0,33–1 час), метаболизируется в печени до активных метаболитов и выводится почками с периодом полураспада 2–2,5 часа . Пирфенидон лучше переносится, если принимать его во время еды , так как пролонгируется процесс абсорбции и понижается пиковая концентрация препарата. Биодоступность пирфенидона может снижаться при одновременном приеме с активаторами системы цитохрома (ингибиторы протонной помпы, антигипертензивные препараты) , антибиотиками (фторхинолоны) .

Снижает эффективность лечения неправильный диагноз и несвоевременная диагностика ИЛФ, так как являются основными препятствиями для эффективного лечения. Наличие одышки у признаков поражения Клиницисты должны иметь высокий индекс подозрения на ИЛФ и знать о «красных флажках», которые указывают на необходимость направления к специалистам для дальнейшей диагностики и соответствующего лечения, которое может замедлить прогрессирование и улучшить результаты.

Близкими по клиническим проявлениям к ИЛФ известны также редко встречающиеся заболевания легких .

Под влиянием табачного дыхания у части курильщиков с ИЛФ формируется своеобразный фенотип комбинированной эмфиземы с легочным фиброзом (Combined Pulmonary Fibrosis Emphysema - СPFE), что проявляется сочетанием выраженного пневмосклероза с тракционными бронхоэктазами и наличием функциональных изменений, воспроизводящих бронхиальную обструкцию с элементами обратимости функциональных тестов в ответ на воздействие бронхолитиков.

К заболеванием, связанным с курением, относят также лангерганс-клеточный гистиоцитоз Х.

Гистиоцитоз чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста. Распространённость у мужчин составляет 0,27 на 100 000 населения; у женщин это заболевание встречается в 4 раза реже. В основе патогенеза лежат разнообразные изменения клеток иммунной системы. Подавляющее большинство больных гистиоцитозом X — злостные курильщики. Среди пациентов, страдающих изолированным Лангерганс-клеточным гистиоцитозом лёгких, курящие составляют 96,5%. Большее значение имеет не стаж курения, а количество сигарет, выкуриваемых за сутки.

Начало заболевания обычно отмечается в возрасте 20-40 лет. Ведущими признаками являются сочетание респираторных (легочных) симптомов с лихорадкой и потерей веса, спонтанными пневмотораксами, диффузными инфильтративными изменениями на рентгенограммах. Симптомы заболевания могут быть представлены в различной степени. В 15% случаев заболевание протекает стёрто. У большинства (до 70%) больных наблюдается непродуктивный кашель, одышка (в 40%). Кроме того характерны боли в грудной клетке, в том числе вследствие поражения плевры (в 20%). Треть пациентов предъявляет жалобы на выраженную слабость, потерю массы тела, лихорадку. Поражение лёгких сочетается с изменениями в других органах, включая гипоталамус и гипофиз, что приводит к развитию несахарного диабета; наблюдаются поражения опорно-двигательного аппарата в виде участков деструкции костной ткани; изменений на коже; отмечаются шейная лимфаденопатия; увеличение щитовидной железы; гепатоспленомегалия.

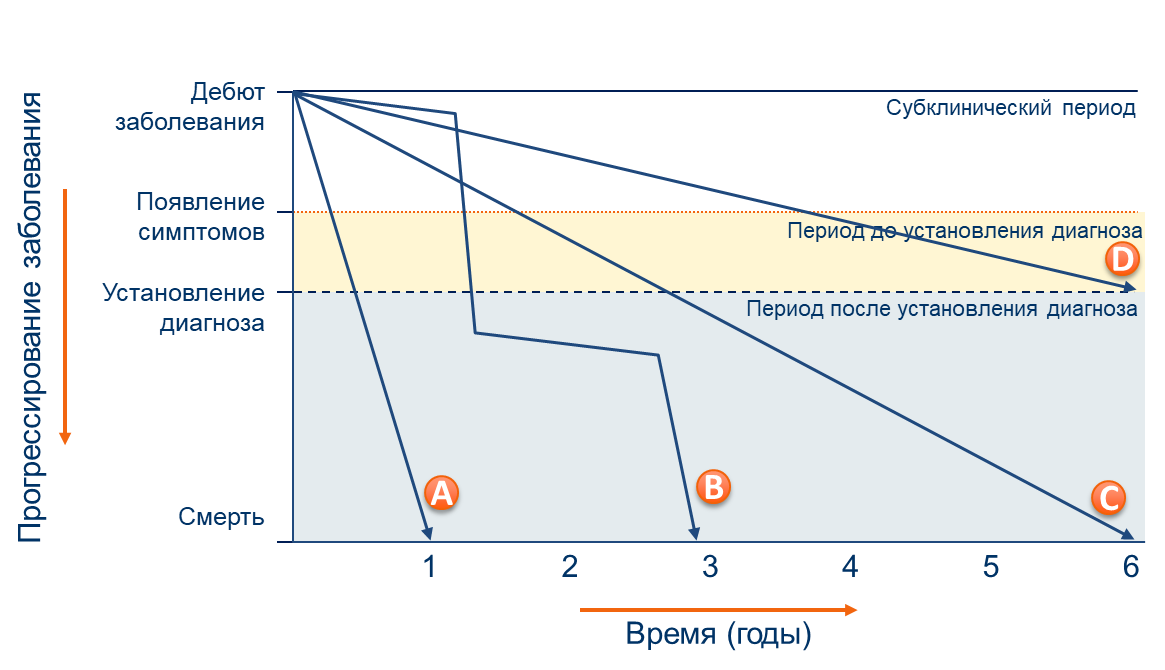
Наиболее высок риск пневмоторакса. Спонтанный пневмоторакс считается типичным проявлением гистиоцитоза и регистрируется у 15-25% больных, у 10-15% он наблюдается уже в начале болезни, а у 20-25% спонтанный пневмоторакс и плевральные боли рецидивируют на всём протяжении болезни. Кровохарканье встречается у 13% больных. Лёгочная гипертензия также является одним из наиболее частых осложнений.

КТВР и биопсия лёгкого являются обязательной частью обследования больных с подозрением на гистиоцитоз. Для выявления внелёгочных костных поражений используется рентгенография и сцинтиграфия костей. МРТ позволяет подтвердить вовлечение костей и внутренних органов более чем у половины больных, тогда как сцинтиграфия — у 38%, а рентгенологическое исследование — у 25% . Развитие несахарного диабета, проявляющегося выраженными полиурией и полидипсией (сильнейшая жажда), связано с недостаточной секрецией аргинин-вазопрессина вследствие инфильтрации клетками Лангерганса гипоталамических и/или гипофизарных структур. Морфологическое подтверждение диагноза включает выявление клеток Лангерганса в смыве бронхиально-альвеолярного лаважа, а также в участках лёгочной ткани, полученной при биопсии.

При исследовании функции внешнего дыхания у большинства больных отмечаются рестриктивные изменения, уменьшение диффузионной способности лёгких, что отмечается у большинства больных и усиливается в условиях нагрузки. Средняя продолжительность болезни достигает 10-12 лет. Заболевание может сопровождаться развитием злокачественных новообразований. Своевременный отказ от курения становится главной терапевтической мерой , что снижает тяжесть симптомов и улучшает прогноз. Прогноз при гистиоцитозе Х относительно благоприятный у взрослых мужчин, прекративших курить.

**2.2. Обострение идиопатического легочного фиброза**

Прогрессирование заболевания вплоть до летального исхода может быть быстрым (линия A), умеренным (линия C), медленным (линия D) либо смешанным (кривая B) с периодами относительной стабильности, чередующимися с периодами резкого падения ФЖЕЛ ( рис. 6)

Рис. 6. Варианты клинического течения ИЛФ (Ley B et al., 2011) 

Основные признаки прогрессирования ИЛФ:

* У пациентов с исходной ФЖЕЛ ≥ 80% от должного более высокая выживаемость по сравнению с больными с ФЖЕЛ < 80%
* Различия по ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ отсутствуют
* Зависимость снижения ФЖЕЛ от времени не является линейной, и пациенты, у которых ФЖЕЛ внешне стабильна, все еще остаются предрасположены к резкому снижению функции легких

Обострения определены как события, отвечающие следующим критериям:

* Необъяснимое ухудшение или развитие одышки в течение 30 дней
* Новые с момента последнего визита диффузные легочные инфильтраты при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки и/или паренхиматозные изменения в отсутствие пневмоторакса или плеврального выпота при ВРКТ (новые участки с изменениями по типу «матового стекла»).
* Причины острого ухудшения, включая инфекцию, левожелудочковую недостаточность, тромбоэмболию легочной артерии или любую распознаваемую причину острого повреждения легких, должны были быть исключены в соответствии с обычной клинической практикой и посредством микробиологических исследований.

**2.3 Роль многопрофильного обсуждения (МПО) в диагностике ИЛФ.**

Основные положение при МПО включают :

* МПО рекомендуется проводить для всех пациентов с подозрением на ИЛФ с целью подтверждения диагноза ИЛФ и обсуждения тактики лечения
* МПО необходимо всем больным с фиброзом легких для установления диагноза, определения потребности в биопсии легкого и других диагностических мероприятиях, а также выбора оптимальной терапии. В состав многопрофильной группы специалистов должны обязательно входить врач-пульмонолог, врач-рентгенолог и врач-патологоанатом с опытом диагностики болезней легочного интерстиция , также возможно участие врача-ревматолога, врача-профпатолога, в отдельных случаях - врача-генетика. Обсуждение может проводиться с помощью телемедицинской коммуникации
* Ранняя и точная диагностика при своевременном начале антифибротической терапии имеют решающее значение, поскольку данные свидетельствуют о том, что это может улучшить исходы у пациентов с ИЛФ.

Табл. 4. Рекомендации по проведению хирургической биопсии легкого (ХБЛ) в зависимости от паттерна ВРКТ (обычная интерстициальная пневмония – ОИП как эквивалент ИЛФ), (ATS,ERS, 2019)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Идиопатический легочный фиброз (типичные паттерны) | Нетипичные для ИЛФ изменения, альтернатиные диагнозы |
| Рекомендация | Не рекомендуется выполнение ХБЛ или БАЛ для | Рекомендуется выполнение хирургической биопсии легкого |
| Обоснование | Специфичность паттерна типичной ОИП («сотовое легкое») для диагностики ИЛФ при ВРКТ органов грудной клетки достигает 94-100%, что позволяет поставить диагноз ИЛФ без инвазивных диагностических вмешательств | ВРКТ-паттерны вероятной или сомнительной ОИП менее специфичны для ИЛФ и поэтому требуют хирургической биопсии легкого с целью более точной оценки прогноза и выбора более специфичной терапии |

**Контрольные вопросы и задания**

1. Дайте определение понятия ИБЛ .
2. Что такое легочный фиброз?
3. В чем состоят отличия ИЛФ от других вариантов интерстициальных болезней легких и идиопатических интерстициальных пневмоний?
4. Какие категории диагностических критериев выделяют при ИЛФ ?
5. Какие спирометрические используют для диагностики прогрессирующих вариантов легочного фиброза?
6. Как влияет курение табака на легочный интерстиций?
7. Какие особенности патогенеза легочного фиброза отличают его других заболеваний легких, в том числе связанных с курением?
8. Охарактеризуйте типичный облик пациента с идиопатическим легочным фиброзом.
9. Назовите принципы междисциплинарного обсуждения при оценке диагноза ИЛФ?
10. Кому из больных с подозрением на ИЛФ показана биопсия легкого?

**Глава 3. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

Поражение органов дыхания при системных заболеваниях остаются сложной проблемой клинической пульмонологии вследствие трудностей диагностики и отсутствия общепринятых стандартов в лечении. Так как этиология и патогенез системных заболеваний до настоящего времени изучены недостаточно, своевременно определить тот или иной вариант органных поражений не всегда представляется возможным. Известно, что у большинства больных осложнения, касающиеся вовлечения в процесс органов дыхания, проявляются рецидивирующими серозитами, интерстициальным фиброзом, слабостью мускулатуры, участвующей в дыхании, поражением сосудов легких (васкулитами и т.п.), инфекциями. При этом поражения, представленные прогрессирующим фиброзом в интерстиции, любой из клинико-морфологических вариантов ИБЛ, как правило, сопровождаются дыхательной недостаточностью и высоким риском жизнеугрожающих состояний вследствие легочной гипертензии (ЛГ) с формированием хронического легочного сердца.

Прогрессирующий системный склероз или системная склеродермия (ССД) представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся повреждением сосудов, воспалением и фиброзом кожи и внутренних органов. Впервые она была описана в 1752 году Карло Курцио в Италии как болезнь, которая «превращает кожу в дерево» . Распространенность склеродермии оценивается в 18,4 человека на 100 000 . Помимо поражения кожи и суставов, склеродермия также может поражать другие органы, включая легкие, почки и желудочно-кишечный тракт.

При ССД у трети пациентов развивается легочный фиброз по типу идиопатического варианта ИБЛ (идопатический легочный фиброз, обычная интерстициальная пневмония) . Легочная гипертензия и ССД-ИБЛ являются наиболее тяжелыми часто регистрируемыми легочными осложнениями, которые возникают у пациентов со склеродермией. Пятилетняя выживаемость у пациентов при сочетании с составляет ИБЛ 82–90%, а смертность - более 60%. Склеродермический почечный криз и легочные осложнения рассматривают как главные причины смерти.

Факторы риска при ССД включают афроамериканскую этническую принадлежность, кожные изменения, уровни креатинина и креатинфосфокиназы, гипотиреоз и поражение сердца . Генетические факторы и специфические серологические данные -антитела к топоизомеразе, антитела к эндотелиальным клеткам, наличие поражения легких, антитела к центромерам и РНК-полимеразе III менее связаны с поражением легких) и характер кожного поражения (пациенты с диффузным системным склерозом кожи (dcSSc) имеют более высокую частоту интерстициального заболевания).

**3.1. Патогенез ССД-ИБЛ**

Патогенез ССД-ИБЛ изучен недостаточно. Предполагают нарушение межклеточных взаимодействий между эндотелиальными клетками, лимфоцитами/моноцитами и фибробластами, что приводит к избыточной продукции внеклеточного матрикса фибробластами в условиях тканевой гипоксии и гиперреактивности сосудов. У пациентов повышаен уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина -8, фактора некроза опухоли-α и макрофагального воспалительного белка-1α в БАЛ . В-клетки также участвуют в повреждении легких, что определяется наличием у больных с ССД-ИБЛ более высоких уровней антител против топоизомеразы и фибробластов. Последние, как было показано, активируют фибробласты и индуцируют продукцию внеклеточного матрикса.

Среди факторов риска ССД особое значение имеет гормональный дисбаланс, возникающий в период менопаузы. По мере снижения продукции 17-эстрадиола (Е2), в спектре эстрогенов преобладающей формой становится эстрон (E1). E1 продуцируется из андростендиона, секретируемого в строме яичников и надпочечников.Mодификация в E1 происходит в основном в жировой ткани, а также в мышцах, печени, костях, костном мозге, корнях волос. Е1 усиливает функциональную активность фибробластов и эндотелия, что приводит к коллагенообразованию и усилению процессов свертывания крови.

При ССД –ИБЛ альвеолярные макрофаги выделяют избыточное количество ИЛ-8, обладающего хемотаксическими эффектами в отношении иммунновоспалительных клеток и фибробластов. Фибропролиферативные реакции в легких при ИБЛ-ССД во многом напоминают идиопатическую форму интерстициальных пневмоний, например идиопатический легочный фиброз, и затрагивают различные звенья реакций, связанных с нарушением фибробластов, в том числе опосредованные тромбином и компонентами сосудистой стенки (протеинкиназами В и С, гладкомышечными клетками /ГМК/, металлопротеиназами, фактором Виллебранда) . Важную роль в прогрессировании ИБЛ-ССД играет трансформирующий фактор роста β (TGF-β), под влиянием которого, как показали исследования на культуре легочных фибробластов, полученных от больных склеродермией, повышается продукция фибробластами проколлагена 1 типа и коллагена alpha2-типа (рис. 5).



Рис. 7. Механизмы легочного фиброза при ССД.

При ССД в ткани легких (преимущественно в нижних отделах) выявляется выраженный фиброз с участками фибропластической трансформации с аденоматозными изменениями эпителия. У 70–80% больных ИБЛ-ССД также отмечаются повышение содержания в сыворотке белков сурфактанта А и D, а также усиление экспрессии муцинподобного антигена на пневмоцитах II порядка, что указывает на выраженное повреждение эпителия дыхательных путей при ИБЛ-ССД и риск дисрегенерации эпителия .

**3.2. Клиническая и инструментальная диагностика ССД-ИБЛ**

Легочные проявления относятся к частым проявлениями ССД, уступая по частоте лишь поражениям кожи и пищевода. Наряду с нефропатией, считающейся потенциально летальным состоянием, нарастающий легочный фиброз, приводящий к тяжелому падению легочных функций, определяет прогноз больных. Тяжелые последствия поражения легких при ССД обусловлены еще и высоким риском опухолевой трансформации при этом заболевании.

Основу принятой в настоящее время классификации ССД составляют распространенность поражения кожи и ассоциированные типы висцеральной патологии (см. ниже). Обычно в течение первого года заболевания возможно определить тип поражения. ***Диффузное поражение*** кожи сопровождается прогрессирующим течением с ранним и выраженным поражением внутренних органов и конституциональными проявлениями (обычно в течение первых 5 лет болезни). Для ***лимитированной формы ССД***, напротив, характерна медленная прогрессия с поздним развитием висцеральных поражений. В некоторых случаях при очевидных признаках специфических для ССД поражений уплотнение кожи отсутствует (так называемая ***склеродермия без склеродермии)***. Клиническая форма и стадия ССД во многом определяют характер и объем лечения.

Исходя из патогенеза болезни, основными мишенями терапевтического воздействия служат сосудистый эндотелий (вазоактивная терапия), иммунная система (иммуносупрессия) и фибробласты (антифиброзная терапия).

По степени распространения выделяют две клинические формы ССД

* лимитированная (поражаются лицо и кисти);
* диффузная (поражается туловище с прогрессирующим течением заболевания).

В склеродермической группе болезней выделяют:

1. ССД:

* диффузная;
* лимитированная;
* перекрестная (*overlap*): ССД + дерматомиозит, ССД + ревматоидный артрит и др.;
* висцеральная;
* ювенильная.

2. Ограниченная склеродермия:

* очаговая (бляшечная и генерализованная);
* линейная (типа «удар саблей», гемиформа).

3. Диффузный эозинофильный фасциит.

4. Склеродема Бушке.

5. Мультифокальный фиброз (локализованный системный склероз).

6. Индуцированная склеродермия:

* химическая (кремниевая пыль, хлорвинил, органические растворители), лекарственная (блеомицин и др.);
* вибрационная (ассоциированная с вибрационной болезнью);
* иммунологическая («адъювантная болезнь», хроническая реакция отторжения трансплантата);
* паранеопластическая, или опухольассоциированная.

7. Псевдосклеродермия:

* метаболическая;
* наследственная (порфирия, фенилкетонурия, прогерия, амилоидоз, синдромы Вернера и Ротмунда, склеромикседема и др.).

По результатам клинических и патологоанатомических исследований ССД до 90% пациентов имеют интерстициальные поражения легких на компьютерной томографии и у 40-75% обнаруживаются изменения в функциональных дыхательных тестах.

Клинические проявления ИБЛ-ССД характериуются: :

* одышка, возникающая поначалу при нагрузке, а затем в покое.
* плохо купируемый обычными бронхолитиками кашель с отделением большого количества слизисто-гнойной мокроты.
* признаками рецидивирующей бронхолегочной инфекцией.

Признаки легочной гипертензии при ССД-ИБЛ

* смещение границ сердца вправо,
* акцент 2 тона на легочной артерии;
* высокие титры антицентромерных и антиядерных антител.

Симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол» у таких больных формируются редко. Аускультативные феномены разнообразны и представлены хрипами, крепитацией, шумом трения плевры. Развитие поражения легких по типу ИБЛ-ССД чаще наблюдается у больных, многие годы страдавших кожной формой ССД, но в ряде случаев может предшествовать синдрому Рейно или поражениям на коже . По данным различных авторов, изменения в легких в виде различных вариантов ИБЛ-ССД регистрируются с частотой от 20 до 75%, а снижение Dlco (диффузионной способности легких по поглощению окиси углерода) – у подавляющего большинства больных. При аутопсии фиброзные изменения в легких в той или иной степени присутствуют у всех больных ССД.

Предикторами тяжелого рестриктивного заболевания легких, определяемого по форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤50% от должного, являются афроамериканская этническая принадлежность, мужской пол, снижение ФЖЕЛ и диффузионной способности легких (DLCO), молодой возраст.

КТВР позволяет выявить у больных ССД – ИБЛ разнообразные изменения, включающие кроме фиброзных и феномены в виде «матового стекла», свидетельствующие об интерстициальном воспалении и альвеолярном повреждении, а также симптомы утолщения плевры, увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Частоту легочного фиброза трудно определить, она варьируется от 55 до 84% , и ограничена в среднем 13% вовлеченной паренхимы.

КТВР изменения при ИБЛ-ССД характеризуются двусторонними симметричными затемнениями. При быстропрогрессирующем варианте течения болезни множественные сетчатые и очаговые плотные инфильтраты распространяются и на верхушки легких, сопровождаются кистозно-фиброзной трансформацией с образованием структур «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов . Особенностью ИБЛ-ССД является также быстрое развитие ЛГ, первые признаки которой появляются даже при незначительных изменениях интерстиция легких.

КТ-картина, наблюдаемая у пациентов с ССД, обычно представляет собой неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП) с большей долей затемнения по типу матового стекла и меньшей степенью ретикулярными изменениями (рис. 6). Однако также можно наблюдать картину обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Сотовое легкое можно увидеть у трети пациентов и чаще встречается у пациентов с лимитированным системным склерозом кожи (lcSSc). Паттерн, наблюдаемый на КТ, позволяет предсказать основную гистопатологию, при этом в основе ретикуляции лежит фиброз, а консолидации - воспаление. Обратимость изменений на КТ встречается редко. Вместо этого прогрессирование заболевания, по-видимому, представляет собой замену матового стекла на сотообразные/тракционные бронхоэктазы и/или бронхоэктазы с течением времени. У двух третей пациентов матовое стекло прогрессирует в фиброз, независимо от терапии.



Рис. 8. Компьютерная томография у пациента с системным склерозом показывает преобладание базилярной ретикуляции и затемнения по типу матового стекла с отсутствием сотового легкого, что характерно для неспецифической интерстициальной пневмонии. У пациента также имеется жидкость в пищеводе, в связи с дисфункцией пищевода, связанной со склеродермией

**Функциональные легочные тесты.** Показатель ФЖЕЛ снижается у 40-75% пациентов, при этом критическое снижение ФЖЕЛ наблюдается у 15%. DLCO снижается почти у всех пациентов с изменениями других показателей функциональных легочных тестов и коррелирует со степенью поражения легких по данным КТ. Уровни DLCO (с поправкой на гемоглобин) ниже у пациентов с обычной интерстициальной пневмонией и, хотя ФЖЕЛ и DLCO идентифицируются как неблагоприятные прогностические маркеры, снижение DLCO является единственным наиболее значимым маркером неблагоприятного исхода.

При ИБЛ-ССД отмечается рестриктивный тип дыхательной недостаточности с потерей эластичности легких вследствие снижения растяжимости мышц и нарушения костно-мышечного остова грудной клетки. Наиболее чувствительным диагностическим тестом при ИБЛ-ССД является определение Dlco, указывающей на нарушение функций аэрогематического барьера даже при отсутствии тяжелых изменений на КТВР изображениях. Падение Dlco наблюдается также и при охлаждении, что подтверждает идентичную кожному феномену Рейно микроангиопатию в легких.

В БАЛ здоровых, никогда не курящих людей преобладают макрофаги (80-90%) с более низким процентным содержанием лимфоцитов (5-15%) и нейтрофилов (≤3%). Аномальный клеточный профиль БАЛ (определяемый как количество нейтрофилов ≥3% или количество эозинофилов ≥2%) присутствует у 38-72% пациентов с ССД с признаками поражения паренхимы на КТ, но у 50% пациентов без признаков изменений на КТ также будет аномальное количество клеток в БАЛ. Ранние исследования показали, что у пациентов с аномальным БАЛ, которые не получали иммуномодулирующей терапии, наблюдалось прогрессивное снижение ФЖЕЛ и DLCO по сравнению с пациентами с нормальным БАЛ. Однако последующие исследования показали, что предшествующая связь между клеточным профилем БАЛ и прогрессированием заболевания могла быть эпифеноменом; эти данные не являются прогностически значимыми, когда доступны функциональные легочные тесты и КТ. Ошибка выборки может играть важную роль в объяснении некоторых из этих несоответствий. Текущее использование клеточного анализа БАЛ для заболевания легких ССД ограничивается исключением инфекции и в исследовательских целях.

В биопсии легкого в большинстве случаев наблюдается смешанная картина фиброза и воспаления. После того, как Katzenstein и Fiorelli описали особенности НСИП в 1994 г., повторное обследование пациентов с ССД-ИБЛ выявило значительное число пациентов со схожими изменениями.

Морфологические изменения в легких при ИБЛ-ССД представлены различными типами хронических интерстициальных пневмоний. По данным госпиталя Бромптон, у 78% больных ССД обнаруживаются изменения, напоминающие неспецифическую интерстициальную пневмонию . У этих больных в жидкости БАЛ наблюдался значительный подъем лимфоцитов, хотя по мере прогрессирования болезни и нарастания склероза увеличивалось также содержание эозинофилов. Появление эозинофилов в БАЛ при ССД считается прогностически неблагоприятным, так как совпадает со стадией выраженного фиброза. Легочная ткань больных ИБЛ-ССД при обычной интерстициальной пневмонии быстро замещается «сотовыми» структурами, тяжистыми или ограниченными, содержащими полости, выстланные трансформированным эпителием. Кисты, образующиеся в легких при ССД, могут быть связаны с бронхами. У 8% больных при ССД-ИБЛ наблюдаются изменения в малых дыхательных путях в виде бронхиолита, а также саркоидоподобные гранулемы.

Повышение давления в легочной артерии наблюдается у большинства больных ССД, степень ЛГ коррелирует с тяжестью легочного фиброза . До настоящего времени отсутствует единое представление о механизмах ЛГ при ССД. Морфологические изменения легочных сосудов при ССД проявляются образованием сплетений с гипертрофией ГМК, концентрической пролиферацией интимы при незначительном утолщении адвентиция. Некротизирующие изменения сосудов при ССД, как правило, отсутствуют. В ряде наблюдений при ССД обнаруживали элементы капиллярного гемангиоматоза и веноокклюзионной болезни. В крови больных ССД с тяжелой ЛГ обнаруживается высокая иммунологическая активность, включая появление антител к топоизомеразам или антинуклеарного фактора.

В экспериментальных и отдельных клинических исследованиях продемонстрировано, что дисфункция эндотелия при ИБЛ-ССД возникает в ответ на действие повреждающих факторов: гипоксии, свободных радикалов кислорода, эндотоксинов, провоспалительных цитокинов, факторов роста, иммунных комплексов и др. Нарушение функции эндотелия приводит к локальному высвобождению широкого спектра медиаторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, процессы гемостаза, адгезии и миграции клеток воспаления, пролиферации фибробластов, эндотелиальных клеток и ГМК. В целом индуцируемые дисфункцией эндотелия воспалительно-склеротические процессы в интерстиции легкого приводят к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения , неоангиогенезу и как следствие к прогрессированию ИБЛ с развитием ЛГ.

Имеется взаимосвязь уровня в крови больных ССД маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1 /ET-1/, VEGF, экспрессии VEGF в ткани легкого) с выраженностью паттернов и морфологических признаков тяжести легочного фиброза, выявленных при КТВР (рис. 9).



**Рис. 9.** Дисфункция эндотелия – универсальный механизм прогрессирования интерстициальных болезней легких.

PDGF – фактор роста тромбоцитов; bFGF – фактор роста фибробластов основной; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; PAI-1 – ингибитора активатора плазминогена типа 1; vWF – фактор Виллебранда; TxA2 – тромбоксан А2.

У больных с выраженным фиброзом (более 50% площади легкого по данным МСКТ) регистрируется снижение уровня VEGF в сыворотке крови, его экспрессии в эндотелии новообразованных сосудов легких с одновременным повышением в плазме крови уровня факторов свертывания и ЕТ-1 указывает на истощение компенсаторных возможностей неоангиогенеза в легких и высокую вероятность развития тяжелой ЛГ с формированием хронического легочного сердца. Прогрессирование фиброза в легких обусловлено также нарушениями процессов апоптоза. Считают, что *основной механизм регуляции апоптоза* с помощью белков семейства Bcl-2 заключается в контроле высвобождения цитохрома *С* из митохондрий за счет изменения проницаемости мембраны. Нарушение апоптоза приводит к персистированию фенотипа фибробластов в легких с повышенным биосинтезом коллагена и других компонентов соединительной ткани (рис. 8).



**Рис. 10.** Биологические эффекты VEGF.

IGF – инсулиноподобный фактор роста.

Плевральный синдром при ССД наблюдается у 20–30% больных . Часто выявляется утолщение плевры, в том числе и без выпота, адгезивный плеврит обнаруживается в 80% случаев. Дифференциальный диагноз при наличии плеврального выпота вне зависимости от этиологии прежде всего требует исключения острых состояний. Так, левосторонние сухие [плеврит](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol56.html)ы следует дифференцировать с приступами стенокардии и инфарктом миокарда. Окончательный диагноз устанавливают на основании данных ЭКГ и определения лабораторных маркеров инфаркта миокарда. Сухой диафрагмальный [плеврит](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol56.html) следует отличать от острых заболеваний органов брюшной полости (острый аппендицит, поддиафрагмальный абсцесс, острый холецистит и др.). Отсутствие выраженной температурной реакции, связь боли с актом дыхания, незначительные изменения гемограммы и отсутствие симптомов раздражения брюшины свидетельствуют в пользу сухого [плеврит](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol56.html)а. [Плеврит](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol56.html)ическую боль необходимо дифференцировать от боли при переломе ребра, хондрите ребра, компрессии межреберного нерва, опоясывающем лишае, остром бронхите и различной патологии сердечно-сосудистой системы и пищевода. В пользу [плеврит](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol56.html)а будет свидетельствовать характерная рентгенологическая картина. Патология ребер также может быть выявлена при лучевой диагностике. ЭКГ, входящая в диагностический минимум первичных обследований, позволяет своевременно диагностировать инфаркт миокарда. Подозрение на патологию со стороны пищевода требует эзофагоскопии. Несвоевременно и неадекватно леченый [плеврит](http://www.medmoon.ru/bolezni/bol56.html) приводит к образованию спаек (вплоть до облитерации плевральной полости), кальцинозу плевры, ограничению подвижности легкого, дыхательной недостаточности по рестриктивному типу.

Аспирационная пневмония

Гастроэзофагеальный рефлюкс относится к частым последствиям дисфункции пищевода у больных ССД. Заброс желудочного содержимого в дыхательные пути усугубляет повреждение и способствует персистированию бронхолегочной инфекции. Иммунносупрессия и нарушения моторики пищевода у больных ССД способствуют росту анаэробной или грибковой флоры. Течение бронхолегочных инфекций у больных ССД отличается упорством, частыми рецидивами, нередко сопровождается деструктивными изменениями в виде образования абсцессов, в связи с чем у больных ССД всегда присутствует угроза пневмониегенных септических осложнений

В условиях аспирации при ССД велика вероятность развития пневмонии. В генезе АП имеют значение такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae* (особенно тип b), *Eikenella corrodens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa*. Аэробные микроорганизмы выделяют особенно часто при нозокомиальных АП, кроме того, их доля очень высока у больных с тяжелой АП, требующей госпитализации в отделения интенсивной терапии. При ССД обнаруживается высокая колонизация аэробными микроорганизмами (особенно грамотрицательными) ротоглотки и параназальных синусов.

Взаимосвязь ССД с онкологическими процессами хорошо известна. Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота опухолей легкого у больных ССД значительно превышает таковую при других заболеваниях и сопоставима с частотой опухолевого поражения легких при Ходжкинской лимфоме (Rosenthal A.K., 1993; Yang Y., 2001). Генез аденокарциномы легких при ССД связан с интенсивной дисрегенерацией эпителия в участках «сотового легкого». ССД, так же как и идиопатический фиброзирующий альвеолит, занимают лидирующие позиции по риску злокачественных изменений, что позволяет относить их к предраку легкого .

**3.3. Лечение ССД-ИБЛ**

В лечении ССД-ИБЛ ранее использовались иммунодепрессанты. Однако в 2019 году спектр лечения расширился после одобрения ингибиторов тирозинкиназ (н-р, нинтеданиб).

Иммунодепрессанты, такие как микофенолата мофетил, часто используются при лечении ССД-ИБЛ. Препарат является ингибитором пролиферации Т- и В-лимфоцитов, который часто используется при лечении проявлений ревматических заболеваний. В обсервационных исследованиях было показано, что микофенолат мофетил, возможно, предотвращает ухудшение легочной функции при ССД-ИБЛ, а также хорошо переносится. В двойном слепом исследовании Scleroderma Lung Study II пациенты с ССД-ИБЛ были разделены на группу, получающую ММФ в течение 24 месяцев или циклофосфамид (CYC) в течение 12 месяцев, а затем плацебо в течение 12 месяцев. И в группе ММФ, и в группе CYC отмечалось улучшение функции легких в течение 24 месяцев, но не было различий в ФЖЕЛ между группами лечения.

Хотя общее количество нежелательных явлений было сопоставимо между группами, время до отмены исследуемого препарата или неэффективности лечения было значительно короче в группе CYC. В группе CYC было 11 летальных случаев по сравнению с 5 в группе микофенолата мофетила . Большинство пациентов в основной группе достигли и поддерживали близкую к целевой дозу, тогда как переносимая доза CYC со временем снизилась примерно до 75% целевой дозы. Хотя микофенолат мофетил не продемонстрировал статистического превосходства над CYC, его благоприятный профиль нежелательных явлений по сравнению с CYC и возможность использовать данный препарат в течение длительного времени, в отличие от CYC, делают MMF предпочтительным по сравнению с CYC в качестве варианта лечения ССД-ИБЛ.

В 2019 году в исследовании с включением 576 пациентов с ССД-ИБЛ (средний возраст 54 ± 12,2 года), у 41 из которых первичным результатом была ежегодная скорость снижения ФЖЕЛ в течение 52 недель нинтеданиб, многоцелевой Иингибитор тирозинкиназ, продемонстрировал противовоспалительный и антифиброзный эффекты. Исходно 48,4% пациентов получали микофенолат мофетил . Результаты показали, что у тех, кто получал ингибиторы тирозинкиназ, наблюдалась более низкая скорость снижения ФЖЕЛ в течение 52 недель (–52,4 мл/год) по сравнению с теми, кто получал плацебо (–93,3 мл/год). Скорость изменения ФЖЕЛ в течение 52 недель у пациентов, получавших ММФ в начале исследования, составляла – 40,2 мл и – 66,5 мл в год в группах антифиброгенных препаратов и плацебо соответственно с –63,9 мл и –119,3 мл .

Побочные эффекты были представлены прежде всего диареей у 75,7% пациентов при сравнении с 31,6% в группе плацебо. Тяжелые нежелательные явления были зарегистрированы у 18,1% и 12,5% пациентов в группах антифиброгенных препаратов и плацебо соответственно, в то время как серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 24% и 21,5% пациентов в группах получавшиз ингибитор тирозинкиназы и плацебо соответственно. У части больных диагностировалась пневмония (2,8% по сравнению с 0,3% в группе плацебо). Несмотря на частоту побочных эффектов, исследователи отметили, что нежелательные явления у части пациентов были причиной снижения дозы, но лишь в единичных случаях препарат был отменен.

**Контрольные вопросы и задания**

1. Дайте определение системной склеродермии
2. Какие органы вовлекаются в патологический процесс при системной склеродермии?
3. Риск возникновения каких изменений в легких может повышаться при системной склеродермии ?
4. Какова частота интерстициального поражения легких при системной склеродермии ?
5. Опишите потенциальные механизмы поражения легких при системной склеродермии ?
6. Принципы лечения системной склеродермии ассоциированной интерстициальным поражением легких?
7. Опишите механизмы легочной гипертензии при системной склеродермии
8. Какие группы препаратов могут использоваться в лечении идиопатического легочного фиброза и при системной склеродермии?
9. Основные диагностические методы исследования при системной слкроедермии ассоциированной с системной склеродермией?
10. В чем состоят принципы профилактики развития прогрессирующих вариантов легочного фиброза как идиопатических, так и в рамках основного заболевания ?

**ГЛАВА 4.**

**САРКОИДОЗ – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

Саркоидоз – системное заболевание, характеризующееся появлением в органах и тканях неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем. У большинства больных саркоидозом – до 90% - наблюдается поражение внутригрудных лимфатических узлов и легких. Кроме того, возможны изменения в почках, сердце, печени, селезенке и других органах. Выделяют острое и хроническое течение заболевания.

**Острое течение саркоидоза** (синдром Лефгрена) характеризуется следующими симптомами:

артралгии,

повышение температуры тела,

изменения на коже в виде узловатой эритемы, сочетающиеся с увеличением внутригрудных лимфатических узлов.

**При саркоидозе хронического течения** начало заболевания может быть стертым с относительно скудными симптомами, но по мере прогрессирования болезни возникают симптомокомплексы , обусловленные сочетанным поражением органов дыхания и внелегочными проявлениями.

Статистические сведения позволяют лишь приблизительно обозначить регионы в мире, лидирующие по числу заболевших. В среднем по разным странам частота саркоидоза достигает 81 на 100000 и прежде всего за счет афро-американцев (Torralba KD,2003). Заболевают саркоидозом главным образом в холодное время года, тогда как в теплый распространенность его в популяции уменьшается.

По данным различных авторов стертая клиническая картина возможна 30 - 70% его различных форм саркоидоза затруднено, так как в части случаев саркоидоз остается нерасшифрованным вследствие малосимптомного течения болезни и диагностируется только на поздних стадиях при генерализации гранулематозного процесса и стойком нарушении функции органов.

**4.1. Патогенез саркоидоза**

Считают, что саркоидоз, как и другие сходные с ним варианты гранулематозного воспаления, формируется преимущественно у исходно предрасположенных лиц. Обсуждается роль инфекций (туберкулез, бруцеллез, туляремия, хламидиоз, вирусный гепатит, микозы и т.д.), профессионально-обусловленных факторов (бериллиоз, пневмокониоз).

Инфекционная концепция саркоидоза, а также значение ингаляционных токсинов подтверждается увеличением частоты саркоидоза у лиц, контактирующих с различными поллютантами. Представляют также интерес гранулематозные реакции, являющиеся вторичными, например, при опухолях. При этом клинические проявления саркоидоподобной реакции могут возникать вне зависимости от стадии опухолевого поражения. Возможно сочетание саркоидного гранулематоза с аутоиммунными нарушениями; имеются описания внутригрудной лимфаденопатии и изменений в легких при ревматоидном артрите, системной красной волчанке (табл.4 ).

Таблица 5.

Заболевания, сопровождающиеся формированием гранулем, и потенциальные триггеры саркоидоза (по L.S. Newman, адаптировано из “Sarcoidosis” M. Drent , U Costabel, 2005)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Группы этиологических факторов | Заболевания |
| Инфекции | Грибы, простейшие, спирохеты, микобактерии, вирусы гепатита, ВИЧ -инфекция | Гистоплазмоз, токсоплазмоз, туберкулез, туберкулез, лепра и т.д. |
| Опухоли | Карцинома, саркома | Злокачественная срединная гранулема  Злокачественная ассоциированная гранулема |
| Металлы, неорганические и органические соединения | Металлокониозы,  Гиперчувствительный пневмонит и т.д. | Силикоз, бериллиоз, багассоз, биссиноз, болезнь фермера и т.д. |
| Иммунные заболевания | Идиопатические | Саркоидоз, болезнь Крона, первичный билиарный цирроз, гигантоклеточный артериит, гипогаммаглобулинемия и т.д. |
| Васкулиты | Идиопатические | Гранулематоз Вегенера, с-м Чердж-Стросса, лимфоматоидный гранулематоз, бронхоцентрическая гранулема, узелковый периартериит и т.д. |
| Лекарства и биодобавки | Препараты интерферона,  Иммуномодуляторы,  Местные косметологические процедуры (мезотерапия и т.д.) | Саркоидо-подобный гранулематоз |

В целом подтвердить взаимосвязь саркоидоза с микобактериальными инфекциями не удалось, хотя с клинической точки зрения она продолжает обсуждаться. Так, описано развитие диссеминированного легочного саркоидоза спустя 1 год после успешно вылеченного милиарного туберкулеза легких. Grosser M. и соавт. (2005) продемонстрировали, что ДНК Mycobacteria tuberculosis, обнаруживаясь при хроническом саркоидозе, никогда не встречается у пациентов с острой формой заболевания. В связи с этим, до конца не утратили интереса представления о взаимоотношениях микобактериальной инфекции и саркоидоза, описываемые как «удар с последующим бегством» (“hit and run”). Согласно этой концепции, Mycobacteria tuberculosis, индуцировав своеобразную, свойственную саркоидозу, форму гранулематозного воспаления, в дальнейшем из организма исчезает, и заболевание прогрессирует в отсутствие инфекционного агента . В качестве аргумента в пользу возможного инфекционного происхождения саркоидоза рассматривают случаи “передачи” саркоидоза при пересадке сердца и костного мозга. Среди возможных кандидатов на роль «возбудителя» саркоидоза называют также вирус герпеса типа 8 и вирус простого герпеса, хотя роль их явно не доказана; тем более мало убедительными представляются попытки лечения этих больных противовирусными препаратами.

Развитие саркоидоподобной реакции как и других внепеченочных проявлений при вирусном гепатите определяется общими закономерностями активации иммунокомпетентных клеток под воздействием вируса. Хроническая HCV инфекция связана с выработкой различных аутоантител, определяющих поражение органов. Факторами риска развития саркоидоза как внепеченочного проявления являются женский пол, употребление алкоголя, лекарств, косметологические процедуры (введение гелей, мезотерапия и т.д.), ревматические заболевания. Вирус усиливает активность Т-клеток через продукцию воспалительных цитокинов, лимфокинов, гамма-интерферона. Следует отметить, что развитие системных проявлений не всегда совпадает с выраженной активностью печеночного процесса.

Саркоидоподобные реакции с поражением легких возможны как проявление пневмотоксичных реакций. Истинная частота лекарственно-индуцированного саркоидного гранулематоза не установлена. Увеличение лимфатичеких узлов и диссеминация в легких возможны при приеме противоопухолевых средств, назначаемых при раке молочной железы, опухолях предстательной железы, при употреблении гормональных контрацептивов, посттрансплантационной терапии.

Риск побочных эффектов лекарственного воздействия увеличивается для носителей гена быстрого ацетилирования в системе HLА, что объясняется более быстрым накоплением в крови токсических субстанций лекарственного происхождения. Особое значение в развитии лекарственного саркоидоза имеет полиморфизм генов ангиотензин-конвертирующего фермента и фактора некроза опухолей, изменение активности белков теплового шока.

Внутригрудная лимфаденопатия и инфильтрация в легких может быть осложнением ВИЧ-инфекции. Течение ВИЧ-инфекции, сопровождающейся саркоидозом, отличается длительным повышением CD4+, тогда как без саркоидоза выявляется высокий уровень CD8+. Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции может быть также потенциально опасной также по причине риска гранулематозных реакций, индуцированных лекарствами.

Среди других наиболее реальных причин саркоидоза обсуждается также значение Propionibacterium acnes, Streptococcus species, Borrelia burgdorferi, Nocardia species. Доказательством являются сообщения об обнаружении генетического материала бактерий в клетках, входящих в состав саркоидных гранулем. Вместе с тем, исследования касаются лишь небольших групп больных, эксперименальные данные также мало убедительны, тем более, у больных саркоидозом может выявляться одновременно несколько возбудителей .

Генетические факторы имеют несомненное значение в развитии cаркоидоза, в пользу чего свидетельствуют семейные случаи саркоидоза и результаты типирования HLA системы. У больных саркоидозом выявляется HLA-A1, -B8, -DR5 и –DR17 локусами. С учетом свойственного саркоидозу повышения сывороточной активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) обсуждают роль отдельных вариантов его кодирующего гена. Установлено, что генотип I/D АПФ ассоциирован не только с риском заболевания, но и с прогрессирующим течением саркоидоза, что подтверждено при популяционных исследованиях в различных странах. Клиническое значение идентификации генов, предрасполагающих к саркоидозу, связывают с возможным в последующем выявлением их прогностической роли (табл.3). Изучению этой проблемы посвящен ряд продолжающихся в настоящее время популяционных исследований.

Таблица 6 . Гены – вероятные детерминанты саркоидоза

|  |  |
| --- | --- |
| Ген | Комментарий |
| Система HLA, полиформизм генов, кодирующих фактор некроза опухолей | Обоснование роли отдельных аллелей различна; некоторые из них являются прогностическими детерминантами |
| I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и  С/T полиморфизм гена ангиотензиновых рецепторов типа 1 | Носительство С-аллеля ассоциировано с наибольшими величинами сывороточной активности АПФ; вероятно, может определять характер течения заболевания |
| Ген интерферона-альфа | Замена аллеля G аллелем T в локусе 551 повышает риск развития саркоидоза в 3,27 раза (p=0,004). |
| Ген бутирофиллин-подобного белка типа 2 (семейство иммуноглобулинов) | У больных саркоидозом выявлена специфическая мутация (замена аллеля G аллелем А), практически не встречающаяся у здоровых; клиническое значение не установлено. |

Таким образом, этиология саркоидоза остается не расшифрованной. Гранулематозная саркоидная реакция может быть также индуцирована различными факторами - бактериями, вирусами, лекарствами, Наследственная предрасположенность к заболеванию саркоидозом находит подтверждение в результатах генетических исследований. Полиморфизм гена АПФ, фактора некроза опухолей выявляется у различных групп больных саркоидозом, причем имеются сообщения генотипа с вариантом течения болезни.

Саркоидная гранулема представлена различными субпопуляциями активированных (альвеолярных) макрофагов, многоядерных гигантских клеток, лимфоцитов. Центральная часть гранулемы выполнена в основном макрофагами, по периферии расположены эпителиоидные клетки, гигантские многоядерные клетки. Клетки, входящие в состав гранулем в легких, выделяют множество цитокинов, особенности синтеза которых определяют темпы прогрессирования заболевания и степень ремоделирования легочной ткани.

Ключевую роль в развитии саркоидоза принаделжит альвеолярным макрофагам. Вне зависимости от типа триггера воспалительной реакции активация альвеолярных макрофагов приводит к накоплению в очаге повреждения факторов повреждения и роста. Активированные клетки включаются в закономерности межклеточных взаимодействий в легких и пораженных органах, в результате чего происходит образование саркоидной гранулемы и развитие реакций воспаления и фиброза. Следует отметить, что формирование гранулемы неразрывно связано с местными воспалительными и фибропролифериативными реакциями. Активность иммуннокомпетентных клеток на территории воспаления при саркоидозе определяет прогноз заболевания. Так, у больных с прогрессированием саркоидоза выявляется повышенное содержание медиаторов повреждения – фактора некроза опухолей альфа (ФНОα) и ангиотензинпревращающего фермента, источником которого являются клетки, входящие в состав саркоидных огранулем (таблица 4).

В качестве ключевых медиаторов, регулирующих образование саркоидной гранулемы, называют интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-альфа (ФНОα), интерферон-гамма, интерлейкины 1, 6 и 8, протеин хемотаксиса макрофагов-1, протеин макрофагального воспаления-1 и т.д.

Таблица 7. Иммуннологические признаки саркоидоза

|  |  |
| --- | --- |
| Т-клетки | * Инфильтрация лимфоцитами с преобладанием Т-хелперов * Увеличение CD4:CD8 * Моноклональная активация Т-клеток, экспрессия рецепторов группы ФНО, нарушение механизмов апопотоза и персистирование клеток в составе гранулем. * Усиление продукции лимфокинов типов СХС 3, СХС 6, СХСR6 |
| Макрофаги | * Продукция активированными макрофагами адгезивных молекул (CD 49a, CD 54, CD 102), стимулирующих молекул (CD 80, CD86, CD 40, CD72) * Антиген-презентирующая способность макрофагов * Продукция макрофагами цитокинов (ИЛ-1,6,15, ФНОα, колониестимулирующего фактора), хемокинов (CCL5, CCL20, CCL9, CXCL10, 19), профиброгенных факторов (трансформирующий фактор роста β (ТФР β), тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и т.д.) |

Некоторые медиаторы и в особенности ФНОα привлекает особое внимание из-за многообразия эффектов на различных этапах воспалительной реакции. ФНОα усиливает миграцию и адгезию гранулоцитов и моноцитов, увеличивает количество свободных радикалов кислорода и цитолитических факторов, запускает цитокиновый каскад и регулирует апоптоз. Избыточная продукция ФНОα в сочетании с интерфероном y приводит к перисистированию воспалительных клеток в легких и пораженных органах при хроническом саркоидозе.

Избыточная экспрессия ИЛ-12 активированными макрофагами усиливает пролиферацию и активацию Т-хелперов и макрофагов и опосредует одновременно продукцию провоспалительных медиаторов интерферона γ и ФНОα, дополнительно активируя Т-клетки. Кроме того, в процессе взаимодействия макрофагов с другими клетками повышается продукция профиброгенных медиаторов таких как фибронектин, TGF-β, что определяет интенсивность фибропролиферации в гранулеме. Можно предположить, что морфофункциональные особенности клеток в составе гранулемы, различающиеся по синтезу ИЛ-12, определяют гистологическую гетерогенность гранулем и эволюцию гранулематозной реакции на различных стадиях болезни.

Тогда как ИЛ -12 стимулирует в основном образование интерферона-γ, то ИЛ-23 участвует в регулировании ТФР-β и в целом образование медиаторов пролиферации Т-хелперами (Hunter C.A.,, 2005). Показано, что ИЛ-23 и в сочетании с активностью Th17 с усиливает дифференцировку и пролиферацию фибробластов за счет синтеза эндотелием адгезивных молекул и ИЛ-1 и стимулирует образованием эндотелиальными клетками профиброгенных факторов. Таким образом, влияние на синтез ИЛ-12 и Ил-23 не только моделирует клеточную активность, но и может препятствовать необратимым фиброзным изменениям в исходе гранулематозного воспаления.

**4.2. Клинические проявления и инструментальная диагностика саркоидоза легких**

Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов – одно из наиболее типичных проявлений саркоидоза. Способное длительное время оставаться практически бессимптомным, впоследствии оно может приводить к выраженной дыхательной недостаточности вследствие выраженного фиброза, определяя, таким образом, прогноз заболевания. Свойственные саркоидозу так называемые общие симптомы обусловливают ошибочную диагностику туберкулеза, ревматизма и других болезней (табл.5). Отсутствие специфических клинических признаков во многом объясняет, почему саркоидоз не распознают на догоспитальном этапе у трети пациентов.

Таблица 8 Ошибочные диагнозы и нерациональная терапия у больных саркоидозом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Диагнозы, сформулированные при первом обращении к врачу | Лечение | Продолжительность терапии |
| Туберкулез | Основной курс противотуберку-лезными препаратами, химиопро-филактика | 5,2 месяца |
| Пневмония | Антибиотики разных групп | От 5 дней до 3 недель |
| Ревматизм | Антибиотики. Нестероидные противо-воспалительные препараты | До 3 –х месяцев |
| Диффузные заболевания соединительной ткани | Нестероидные противовоспалительные препараты | До 3-5 месяцев |
| Мочекаменная болезнь, нефрит | Симптоматическая терапия | До 12 мес. |

У подавляющего большинства больных наблюдаются одышка и кашель, выраженность которых определяется тяжестью поражения легких и дыхательных путей. Одной из ведущих, а порою и единственных жалоб у больных саркоидозом является слабость, утомляемость. Как правило, слабость трактуется не как проявление заболевания, а закономерное следствие неправильного образа жизни, переутомления на работе и т.д. Наблюдение в течение 5 лет за 1046 больными саркоидозом показало, что слабость упоминалась в течение всего периода наблюдения более часто, чем одышка, артралгии, кашель. На слабость с одинаковой частотой жалуются как женщины, так и мужчины.

Sharma O.P. (1999) выделил несколько типов слабости при саркоидозе: утренняя, интермиттирующая и дневная. При утренней слабости больные жалуются на ощущения «разбитости», утомления с момента пробуждения. До 73% больных указывают на персистирующую слабость. Больные обычно легко встают, но при выполнении своей повседневной нагрузки быстро утомляются и не в состоянии полностью выполнять свои обязанности. Отдых и сон на некоторое время позволяют восстановить силы. Именно у этих пациентов обнаруживаются расстройства во время сна .

Дневная слабость характеризуется резким падением активности в течение дня. Клинические проявления напоминают вирусную инфекцию, некоторые больные жалуются на резкое ухудшение состояния, ощущение жара, потливость.

Механизмы слабости при саркоидозе недостаточно изучены. При сопоставлении выраженности слабости с лабораторными изменениями при саркоидозе получено не было. Более убедительно слабость у больных саркоидозом можно объяснить синдромом ночного апное и неврологическими нарушениями вследствие нейропатии малых волокон (small fibre neuropathy). Синдром обструктивного ночного апное обнаруживается в среднем у 17% больных саркоидозом, что значимо чаще, чем в группе контроля (3,3%) и в целом в популяции. Установлено, что изменения на коже и в особенности ознобленная волчанка чаще ассоциированы с апное.

Миопатический синдром при саркоидозе может подтверждаться увеличением сывороточной активности креатин-фосфокиназы, при этом биопсия икроножной мышцы нередко (почти в 50% случаев) выявляет эпителиоидноклеточные гранулемы. Вместе с тем, миопатический синдром у многих пациентов, страдающих саркоидозом, отражая активность заболевания, может быть и неспецифическим: при этом уровень креатин-фосфокиназы нередко остается нормальным. Морфологическое исследование поперечно-полосатых мышц, как правило, мало информативно – типичных признаков саркоидоза обнаружить не удается. Слабость обычно сочетается с фибромиалгиями, болями в грудной клетке, артралгиями, болями в брюшной полости, головной болью.

Согласно оценке слабости по адаптированной шкале (Fatigue Assessment Sarcoidosis на основе WHO Quality Life Instruments – WHOQL100) у больных саркоидозом в большей степени, чем в контроле снижается энергичность и ощущение удовлетворенности своим самочувствием. Лечение препаратами, модифицирующими течение болезни, в частности ингибиторами ФНО-α уменьшают выраженность слабости.

Среди других неспецифических проявлений саркоидоза особо следует назвать узловатую эритему, которая считается патогенетическим маркером заболевания. Сочетание узловатой эритемы с лимфаденопатией, лихорадкой, артралгиями описано Лефгреном. Острое течение саркоидоза чаще наблюдается у женщин молодого и среднего возраста. Хотя острый вариант саркоидоза может разрешаться самостоятельно, долговременные наблюдения показали, что у 20% заболевание рецидивирует, причем риск возобновления заболевания увеличивается с возрастом, после стрессов и вирусных инфекций.

Результаты анализа крупных популяций пациентов с узловатой эритемой свидетельствуют о том, что саркоидоз представляет одну из наиболее частых ее причин (от 20 до 60% всех случаев) (Mert A. и соавт., 2004). В связи с этим рентгенографию грудной клетки относят к числу приоритетных методов обследования больных с впервые выявленной узловатой эритемой, ее выполнение оправдано и в дальнейшем, при динамическом наблюдении за теми, у кого этиология этого кожного проявления осталась невыясненной. Туберкулез и ревматическая лихорадка, традиционно называемые среди причин узловатой эритемы, в настоящее время имеют меньшее значение. Следует подчеркнуть, что результаты морфологического исследования полученного при биопсии участка кожи, пораженного узловатой эритемой, мало информативны: обнаруживается признаки продуктивного васкулита без специфических признаков саркоидоза.

Узловатая эритема — васкулит, вовлекающий мелкие сосуды кожи и подкожно-жировой клетчатки, клинически представляющий собой болезненные плотные узлы размером от 1 см багрово-красного цвета. Морфологические проявления узловатой эритемы неспецифичны.

Больные с узловатой эритемой даже при убедительной клинике саркоидоза подлежат длительному динамическому контролю, включающему лучевые методы и онкопоиск. Возможность паранеопластического происхождения узловатой эритемы высока у больных с опухолями молочной железы, при этом саркоидная реакция может опережать первые специфичные проявления злокачественной опухоли. Хорошо известна связь узловатой эритемы с лимфогранулематозом и опухолями системы крови.

Механизм развития узловатой эритемы при саркоидозе до конца не установлен, однако можно предполагать, что ее формирование при этом заболевании в определенной степени генетически детерминировано. Изучение вариантов гена Р-селектина в зависимости от А561С полиморфизма выявило, что при саркоидозе, в отличие от пациентов с узловатой эритемой, обусловленной другими заболеваниями, и контрольной группы здоровых лиц, практически не встречается носительство аллеля С. (Amoli M.M. и соавт, 2004)

При саркоидозе возможны и различные варианты специфического саркоидного поражения кожи: в этих случаях при морфологическом исследовании участков кожи почти всегда обнаруживают характерные эпителиодно-клеточные гранулемы без признаков казеозного некроза. Специфическое саркоидное поражение кожи, как правило, всегда сочетается с вовлечением внутренних органов, а также с лимфаденопатией (внутригрудной и/или периферической), паротитом и увеитом. Некоторые формы саркоидного поражения кожи хорошо отвечают на терапию кортикостероидами. Следует иметь в виду, что специфическое саркоидное поражение кожи всегда отражает хронизацию заболевания.

В результате долговременного наблюдения за больными саркоидозом (n=165) были выделены периоды обострения и ремиссии заболевания. Соответственно в сравнении изучали две группы пациентов: 1-я группа (93 больных) – вне обострения, или ремиссия (низкая или умеренная активность); 2-я группа (72 больных) – обострение (высокая активность). Ремиссия устанавливалась при отсутствии рецидивов и новых внелегочных локализаций саркоидоза в течение 6 последующих месяцев наблюдения. В группу с обострением были включены больные с прогрессированием изменений в легких и внелегочных проявлений (табл.6).

При обострении заболевания существенно чаще по сравнению с ремиссией наблюдались кашель - 30(51,7%) против 21 (22,5%) (р<0,05). Одышка различной степени выраженности отмечена при обострении (100%). Лихорадка, боли в груди чаще наблюдались при обострении -62 (100%) в отличие от периода ремиссии 27 (29,0 %), (р <0,05 при сравнении показателей).

Таким образом, у всех больных саркоидозом в период обострения заболевания респираторные симптомы усиливались, тогда как в стадию ремиссии интенсивность одышки и кашля снижались, а у некоторых больных исчезали совсем. Лихорадка и боли в грудной клетке наблюдались при обострении с более высокой частотой, но в период ремиссии как правило, отсутствовали.

Эволюция поражения легких при саркоидозе подразумевает развитие вторичной легочной гипертензии, отмеченной у 73,8% больных с терминальной дыхательной недостаточностью, обусловленной этим заболеванием, находящихся в листе ожидания трансплантации легких. Выраженная легочная гипертензия была ассоциирована с большей потребностью в кислородотерапии (Shorr A.F. и соавт., 2005).

Методы медицинской визуализации включают в себя традиционные рентгенологические исследования, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, радионуклидные методы, ультразвуковое исследование, в том числе эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов.

КТВР в настоящее время является наиболее точным и высокоспецифичным методом диагностики внутригрудного саркоидоза. Современные методические приёмы и программы КТ исследования в большинстве случаев позволяют установить диагноз саркоидоза без применения различных вариантов биопсии лёгких и не только выявить очаговую диссеминацию в легких, но и установить типичную для саркоидоза перилимфатическую локализацию очагов, что является важным критерием в дифференциальной диагностике с другими диссеминированными процессами, такими как туберкулез, бронхиолит. У больных саркоидозом большое значение КТВР исследование приобретает в диагностике необратимых изменений легочной паренхимы - мелких бронхоэктазов и бронхиолоэктазов, уплотнения и деформации междольковых перегородок, эмфиземы, «сотового легкого» - при которых эффект терапии незначителен или вовсе отсутствует.

Несмотря на различия между обратимыми и необратимыми изменениями у больных саркоидозом, возможности КТВР в оценке активности патологического процесса изучены еще недостаточно. Признаками активности саркоидоза при КТВР могут являться очаговые изменения, симптомы консолидации и лимфаденопатия. Эти изменения коррелируют с показателями клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа, повышением уровня сывороточного АПФ и результатами радионуклидных методов исследования, например сцинтиграфии. Внедрение в клиническую практику КТВР во многом изменило представления стадиях течения саркоидоза. Поражение легких, начинающееся, как правило, с вовлечения внутригрудных лимфатических узлов, в дальнейшем характеризуется прогрессирующим вовлечением легочного интерстиция. Возможен саркоидный альвеолит, по-видимому, иногда предшествующий внутригрудной лимфаденопатии, редко захватывающий значительную плотность легочной ткани и, в ряде случаев, практически не проявляющийся клинически – зоны крепитации органичены или отсутствуют. С течением времени при длительном существовании саркоидоза вовлеченные лимфатические узлы могут кальцифицироваться. Возможно поражение плевры, утолщение которой обнаруживают при компьютерной томографии, наблюдающееся у 41% больных саркоидозом, чаще на поздних стадиях и при наличии рестриктивной дыхательной недостаточности. Плевральный выпот отмечается редко и всегда незначителен (Szwarcberg J.B. и соавт., 2005). Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов, может спонтанно стабилизироваться или регрессировать (особенно на I – II стадиях болезни). В пользу прогрессирования легочного процесса свидетельствует появление признаков вовлечения других органов-мишеней (периферических лимфатических узлов, печени, сердца, почек).

У большинства больных саркоидозом регистрируется повышение показателей иммунного воспаления, что выражается в увеличении IgG, СОЭ, в ряде случаев обнаруживается увеличение содержания С-реактивного белка.

Специфичным для саркоидоза в период активности болезни является нарушение обмена кальция. Ранее предполагалось, что чаще гиперкальциемия чаще выявляется у заболевших афроамериканцев. Впоследствии стало очевидно, что при саркоидозе гиперкальцемия отмечается вне зависимости от этнической принадлежности и может носить транзиторный характер. Гиперкальциемия свойственна хроническим вариантам саркоидоза, при сочетанном поражении почек и легких, развитии гранулематозного нефрита. По нашим данным, гиперкальциемия в целом выявляется по 15-20% больных. Причем гиперкальциемия чаще выявляется в весенне-летнее время. По наблюдениям Hendrix и соавт., соблюдение мер по ограничению инсоляции в течение 8 недель у больного саркоидозом позволило снизить уровень сывороточного кальция до нормы.

Избыточная экскреция кальция приводит к кальциевому поражению почек и избыточному выведению кальции из костей. При этом у некоторых больных возможно появление очаговых деструктивных изменений в костях. Кроме того, при саркоидозе увеличивается резорбция костей и развивается гиперкальциемия из-за избыточной активности остеоклатов. Назначение кортикостероидов в в дозе 20-40 мг в сутки позволяет в течение двух недель достичь допустимой нормы по кальциевому обмену при активном саркоидозе. Стойкое повышение сывороточного кальция, не отвечающее на кортикостероидную терапию, позволяет предполагать другие причины нарушений кальциевого обмена, в том числе гиперпаратиоридизм, лимфомы, опухоли. Кальциемия, а также мочекаменная болезнь, почечная недостаточность могут развиваться у больных саркоидозом с нормальным уровнем кальция в крови.

**Внелегочные поражения при саркоидозе. Поражение сердца.** Саркоидоз сердца встречается практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин преимущественно в возрасте 30–40 лет. Заболевание может развиться в молодом и пожилом возрасте. Проявления поражения сердца при саркоидозе вариабельно – от эпизодических болей ангинального характера до тяжелых нарушений ритма.

Кардиальные нарушения при саркоидозе подобны другим вариантам инфильтративных кардиомиопатий – при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермии, амилоидозе и т.п.). В целом нарушения ритма сердца наблюдаются у 50% больных, страдающих саркоидозом. Особенно часто (до 23–33%) встречаются желудочковая экстрасистолия и тахикардия, появление которых нередко свидетельствует о наличии обширного поражения миокарда. Опасным кардиальным осложнением при саркоидозе является внезапная смерть или нарушения ритма и атрио-вентрикулярной проводимости в результате поражения проводящей системы сердца. По данным литературы, фатальный миокардиальный саркоидоз с внезапной смертью у японцев встречается чаще, чем у представителей других рас.

Возникновение наджелудочковых аритмий при саркоидозе не всегда является следствием специфического поражения миокарда, так как морфологические изменения в предсердиях обнаруживают лишь у небольшой части больных. Возможной причиной таких аритмий считают дисфункцию левого желудочка. В большинстве случаев блокада бывает постоянной и требует долговременного лечения. Перспективной методикой выявления поражения сердца при саркоидозе считается однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с изотопом технеция 99. Выявляются специфические неишемические изменения перфузии изотопа в миокарде, обратное развитие которых возможно в ответ на назначение кортикостероидной терапии. По нашим данным, у всех больных с доказанным при перфузионной томосцинтиграфии инфильтративным поражением сердца регистрируются кардиалгии (10 больных) и нарушения ритма - блокада ножек пучка Гиса (10 больных), наджелудочковая экстрасистолия (4 больных), желудочковая тахиаритмия регистрировалась реже (1 больной).

**Поражение почек.** Поражение почек при саркоидозе легких хронического течения характеризовалось прежде всего тубулоинтерстициальными изменениями, которые проявляются умеренным мочевым синдромом – протеинурией, различными канальцевыми дисфункциями (глюкозурия, нарушение ацидификации мочи), стойкой депрессией максимальной относительной плотности мочи (гипостенурией), умеренной эритроцитурией. Как правило, у подавляющего большинства больных саркоидная нефропатия сопровождается артериальной гипертензией с вариабельностью в течение суток с преобладанием высоких цифр диастолического АД в ночные часы (night-dipper). Функции почек у этих больных может быть сохранной. У части пациентов регистрируется преходящее повышение уровня креатинина (1.7 мг/дли 2.2 мг/дл), нормализующееся после достижения клинической ремиссии легочного процесса.

Почечные проявления саркоидоза также представлены гранулематозным саркоидным интерстициальным нефритом с наличием типичной для саркоидоза «штампованной» гранулемы. Реже встречается IgA- мезангиопролиферативный гломерулонефрит, клинически проявлявшийся умеренным мочевым синдромом или субнефротической протеинурией (максимально до 3 г/сут со снижением белковых фракций в сыворотке крови и почечной недостаточностью). В мире имеются лишь единичные описания АА-амилоидоза при саркоидозе легких хронического течения (Gobel U. и соавт., 2001, Labaye J. и соавт., 2003.). Среди обследованных нами больных саркоидозом почек АА-амилоидоз, верифицированный с помощью биопсии почки, диагностирован у 3 больных и клинически проявлялся нефротическим синдромом с сохранной функцией почек.

**Поражение нервной системы.**  Поражение нервной системы при саркоидозе (нейросаркоидоз) отмечается относительно редко - у 5-7% больных, однако при патоморфологическом исследовании встречается примерно в 15% случаев. В большинстве обзоров литературы по нейросаркоидозу отмечается, что нейропатия лицевого нерва представляет наиболее частое (до половины всех случаев) проявление нейросаркоидоза, реже встречаются поражения других черепных нервов (зрительного, преддверно-улиткового и языкоглоточного), а также поражения вещества головного мозга, которые могут проявляться различными очаговыми неврологическими нарушениями, эпилептическими припадками и вызваны образованием гранулем или ишемическим поражением мозга вследствие церебрального ангиита. Также возможны поражения гипофиза, мягких мозговых оболочек, спинного мозга, периферических нервов по типу мононевропатии, полиневропатии или синдрома Гийена-Барре. В одном из последних клинических наблюдений 30 больных с нейросаркоидозом невропатия черепных нервов отмечена у 80% больных, при этом невропатия лицевого нерва - только у 23% больных . На основе анализа заболеваемости в одной из частей Великобритании с населением около 3 миллионов человек частота нейросаркоидоза оценивается как 1 случай на 100 000 населения .

Диагностика саркоидоза включает сопоставление клинических и лабораторных данных , рентгеноконтрастных исследований, КТ легких с результатами морфологических исследований. Наиболее высоким по достоверности диагноза критерием саркоидоза остается обнаружение саркоидной гранулемы в пораженном органе. При подозрении на саркоидоз легких проводится трансбронхиальная или торакоскопическая биопсия. Последняя более информативна и не имеет возрастных ограничений. Подтвердить вовлечение других органов не всегда представляется возможным. Во-первых, в материале, полученном при биопсии, не всегда присутствуют гранулемы. Во–вторых, нарушение функций пораженных органов возникает не только вследствие непосредственного образования гранулем, но и может быть следствием неспецифической воспалительной реакции в органе в ответ на иммунную активность клеток, участвующих в реакциях гранулематозного воспаления.

**4.4. Принципы лечения саркоидоза**

Общепринятых рекомендаций по лечению саркоидоза до настоящего времени нет. Показание к назначению кортикостероидов – прогрессирующие внутригрудные изменения, а также внелегочные проявления саркоидоза и гиперкальциемия. Обосновано длительное (не менее 3 – 6 месяцев) назначение иммунносуппрессивных препаратов..

Известно, что кортикостероиды подавляют миграцию лимфоцитов и нейтрофилов, снижают содержание иммунных комплексов, препятствуя тем самым активации макрофагов и выработки ими протеолитических ферментов. Одним из ключевых ингибирующих влияний кортикостероидов на активированные воспалительные клетки является их взаимодействие с системой белков, регулирующих экспрессию генов под влиянием воспалительных стимулов. У больных, получавших преднизолон, реже выявлялись внелегочные поражения и офтальмопатия. Так как внелегочные проявления и, в особенности поражение почек и сердца, определяют прогноз больных, то назначение системных кортикостероидов представляется при данных вариантах необходимым .

При саркоидозе необходимо учитывать, что это заболевание потенциально опасно прогрессирующей дыхательной недостаточностью, нарушением функций сердца и почек. Наибольший эффект был получен при назначении высоких доз кортикостероидов, так называемой пульсовой терапии в дозе 1500 - 2000 мг/сут. В дальнейшем преднизолон назначается из расчета 1 мг на кг веса, но при отсутствии признаков прогрессирования заболевания прием преднизолона допустимо ограничить дозу до 8-12 мг в сутки с присоединением препаратов аминохинолинового ряда. При стабильном течении заболевания используют препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил, плаквенил) в режиме монотерапии, однако эффективность подобных схем не доказана. Оценку эффективности лечения необходимо проводить при сопоставлении клинико-рентгено-мофологических изменений за период от 3 до 6 месяцев.

Опыт применения при саркоидозе цитостатических агентов – метотрексата, азатиоприна и циклоспорина – ограничен. Объектом применения этих препаратов служат преимущественно больные генерализованным саркоидозом, резистентным к кортикостероидам.

Перспективным способом патогенетической терапии саркоидоза можно считать моноклональные антитела к ФНО-α. Появляются сообщения об эффективности назначения антиинтерлейкиновых препаратов, являющихся ингибиторами IL-12/23. Дальнейшее изучение эффективности биотерапии при различных формах саркоидоза позволит уточнить показания к его применению при данном заболевании.

Комплексная патогенетическая терапия саркоидоза предусматривает также назначение антиоксидантов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию. Применение альфа-токоферола, пентоксифиллина, препаратов альфа-липоевой кислоты благоприятно сказывается на общем состоянии больных и снижает риск прогрессирования гранулематозного воспаления.

**Контрольные вопросы и задания**

1. Дайте определение саркоидоза.
2. Какие органы вовлекаются в патологический процесс при саркоидозе ?
3. Риск возникновения каких изменений в легких может повышаться при саркоидозе ?
4. Опишите острый вариант саркоидоза?
5. Опишите потенциальные механизмы поражения легких при саркоидозе
6. Принципы лечения саркоидоза легких и поражения других органов при саркоидозе ?
7. Опишите дифференциально-диагностические признаки саркоидоза и туберкулеза
8. Какие группы препаратов могут использоваться в лечении саркоидоза ?
9. Основные диагностические методы исследования при саркоидозе?

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Интерстициальные болезни легких представляют собой гетерогенную группу заболеваний, различающихся по закономерностям реакций повреждения легких, клиническим проявлениям и прогнозу и характеризующихся поражением респираторных отделов легочного интерстиция с развитием воспаления (альвеолита) и необратимого фиброза («сотовое легкое»), проявляющиеся дыхательной недостаточностью с преобладанием рестриктивных нарушений.

Эти заболевания представляют большие трудности для диагностики, так как сходны по клинике, рентгенологическим признакам с болезнями легких микробной природы и, в особенности, с пневмониями или туберкулезом. Несвоевременно начатая терапия или длительно проводимое ошибочное лечение антибиотиками усугубляет прогноз и может становиться причиной побочных реакций, являющихся по сути ятрогенными.

Наиболее тяжелым является идиопатический легочный фиброз, характеризующийся первично высокой активностью процессов фиброзирования в легких, замещением легочной ткани фиброзно-кистозными структурами в виде «сотового легкого», нарастающей потерей легочных функций, что определяет тяжесть дыхательной недостаточности.

Лечение ИЛФ включает кроме симптоматических препаратов – антифиброгенные средства из группы тирозинкиназ. Прогноз как правило тяжелый с перспективой постоянной кислородозависимости. Продолжительность жизни у большинства больных при проведении специфической антифиброгенной терапии даже при относительно медленном прогрессировании болезни редко превышает 2 -3 года. Патогенетически в лечении заболевания обосновано примененеие антифиброгенных препаратов.

Поражение легких при системной склеродермии обнаруживается у большинства пациентов. Патогенез ССД-ИБЛ изучен недостаточно. Предполагается, что это связано с аномальными взаимодействиями между эндотелиальными клетками, лимфоцитами/моноцитами и фибробластами, что приводит к избыточной продукции внеклеточного матрикса фибробластами в условиях тканевой гипоксии и гиперреактивности сосудов. У пациентов повышается уровень провоспалительных и профиброгенных цитокинов как в сыворотке, что приводит к активации воспаления и фиброза на территории интерстиция легких.

КТ-картина, наблюдаемая у пациентов с ССД, обычно представляет собой неспецифическую интерстициальную пневмонию с большей долей затемнения по типу «матового стекла» и меньшей выраженностью ретикулярных изменений и фиброза. Фиброзное ремоделирование легких в виде формирования «сотового легкого» чаще встречается у пациентов с вовлечением кожи, гастоэзофагеальным рефлюксом. Паттерны, оцениваемые на КТ, позволяют судить о гистологической активности заболевания. Также как и при ИЛФ обратимость изменений на КТ встречается редко. Прогноз при системной склеродермии, сопровождающейся поражением интерстиция легких неблагоприятный. У двух третей пациентов регистрируется отрицательная динамика с формированием дыхательной недостаточности. Возможна трансформация в онкологический процесс. Лечение также как и при идиопатических вариантах легочного фиброза представлено сочетанием антифиброгенных препаратов и симптоматического лечения.

Саркоидоз в отличие других вариантов вариантов легочного фиброза отличается относительно благоприятными исходами со стороны органов дыхания, но сопровождается широким спектром внелегочных поражений по причине системного гранулематозного процесса и появления в органах и тканях неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем. У большинства больных саркоидозом – до 90% - наблюдается поражение внутригрудных лимфатических узлов и легких, а также с различной частотой регистрируются изменения в почках, сердце, печени, селезенке и других органах. Выделяют острое и хроническое течение заболевания. При остром дебюте возможна самостоятельная ремиссия болезни.

Важное значение в программе лечения пациентов имеет контроль факторов риска, предупреждение влияния ингаляционных токсинов, борьба с курением.

В настоящем пособии представлен обширный теоретический материал по фактора риска легочного фиброза, вариантам сосуществования различных заболеваний у одного пациента, описаны алгоритмы диагностики, приведены соответствующие диагностические критерии и шкалы. Особо осуждается борьба с курением, меры нелекарственной коррекции вредной привычки.

Контрольные вопросы и задания, вынесенные в конце каждого из разделов, заостряют внимание читателя на важнейших положениях и обеспечивают лучшее освоение и закрепление материала. Для повышения эффективности обучения и облегчения понимания материала пособие снабжено табличным и справочным материалом.

Авторы выражают надежду, что пособие « Прогрессирующий легочный фиброз» будет актуальным и полезным для широкого круга практических врачей, ординаторов и аспирантов медицинских вузов, позволит акцентировать внимание специалистов на практической и прогностической значимости заболеваний легких, а также будет способствовать формированию подходов к ведению полиморбидных пациентов с прогрессирующей патологией легких.

**Тестовые вопросы**

**Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов.**

1. Рестриктивные нарушения на спирометрии:

а) ФЖЕЛ снижена

б) ОФВ1 снижен

в) ОФВ1/ФЖЕЛ норма или повышен

г) все вышеперечисленное верно

2. «Матовое стекло» характеризует:

а) умеренное повышение плотности легочной ткани с сохранением видимости сосудов и бронхов в зоне уплотнения на высоте вдоха

б) множественные, пересекающиеся линейные структуры различного размера, толщины и формы на фоне легочной паренхимы

в) группа воздушных полостей 3-10 мм, имеют хорошо очерченные стенки и обычно формируют субплевральные слои

г) все вышеперечисленное верно

3. Идиопатический легочный фиброз характеризуется:

а) Пациенты моложе 40 лет, имеет различную рентгенологическую картину, обструктивные изменения на спирометрии

б) пациенты старше 50 лет, ограничен легкими, имеет характерную гистологическую и рентгенологическую картину

в) Диффузионная способность легких не изменена

г) Всегда имеет благоприятный прогноз

4. Ретикулярные изменения характеризуют:

а) умеренное повышение плотности легочной ткани с сохранением видимости сосудов и бронхов в зоне уплотнения на высоте вдоха

б) множественные, пересекающиеся линейные структуры различного размера, толщины и формы на фоне легочной паренхимы

в) группа воздушных полостей 3-10 мм, имеют хорошо очерченные стенки и обычно формируют субплевральные слои

г) все вышеперечисленное верно

5. «Сотовое легкое» характеризует:

а) умеренное повышение плотности легочной ткани с сохранением видимости сосудов и бронхов в зоне уплотнения на высоте вдоха

б) множественные, пересекающиеся линейные структуры различного размера, толщины и формы на фоне легочной паренхимы

в) группа воздушных полостей 3-10 мм, имеют хорошо очерченные стенки и обычно формируют субплевральные слои

г) все вышеперечисленное верно

6. Рентгенологические признаки, характерные для типичного паттерна обычной интерстициальной пневмонии:

а) Субплевральное, базальное расположение

б) ретикулярные изменения

в) «Сотовое легкое»

г) все вышеперечисленное верно

7. Предикторы риска смертности при ИЛФ:

а) снижение фЖЕЛ более чем на 10% в течение 12 мес

б) DLCO <= 20% от должного

в) постоянный непродуктивный кашель

г) матовое стекло на рентгенограмме

8. Какое утверждение неверно:

а) Большинство являются курильщиками или экс-курильщиками при ИЛФ

б) мужчины заболевают ИЛФ чаще, чем женщины

в) Патогенез ИЛФ: повторные микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации -> патологическая реэпителизация, пролиферация фибробластов и синтез избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса

г) Одышка, продуктивный кашель с мокротой, крепитация при аускультации

9. Прогноз ИЛФ оценивают по шкале:

а) MMRC

б) GRACE

в) GAP

г) CAT

10. Критерии установления диагноза ИЛФ:

а) жалобы на одышку при отсутствии очевидных причин, клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков СЗСТ;

б) двухсторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких при аускультации;

в) выявление паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при ВРКТ органов грудной клетки и/или при патолого-анатомическом исследовании биоптатов легочной ткани.

г) верно все вышеперечисленное

11. Нинтеданиб:

а) противоопухолевое ср-во, ингибитор тирозинкиназы

б) ингибитор альфа1-антитрипсина

в) ингибитор MAP-киназы

г) ингибитор эластазы

12. Лекарственное поражение легких может быть обусловлено приемом:

а) Эутирокс

б) Амиодарон

в) Аторвастатин

г) Триметазидин

13. Основные клинико-морфологические варианты поражения легких при системной склеродермии:

а) интерстициальное поражение легких, легочная гипертензия

б) поражение плевры, спонтанный пневмоторакс

в) аспирационная пневмония, лекарственный пневмонит

г) верно все вышеперечисленное

14. Редкие варианты поражения легких при системной склеродермии:

а) интерстициальное поражение легких, легочная гипертензия

б) поражение плевры, спонтанный пневмоторакс, аспирационная пневмония, лекарственный пневмонит

в) бронхиолит, легочная гипертензия

г) верно все вышеперечисленное

15. Аускультативно легочная гипертензия выслушивается:

а) систолический шум на верхушке сердца

б) диастолический шум на верхушке сердца

в) III тон

г) акцент второго тона слева от грудины

По какой шкале оценивается тяжесть одышки:

а) mMRC

б) CAT

в) BODE index

г) GRACE

16. Спирометрические признаки тяжелой бронхиальной обструкции ОФВ1/фЖЕЛ от должного составляют :

а) менее 85

б) менее 80

в) менее 70

г) менее 65

17. Цели лечения легочного фиброза :

а) профилактика пневмонии

б) снижение прогрессирования заболевания и профилактика обострений

в) устранение фиброза

г) устранение обструкции нижних дыхательных путей

18. К ингибиторам тирозинкиназ относится:

а) нинтеданиб

б) сальметерол

в) индакатерол

г) умеклидиний

19. Одышка при ИЛФ характеризуется :

а) снижением ФЖЕЛ

б) купируется сальбутамолом

в) сопровождается всегда кровохарканьем

г) сопровождается продуктивным кашлем

20. В лечении ИЛФ на поздней стадии используется

а) кислородотерапия

б) ингибиторы тирозинкиназ

в) ингибиторы иротонной помпы

г) все выше перечисленное

# 

# ЭТАЛОННЫЕ ОТВЕТЫ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вопрос | Ответ | Вопрос | Ответ |
| **1** | Г | **11** | А |
| **2** | А | **12** | Б |
| **3** | Б | **13** | А |
| **4** | Б | **14** | Б |
| **5** | В | **15** | Г |
| **6** | Г | **16** | Г |
| **7** | А | **17** | В |
| **8** | Г | **18** | А |
| **9** | В | **19** | А |
| **10** | Г | **20** | Г |

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajat S. Barua et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, Journal of the American College of Cardiology Volume 72, Issue 25, December 2018
2. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al . Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. Am J Med 1969; **46**: 428–440.
3. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. Dis Chest 1968; **54**: 490–498.
4. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al . Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT *versus* radiography. Radiology 1990; **176**: 755–759.
5. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1994; **37**: 1283–1289.
6. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1985; **28**: 759–767.
7. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Rheum 2007; **57**: 318–326.
8. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, et al. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. Chest 1998; **114**: 801–807.
9. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. Lancet 1991; **338**: 661–662.
10. Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; **64**: 519–524.
11. Lewandowska K, Ciurzynski M, Gorska E, et al. Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis. Ad Exp Med Biol 2013; **756**: 147–153.
12. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2005; **35**: 35–42.
13. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. J Rheumatol 2006; **33**: 1789–1801.
14. Ostojic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2006; **25**: 453–457.
15. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. Ann Rheum Dis 2003; **62**: 146–150.
16. Raghu G, Collard HR, Egan JJand ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official
17. ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824.
18. 2. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Cuello Garcia CA, Azuma A, et al. An Official АTS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline:
19. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3–e19.
20. Travis WD, Costabe U, Hansell DM, and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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 2013; 188: 733–748.
21. Ryu JH, Moua T, Daniels CE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. Mayo Clin Proc 2014; 89: 1130-42