

ФАКТОРЫ РИСКА В РАЗВИТИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Махматмурадова Н.Н.¹, Ибадова О.А.², Шодиев О.О.³

¹Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна – ассистент,
кафедра внутренней медицины № 4;

²Ибадова Ольга Александровна - ассистент;

³Шодиев Обиджон Орифович – резидент магистратуры,
кафедра внутренней медицины № 3,

Самаркандский государственный медицинский институт,
г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: в настоящее время резко возрос интерес ряда отечественных и зарубежных исследователей к проблеме своевременной диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. Неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП) считалась орфанным заболеванием. В настоящее время наблюдается значительный рост этого патологического состояния, в частности связано это с пандемией коронавируса, где тяжелым осложнением является именно интерстициальная пневмония. Распространенность НсИП приблизительно такая же, как и ИЛФ, и составляет около 40 больных на 100 тыс. населения. Потенциальные факторы риска - это вирусы, курение, сахарный диабет, гастроэзофагеальный рефлюкс, органическая и неорганическая пыль, наследственность и др. При НсИП хроническое воспаление и персистирующие вирусные инфекции могут синергично поддерживать аутоиммунные поражения, которые раньше описывали как ИЛФ/идиопатический фиброзирующий альвеолит. Однако причинные антигены при НсИП остаются до сих пор неизвестными.

Ключевые слова: неспецифическая интерстициальная пневмония, заболевания легких, факторы риска, признаки.

Введение. Резко возрос интерес ряда отечественных и зарубежных исследователей к проблеме своевременной диагностики и лечения заболеваний органов дыхания [2, 3, 9, 11, 13]. Ранее неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП) считалась орфанным заболеванием. В настоящее время наблюдается значительный рост этого патологического состояния, в частности связано это с пандемией коронавируса, где тяжелым осложнением является именно интерстициальная пневмония. Распространенность НсИП приблизительно такая же, как и ИЛФ. Анализируя литературные данные, полученные в эпидемиологическом исследовании по ИЛФ [8, 12, 14], можно предполагать, что распространенность НсИП составляет около 40 больных на 100 тыс. населения. НсИП может быть идиопатической, именно эта форма входит в

группу ИИП [1, 2, 10, 16]. С учетом этого представляется вероятным, что при НсИП хроническое воспаление и персистирующие вирусные инфекции могут синергично поддерживать аутоиммунные поражения, которые раньше описывали как ИЛФ/идиопатический фиброзирующий альвеолит [7, 9, 15]. Однако причинные антигены при НсИП остаются до сих пор неизвестными.

Цель исследования. Установление потенциальных факторов риска развития и прогрессирования неспецифической интерстициальной пневмонии.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 84 пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией (НсИП), находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии и аллергологии Самаркандского городского медицинского объединения за период 2010-2020 гг. Из них 24 пациента с ИЛФ, 8 - с НсИП, 8 - с лекарственной пневмонией (ЛП) и 12 - с коллагенозами (ССД, РА) У всех пациентов выполнен необходимый объем обследования с применением клиничко-лабораторных методов, а также рентгенографии, компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ).

Результаты исследования. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что особое внимание необходимо уделять анамнезу, клинической картине, КТ-признакам и данным морфологического исследования. Эпидемиология НсИП изучена недостаточно. Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) объединяют несколько заболеваний из группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) таблица 1.

*Таблица 1. Классификация ИИП АТО/ЕРО (обновленная 2013 г.):
мультидисциплинарный подход*

<p>Основные идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Идиопатический легочной фиброз (ИЛФ)✓ Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП)✓ Респираторный бронхиолит с интерстициальными заболеваниями легких (РБ ИЗЛ)✓ Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)✓ Криптогенная организирующая пневмония (КОП)✓ Острая интерстициальная пневмония (ОИП) <p>Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)✓ Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз
--

(ППФЭ)

Неклассифицируемые интерстициальные пневмонии (ИИП)

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП) наряду с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) является одной из наиболее часто встречающихся форм ИИП характеризующихся многими сходными признаками [1, 2]: неизвестная природа заболевания; прогрессирующая одышка при физической нагрузке; кашель, чаще непродуктивный; крепитация при аускультации легких; диффузные изменения в легких при рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения; рестриктивные вентиляционные изменения (снижение легочных объемов), снижение диффузионной способности легких, увеличение альвеоло-артериального градиента кислорода.

При неспецифической интерстициальной пневмонии выявляют интерстициальное воспаление слабой или умеренной степени, гиперплазию альвеолоцитов II типа, формирование плотного или сетчатого фиброза с относительной сохранностью эластического каркаса, при различной степени сочетания клеточности и фиброза. Но морфологическая картина, соответствующая паттерну НсИП, может возникать и при поражении легких у больных системными заболеваниями соединительной ткани, гиперчувствительном пневмоните, радиационном пневмоните, ревматоидном артрите, системной склеродермии, при иммунодефицитных пневмопатиях. НсИП описана у больных, принимавших амиодарон, симвастатин, нитрофураны, соли золота, метотрексат и другие лекарственные препараты. Основной особенностью гистологической картины НсИП является временная гомогенность морфологических изменений, т.е. воспаление и фиброз появляются приблизительно в одно и то же время [4]. Следует признать, что данное заболевание было известно и раньше, а современным критериям НсИП соответствуют прежде выделявшиеся “клеточная интерстициальная пневмония” и “неклассифицируемая интерстициальная пневмония” [5,6]. Поэтому сегодня более ранние исследования, посвященные ИЛФ (идиопатическому фиброзирующему альвеолиту) должны интерпретироваться с определенной долей осторожности, так как эти работы, безусловно, включали и больных НсИП [7]. При ретроспективном анализе гистологических препаратов, которые раньше описывали как ИЛФ/идиопатический фиброзирующий альвеолит, оказалось, что 43% всех препаратов соответствуют картине НсИП [7]. Таким образом, распространенность НсИП приблизительно такая же, как и ИЛФ.

НсИП может быть идиопатической, именно эта форма входит в группу ИИП [1,2]. Спектр морфологических изменений обследуемых пациентов варьирует от изолированного воспаления до выраженного фиброза, однако по сравнению, например, с обычной интерстициальной пневмонией, при

которой в разных участках паренхимы одновременно сосуществуют воспаление и фиброз различной выраженности, при НСИП в данное время присутствует воспаление или фиброз примерно на одном этапе развития. Морфологические изменения при НСИП носят диффузный характер. По морфологической картине случаи НСИП можно разделить на три группы [1,2]: 1) клеточный вариант – с преобладанием картины воспаления; 2) фибротический вариант – с преобладанием паттерна фиброза; 3) смешанный вариант, при котором одновременно присутствуют и воспаление, и фиброз. Морфологическая картина определяет дифференцированный подход к лечению. При клеточном варианте мононуклеарные клетки (в основном лимфоциты) инфильтрируют межальвеолярные перегородки, кроме того, в воспалительный процесс может вовлекаться интерстиций вокруг дыхательных путей и сосудов, междольковые перегородки и плевра. Возможно наличие интраальвеолярной организации и лимфоидных агрегатов, но данные изменения не превалируют в гистологической картине. Морфологические критерии фибротического варианта НСИП описаны недостаточно четко, поэтому некоторые эксперты говорят о том, что данный вариант ИИП часто становится “мусорной корзиной” для неясных фиброзов легких [3,4,5]. Основным признаком фибротического варианта НСИП служит диффузный гомогенный интерстициальный фиброз. Фокусы фибробластов при НСИП практически не встречаются [6,7,8]. Субплевральное распространение изменений, характерное для ИЛФ, для НСИП не обязательно. “Сотовые” изменения при НСИП встречались довольно редко. В некоторых случаях НСИП наблюдается аккумуляция макрофагов в просвете альвеол, однако в отличие от десквамативной интерстициальной пневмонии при НСИП данный феномен имеет “пятнистый”, негомогенный тип распределения, преобладает интерстициальное воспаление.

На практике гистологическая диагностика НСИП часто зависит от субъективной оценки морфолога. Описан случай, когда в Великобритании 10 экспертам морфологам были предоставлены препараты биопсии легких, полученные у больных НСИП, в результате морфологический диагноз НСИП был установлен всего в половине случаев, а показатель согласованности мнений (к) составил всего 0,32 [11,12]. Цитологический профиль БАЛ при НСИП не является специфичным, хотя он довольно сильно отличается от заболеваний, имеющих сходную клинко-рентгенологическую картину (например, от гиперчувствительного пневмонита). При клеточном варианте НСИП в БАЛ отмечается преобладание лимфоцитов (около 40%), относительно высокое содержание эозинофилов (около 6%), а доля нейтрофилов не превышает 5%. Большие затруднения возникают с интерпретацией результатов БАЛ при фибротическом варианте НСИП: по данным некоторых авторов, изменения в БАЛ неотличимы от ИЛФ [11]. Однако в недавно проведенном

исследовании было показано, что у больных ИЛФ число нейтрофилов в БАЛ достоверно больше, чем при фибротическом варианте НсИП, и, напротив, содержание лимфоцитов достоверно меньше [10,11,12]. У больных с нетипичной для ИЛФ рентгенологической картиной лимфоцитоз в БАЛ чаще обнаруживали при НсИП (61%), чем при ИЛФ (14%), причем отсутствие лимфоцитоза служило сильным аргументом в пользу диагноза ИЛФ, а не НсИП (отношение шансов 12,7; $p < 0,001$) [1,2,3,12]. Негативные признаки: выраженный интерстициальный фиброз; отсутствие неорганической пыли; отсутствие выраженной эозинофильной инфильтрации; отсутствие микроорганизмов; отсутствие клеток Лангерганса; отсутствие/редко встречающиеся «сотовые» изменения.

Следует, однако, помнить, что неспецифическая интерстициальная пневмония может быть не только криптогенной (идиопатической), но и быть ассоциирована с экзогенными воздействиями. У наших больных мы выделили внешнесредовые и генетические факторы риска (ФР), которые при НсИП являются взаимосвязанными. Неблагоприятная роль внешних ФР реализуется в условиях геномных нарушений, обуславливающих аномальные реакции альвеолярного эпителия и развитие избыточного легочного фиброза у отдельных индивидуумов. Воздействие табачного дыма на органы дыхания относится к одному из наиболее частых ФР, при которых доказана достоверная связь с ИЗЛ. По результатам мета-анализа 5 исследований показатель OR (отношение шансов) у курильщиков, страдающих ИЗЛ, составил 1,58 (95% ДИ 1,27-1,97). [5]. Возрастает значимость данного ФР у пациентов с анамнезом курения более 20 пачка-лет. Прямое токсическое воздействие табачного дыма как при активном, так и при пассивном курении табака (tobacco smoking – TS) на бронхолегочную систему и ответная реакция организма приводят к широкому спектру местных повреждений, формированию хронического воспаления [1,12]. Курение табака является основной причиной предотвратимой смертности и ведущим фактором риска развития различных заболеваний респираторной системы. При пересмотре классификации ИЗЛ в 2013 г. по инициативе American Thoracic Society/European Respiratory Society (Американское торакальное общество/Европейское респираторное общество) была выделена особая группа – ИЗЛ, связанные с TS (TS-ИЗЛ), поскольку были накоплены данные о влиянии табачного дыма на формирование различных форм ИЗЛ [3,4,10]. Традиционно в группу TS-ИЗЛ включают ИЗЛ, о которых известно, что они имеют тесную эпидемиологическую связь с TS, такие как лангергансоклеточный гистиоцитоз легких (ЛКГЛ), респираторный бронхолит (РБ), ассоциированный с ИЗЛ (РБ-ИЗЛ), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП). Тем не менее TS также может быть фактором риска для других ИЗЛ: идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), сочетанного легочного фиброза и эмфиземы (СЛФЭ), острой

эозинофильной пневмонии (ОЭП), ассоциированной с ревматоидным артритом НсИП, диффузного альвеолярного повреждения при синдроме Гудпасчера, легочного альвеолярного протеиноза [1,5,7].

Повышенный риск развития ИЗЛ ассоциируется с внешнесредовым ингаляционным воздействием, не связанным с курением, это широкий спектр неорганических и органических пылей, с которыми человек контактирует как в профессиональных, так и непрофессиональных условиях [5]. Риск формирования ИЗЛ возрастает в условиях промышленного производства при контакте с металлической (OR=2,43; 94% ДИ 1,73-3,39), древесной (OR=1,93; 94% ДИ 1,33-2,80) и каменной пылью (OR=1,96; 94% ДИ 1,089-3,54). Так же в качестве потенциального ФР рассматривается органическая пыль (растительная или животная), ингаляционное воздействие которой возможно в сельском хозяйстве или бытовых условиях (OR=1,64; 94% ДИ 1,19-2,25).

Возможная этиологическая роль при ИЗЛ принадлежит различным вирусам (Эпштейн-Барр, цитомегаловирусы, вирусы гепатита С, герпес-вирусы, коронавирусы и др.), в настоящее время прослеживается прямая связь с COVID-19. Однако полученные результаты противоречивы, и требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Кроме того, оценка роли вирусов затрудняется их высокой распространенностью не только среди больных ИЗЛ, но и в человеческой популяции в целом. В то же время широкое использование иммуносупрессивной терапии у этих больных позволяет рассматривать вирусную инфекцию в качестве возможного осложнения. Таким образом, в настоящее время невозможна однозначная оценка роли вирусной инфекции в качестве ФР развития ИЗЛ [1].

Гастро-эзофагеальный рефлюкс (ГЭР) ассоциируется с широким кругом заболеваний легких, включая легочный фиброз и НсИП, при котором показатель OR составил 1,35 (94% ДИ 1,24-1,47) что позволяет рассматривать ГЭР в качестве ФР ИЗЛ. С учетом повышенного содержания пепсина в жидкости БАЛ у больных в период обострения, высказано предположение о возможной роли ГЭР как ФР обострения ИЗЛ.

Сахарный диабет рассматривается в последние годы как независимый ФР ИЗЛ. В частности, сахарный диабет II типа отмечен у 11,2% больных ИЗЛ, тогда как в контрольной группе только в 2,8% случаев: OR 4,2 (94%ДИ 1,8–9,7). Аналогичные данные получены для инсулинзависимого диабета.

Повышенная частота полиморфизмов генов, кодирующих ряд цитокинов, профибротических факторов, матриксных металлопротеиназ, которая была показана при первоначальном изучении генетического компонента ИЗЛ, в дальнейшем не подтвердилась. Современные геномные исследования позволили оценить распространенность генетических мутаций, предрасполагающих к ИЗЛ при семейном ИЛФ предполагается аутосомно-доминантное наследование гена легочного фиброза, что ассоциируется с

повреждением эпителиоцитов и фиброгенезом. Роль сурфактанта в патогенезе НсИП привлекает всё большее внимание [11,12]. Показано, что мутации в гене протеина сурфактанта связаны с развитием семейных форм интерстициальных пневмоний [9,10,11]. Поэтому сегодня высказывается гипотеза, что экспрессия мутантных форм сурфактанта приводит к аккумуляции пропептида протеина сурфактанта внутри альвеолоцитов II типа, что ведет к клеточному повреждению и выступает триггером в патогенезе НсИП.

Выводы. Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что по клиническому течению неспецифическая интерстициальная пневмония схожа с другими ИЗЛ. В целом прогноз при ИЗЛ в частности при НсИП неблагоприятный, однако, течение болезни может значительно различаться от пациента к пациенту в зависимости от имеющихся факторов риска. В ретроспективном многоцентровом исследовании 1-годичная смертность определялась в диапазоне 6–39%, 3-годичная смертность – в диапазоне 16–77% в зависимости от наличия факторов риска. При проведении дифференциальной диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии и других заболеваний легких следует учитывать мультидисциплинарный подход к проблеме и необходимо особое внимание уделить анамнезу, анализу потенциальных факторов риска и клинической картине. Все, вышперечисленное, должно быть подтверждено рентгенологически.

Список литературы

1. Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Рузиева А.А. Хроническая сердечная недостаточность у молодых пациентов с ожирением на фоне хронической обструктивной болезни легких // Достижения науки и образования, 2020. № 3 (57). С. 84-87.
2. Агабабян И.Р. и др. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ // Достижения науки и образования, 2019. № 10 (51). С. 50-54.
3. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. // Изд-во МИА, Москва, 2016. 245 с.
4. Аляви А.Л., Рахимова Д.А., Тиллоева Ш.Ш., Сабиржанова З.Т. Оценка состояния вентиляционной функции легких при развитии легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой во взаимосвязи с нарушениями эндотелийзависимой вазодилатации // Украинский терапевтический журнал, 2019. № 1. С. 14-17.
5. Давлатов С.С. и др. Миниинвазивная хирургия и химиотерапия эхинококкоза легких // Сборник научных трудов одарённых студентов СамМИ, 2009. Т. 29. С. 94.
6. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р., Сафарова М.П. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифической интерстициальной

- пневмонии // Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». № 13 (54), 2019. Иваново. С. 117-120.
7. *Махматмурадова Н.Н., Юлдашева Д.А., Сафарова М.П.* Роль нейтрофильной эластазы в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Достижения науки и образования, 2020. № 1 (55). С. 100-103.
 8. *Ибадова О.А., Аралов Н.Р.* Диагностические трудности и различия в терминологии идиопатической фиброзирующей болезни легких // Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». № 2(56), 2020. Иваново. С. 63-68.
 9. *Ибадова О.А., Аралов Н.Р., Курбанова З.П.* Роль сурфактантного белка D (SP-D) в иммунном ответе при неспецифической интерстициальной пневмонии // Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». № 4(58), 2020. Иваново. С. 45-50.
 10. *Курбаниязов З.Б. и др.* Совершенствование хирургического лечения эхино-коккоза легких // Актуальные вопросы современной пульмонологии. М., 2018. С. 107.
 11. *Курбаниязов З.Б. и др.* Миниинвазивная хирургия и химиотерапия эхинококкоза легких // Проблемы биологии и медицины, 2014. № 3. С. 79.
 12. *Раупов Ф.С., Ахмедов А.Т.* Современное комплексное лечение острой деструктивной пневмонии у детей // Новый день в медицине, 2018. № 1 (21). С. 113-117.
 13. *Agababyan L.R. et al.* Features of Pure Progestostin Contraception in Women with Preeclampsia/Eclapmia // Polls of Science and Education, 2019. № 26. С. 75.
 14. *Makhmudova Sevara, Agababyan Larisa.* Contraceptive efficiency and not contraceptive advantages of a continuous regimen of reception of the combined oral contraceptives at women with iron deficiency anemia // European research, 2016. № 11 (22).
 15. *Makhmatmuradova N.N., Safarova M.P.* Causes and differential diagnostic criteria for non-specific interstitial pneumonia // Journal of critical reviews, 2020. Vol. 7. ISSUE 09. P. 2484-2488.
 16. *Ziyadullaev S. et al.* The effect of budesonide on the quality of life in patients with bronchial asthma // European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020. T. 7. № 2. С. 1760-1766.