

ФАКТОРЫ РИСКА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ибадова О.А.¹, Курбанова З.П.², Шодиев О.О.³

¹Ибадова Ольга Александровна – ассистент;

²Курбанова Зухра Палвановна – ассистент;

³Шодиев Обиджон Ориф угли – резидент магистратуры,
кафедра внутренних болезней № 3,
Самаркандский государственный медицинский институт,
г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: 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 идиопатическом лёгочном фиброзе (ИЛФ) и составляет около 40 больных на 100 тыс. населения. Потенциальные факторы риска это: курение, вирусы, сахарный диабет, гастроэзофагеальный рефлюкс, наследственность, органическая и неорганическая пыль 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: факторы риска, неспецифическая интерстициальная пневмония, идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический лёгочный фиброз, бронхоальвеолярный лаваж.

Введение. Резко возрос интерес ряда отечественных и зарубежных исследователей к проблеме своевременной диагностики и лечения заболеваний органов дыхания [2,3,9]. 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], 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]. 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]. 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, а так же в отделении интенсивной терапии центральной больницы самаркандского городского медицинского объединения за период 2020-2021 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 клинико-лабораторных методов, а также рентгенографии, компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ).

Результаты исследования. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что особое внимание необходимо уделять клинической картине, анамнезу, 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

Основные идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):

- ✓ 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)
- Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):
- ✓ Идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)
- ✓ Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ)
- Неклассифицируемые интерстициальные пневмонии (ИИП)

НсИП наряду 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), увеличение альвеоло-артериального градиента кислорода, снижение диффузионной способности легких.

При НсИП 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, радиационном пневмоните, гиперчувствительном пневмоните, ревматоидном артрите, при иммунодефицитных пневмопатиях, системной склеродермии. НсИП описана у больных, принимавших амиодарон, метатрексат, симвастатин, нитрофураны, соли золота, 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 плевро. 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.

В клинической практике гистологическая диагностика НсИП 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 (κ) составил всего 0,32 [10]. Цитологический профиль бронхоальвеолярного лаважа (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 [9,10]. 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 [8,9,10]. 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]. 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 [1,10]. 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 лангерганскоклеточный 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 [7,9]. Показано, что мутации в гене протеина сурфактанта связаны с развитием семейных форм интерстициальных пневмоний [9,10]. 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. Все выше перечисленное свидетельствуют о том, что по клиническому течению неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) 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, выше перечисленное, должно быть подтверждено рентгенологически ВРКТ.

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).
2. Аляви Б.А., Рахимова Д.А., Тиллоева Ш.Ш., Каюмова М.Б., Зуфаров М.А., Очилов С.М. Оценка взаимосвязи нарушений легочной гемодинамики и качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких и эффекты комплексной терапии // Кардиология Узбекистана, 2019. № 4 (54). С. 63-67.
3. Базарова С.А., Насирова А.А., Шодикулова Г.З. Оценка врачебной тактики при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования, 2019. С. 43-47.
4. Гайбиева Ш.А. Covid-19 и беременность, Влияние Covid-19 на беременность // Central Asian journal of medical and natural sciences, 2021. Т. 2. № 6. С. 171-176.
5. Гостищев В.К. и др. Гомеопатия в лечении эхинококкоза печени, осложненного пециломикозом и хронической обструктивной болезнью легких // Традиционная медицина, 2014. №.2 (37) 2014. С. 18-27.
6. Давлатов С.С. и др. Миниинвазивная хирургия и химиотерапия эхинококкоза легких //Сборник научных трудов одарённых студентов СамМИ, 2009. Т. 29. С. 94.
7. 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.
8. 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.
9. Курбаниязов З.Б. и др. Миниинвазивная хирургия и химиотерапия эхинококкоза легких // Проблемы биологии и медицины, 2014. № 3. С. 79.
10. Курбаниязов З.Б. и др. Совершенствование хирургического лечения эхинококкоза легких // Актуальные вопросы современной пульмонологии. Материалы конференции, 2018. С. 107.
11. 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.
12. Рахимова Д.А., Тиллоева Ш.Ш., Бадритдинова М.Н. Особенности легочной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции правого желудочка и режимы комплексной терапии у

- больных хронической обструктивной болезни легких // Новый день в медицине, 2020. №2 (30/2). С. 291-294.
13. *Рахманов К.Э. и др.* Значение химиотерапии в профилактике рецидива эхинококкоза легких //Материалы научно-практической конференции с международным участием" Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии центрально-азиатского региона". Самарканд, 2018. С. 72.
 14. *Ризаев Ж.А., Гадаев Г.А., Абдуллаев Д.Ш.* Иммунологические аспекты патогенеза патологии пародонта у боль с хронической сердечной недостаточностью // Медицинский журнал Узбекистана, 2017. № 1. С. 108-111.
 15. *Ризаев Ж.А., Раимкулова Д.Ф.* Особенности течения пневмонии, ассоциированной с кариесом зубов, у детей //Тиббиёт ва спорт Medicine and Sport, 2020. С. 3.
 16. *Ризаев Ж.А., Рахимова Д.А., Жумаев С.Ю.* Особенности поражения тканей пародонта у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов, 2020. № 3. –С. 63-65.
 17. *Стреляева А.В. и др.* Лечение эхинококкоза легких, осложненного пециломикозом, у взрослых больных // Хирургическая практика, 2014. № 1. С. 43-50.
 18. *Тешаев Ш.Ж.* Морфометрические показатели семенников крыс и их изменения при воздействии хлората магния и которана //Морфология, 2008. Т. 133. № 2. С. 133.
 19. *Шамсиев А.М. и др.* Балльная оценка в выборе тактики хирургического лечения эхинококкоза печени //Проблемы современной науки и образования, 2017. № 37 (119).
 20. *Шамсиев А.М., Базаров Б.Б., Байбеков И.М.* Патоморфологические изменения бронхов и легких при инородных телах у детей //Детская хирургия, 2009. № 6. С. 35-37.
 21. *Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Гаффаров У.Б.* Отдаленные результаты лечения эхинококкоза печени и легких у детей //Детская хирургия, 2008. № 5. С. 46-47.
 22. *Шодиккулова Г.З.* Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана / Казанский Медицинский Журнал, 2014. №3. Стр. 326-331.
 23. *Ярмухамедова С.Х., Шодиккулова Г.* Параметры внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда при монотерапии больных эссенциальной гипертонией моксонидином //Академический журнал Западной Сибири. 2012. № 3. С. 33-34.
 24. *Shodikulova G.Z.* Assessment of activity of matrix metalloproteases 2 and 9 in their interconnection with the level of magnesium ions in the blood of patients with congenital prolapsed of mitral valve. // Medical and Health Science Journal. Volume 14. Czech, 2013/14/1. P. 87-90.
 25. *Shodikulova G.Z., Toirov E.S., Babamuradova Z.B.* Clinical biochemical features in patients witch undifferentiated connective tissue dysplasia.// Austria Vienna European Science Review January-February. №1-2 2016. P. 129-131.