Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Проверила: д.м.н., профессор Демко И. В.

Тема реферата: ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

Выполнила: врач-ординатор терапевт

Кочеткова К. А.

2019г

Список литературы:

1. Статья в «РМЖ» Авторы: [Авдеева О.Е.](https://www.rmj.ru/authors/avdeeva_o_e/), [Авдеев С.Н.](https://www.rmj.ru/authors/avdeev_s_n/)1, [Чучалин А.Г.](https://www.rmj.ru/authors/chuchalin_a_g/)
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва.
2. Гаврисюк В.К., Дзюблик А.Я., Моногарова Н.Е. Идиопатический фиброзирующийальвеолит // Новости медицины и фармации. 2008. №256. с 22-24.

**Введение**

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) занимают до 10 – 15 % в структуре всех болезней легких. К ним относятся более 130 заболеваний известной и неизвестной этиологии. Одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний из группы ИЗЛ является идиопатический фиброзирующийальвеолит (ИФА). ИФА характеризуется воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, приводящим к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности и в конечном итоге к смерти больного.
   Считается, что первые упоминания о заболевании относятся к 1935 г., когда L. Hamman и A. Rich описали 4 больных с быстропрогрессирующей дыхательной недостаточностью, умерших в течение 6 мес от начала возникновения болезни. При аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание "острый диффузный интерстициальный фиброз легких". Длительное время синдромом Хаммена – Рича называли и заболевания с хроническим течением, однако в последнее десятилетие данный синдром относят лишь к одной из форм ИФА – быстропрогрессирующей или острой интерстициальной пневмонии. Возможно, первым автором, описавшим заболевание, был немецкий врач G. Rindfleisch (1897), предложивший для него термин "кистозный цирроз легких".
   Термин "фиброзирующийальвеолит", предложенный J. Scadding в 1964 г., отражает основные ключевые признаки заболевания: воспаление и фиброз. В нашей стране наиболее употребителен термин "идиопатический фиброзирующийальвеолит", также отражающий первичность и неясную природу заболевания. Синонимами ИФА являются "идиопатический легочный фиброз" – термин, чаще всего используемый в американской литературе, и "криптогенный фиброзирующийальвеолит" (cryptogenicfibrosingalveolitis), получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании.
   В качестве еще одного синонима ИФА в последнее время все чаще используют понятие "обычная интерстициальная пневмония", что отражает наиболее частый морфологический субстрат заболевания.

**Эпидемиология**

   За последнее десятилетие в мире проведено несколько эпидемиологических исследований, посвященных ИФА. Показатели распространенности заболевания значительно варьируют. По данным D. Coultas и соавт. (1994), распространненость заболевания в США составляет для мужчин 31,5 и для женщин 26,1 на 100 тыс. населения в год. В Великобритании заболеваемость ИФА значительно ниже – 6 случаев на 100 тыс. населения в год. В Моравии и Силезии заболеваемость ИФА составляет от 4,1 до 27,6 случаев на 100 тыс. населения (V. Kolek.,1994). За период с 1979 по 1988 г. в Англии и Уэльсе летальность от криптогенного фиброзирующегоальвеолита выросла в 2 раза (336 и 702 случая в год соответственно) . Подобные тенденции прослеживаются в Австралии, Шотландии и Канаде, в то же время летальность от ИФА практически не изменилась в Новой Зеландии, США и Германии. В Японии летальность от ИФА в период с 1974 по 1985 г. составила 3 случая на 100 тыс. населения в год (К. Iwai и соавт.,1994). Данные различия в показателях распространенности и летальности ИФА очень трудно трактовать, так как в основе лежат различные подходы кодирования заболевания в национальных регистрах, различия в экологических условиях, уровне диагностики заболевания и других факторах. Кроме того, основные исследования ИФА, как правило, проводят в специализированных пульмонологических центрах, где наблюдают более молодых и более тяжелых больных, что значительно искажает тенденции распространения и развития заболевания в общей популяции .

**Этиология и патогенез**

   Несмотря на наличие в названии заболевания термина "идиопатический" или "криптогенный", в настоящее время исследователи предпринимают активные попытки поиска причины возникновения ИФА. Заболевание рассматривают как процесс, протекающий в несколько этапов: 1) первичное повреждение эпителиальных и/или эндотелиальных клеток легочной паренхимы с развитием воспалительной реакции; 2) восстановление структуры поврежденной ткани с накоплением мезенхимальных клеток и избыточным развитием экстрацеллюлярного матрикса/фиброза (М. Sheppard, W. Harrison, 1992).
   Многие авторы рассматривают ИФА как аутоиммунное заболевание с развитием персистирующих иммунных реакций в легочном интерстиции. Гистологические паттерны при фиброзирующихальвеолитах на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ) и при ИФА практически идентичны. В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют частое присутствие гипергаммаглобулинемии, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного и антинуклеарного факторов. Доказана местная продукция иммуноглобулина и образование иммунных комплексов в легких (А. Hance,1988).

   Развитие реакций к аутоантигенам может быть результатом повышения их экспрессии на клеточных мембранах вследствие действия неизвестных повреждающих агентов: органической и неорганической пыли, лекарств, вирусной инфекции. На роль вирусов, принимающих участие в патогенезе ИФА, претендуют латентные, "медленные" вирусы. Обсуждается роль вирусов гепатита С (Т. Ueda и соавт., 1992), аденовирусов (К. Kuwado и соавт., 1997), вируса Эпштейна – Барра (J. Egan и соавт., 1995). Вирусные протеины способны усиливать реакции хронического воспаления и репарации, активировать продукцию коллагена I типа и выступать в роли трансактивирующих факторов, т.е. взаимодействовать с генами, регулирующими клеточный рост. Вирусы могут не только выступать в качестве первичного триггера развития повреждения при ИФА, репликация вируса в уже поврежденной ткани может потенциировать прогрессирование заболевания на поздних стадиях.
   Другая теория рассматривает в качестве причины заболевания экспозицию к экологическим и профессиональным факторам. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь ИФА с профессиональным контактом с металлической и древесной пылью. В исследовании R. Hubbard и соавт. заболевание наиболее часто развивалось у лиц, имевших профессиональный анамнез работы с латунью, свинцом, сталью, древесной пылью. В работе японских авторов (К. Iwai и соавт., 1994) кроме лиц, участвующих в производстве металло- и деревообработки, достоверный риск развития ИФА имели маляры, работники прачечных и косметических салонов, парикмахеры. При сравнении частоты развития ИФА среди девяти районов Англии и Уэльса, наибольшее число случаев заболевания наблюдали в Ноттингеме – области с наиболее развитой промышленностью (I. Johnston и соавт.,1990). Не исключена роль и других видов неорганической пыли: асбеста (Е. Gaensler и соавт., 1991), силикатной пыли (Е. Monso, 1990). В наиболее крупном на сегодняшний день исследовании, посвященном криптогенному фиброзирующемуальвеолиту, проведенном Британским торакальным обществом (BritishToracicSociety – BTS), около половины всех пациентов имели в анамнезе контакт с пылью, при этом у 87 больных отмечался контакт с асбестом.
   Существует также точка зрения, что имеется генетическая предрасположенностьк развитию избыточного фиброзообразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия (Р. Lympanydu R. Bois, 1997). В пользу данной гипотезы говорит наличие семейных форм заболевания (Р. Bitterman и соавт.,1986).

   **Механизмы развития воспаления/ фиброза.** В процесах воспаления и репарации принимают участие многие клетки: альвеолярные макрофаги**,** нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и др. Считается, что центральной клеткой воспаления при альвеолитах является альвеолярный макрофаг. Макрофаги способны высвобождать хемоатрактанты для нейтрофилов, включая лейкотриен В4 и интерлейкин-8 (R. Сherniack, 1991), факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста-b, фибронектин (P. Vaillant и соавт., 1996), стимулировать секреторную активность фибробластов и нейтрофилов (R. Shaw и соавт., 1991), высвобождать кислородные радикалы, играющие важнейшую роль в повреждении паренхимы (Р. Southorn и соавт., 1988**).**Нейтрофилы также являются основными эффекторными клетками при ИФА, они способны высвобождать такие повреждающие факторы, как протеазы (коллагеназа, эластаза), кислородные радикалы (М. Sheppard, N. Harrison, 1992). Эозинофилы, кроме протеаз и активных продуктов кислорода, секретируют специфичные цитотоксические вещества: эозинофильный катионный протеин, большой основной белок и др. (K. Fujimoto и соавт., 1995). Изучается роль тучных клеток в процессах фиброзообразования, их количество в легочной ткани резко повышено в областях фиброза (А. Pesci и соавт., 1993), в лаважной жидкости больных ИФА обнаруживают значительное повышение продуктов тучных клеток: гистамина и триптазы (А. Walls и соавт., 1991). Определенное значение имеют и Т-лимфоциты. У больных ИФА обнаруживают маркеры активации Т-клеток в крови, в сыворотке крови повышение IL-2 (М. Shepard, N. Harrison, 1992), а в жидкости БАЛ – интерферон-g (В. Robinson и соавт., 1990). Интерферон-g активирует макрофаги и лимфоциты, стимулирует экспрессию эндотелиальных клеток молекулы адгезии ICAM-1 и экспрессию продуктов HLA-DR, оказывает влияние на депозицию коллагена в интерстиции (М. Shepard, N. Harrison, 1992). Повреждение эпителиальных клеток оказывает модулирующий эффект на развитие подлежащей соединительной ткани и может также вести к развитию фиброза (I. Adamson и соавт., 1991). Регенерирующие эпителиальные клетки способны продуцировать фиброгенные факторы: трансформирующий фактор-b, фактор некроза опухоли-a. Реэпителизация происходит, в основном, за счет альвеолоцитов 2-го типа, что является одной из характерных морфологических особенностей фиброзирующегоальвеолита (М. Sheppard, N. Harrison, 1992). Обсуждается вклад внеклеточных процессов в воспалении при ИФА, в частности, значение повышенной проницаемости эпителия и "пропотевания" компонентов плазмы в интерстиций (R. Cherniack, 1991), изменение состава компонентов сурфактанта (H. Hamm и соавт., 1996).

**Морфологическая картина**

   Гистологическая картина при ИФА неоднородна. В одной из ранних классификаций существует пять морфологических типов фиброзирующегоальвеолита: обычная интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, интерстициальная пневмония, ассоциированная с бронхиолитом, гигантоклеточная интерстициальная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония. В настоящее время свое значение сохранили только два первых типа, в то время как BIP соответствует самостоятельному, недавно описанному заболеванию легких – облитерирующему бронхиолиту с организующейся пневмонией (G. Epler и соавт., 1985), LIP – ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями (D. Braggs и соавт., 1994), а паттерн GIP чаще всего выявляется при пневмокониозах и болезнях легких, вызванных тяжелыми металлами (D. Сugell, 1992). В то же время, в последнее десятилетие морфологическая классификация дополнилась двумя типами интерcтициальных пневмоний: неспецифической интерстициальной пневмонией/фиброзом (nonspecificinterstitialpneumonia/ fibrosis – NIP) [15] и острой интерстициальной пневмонией (acuteinterstitialpneumonia – AIP).
   Наиболее частым гистологическим паттерном является обычная интерстициальная пневмония, которая составляет около 90 % всех форм ИФА. На ранних этапах развития заболевания морфологическая картина характеризуется отеком и интенсивной инфильтрацией стенок альвеол лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. Наряду с воспалением присутствуют признаки фиброза: фокусы фибробластов, активно синтезирующих коллаген (С. Kuhn и соавт., 1991), миофибробласты, чья сократительная способность может играет определенную роль в ремоделировании паренхимы легких (К. Adler и соавт., 1989). Часто, особенно на фоне ДЗСТ, присутствуют признаки фокальной гиперплазии лимфоидной ткани. На более поздних стадиях заболевания происходит замещение нормальной структуры паренхимы грубой соединительной тканью, в которую замурованы кистозно-расширенные воздухоносные пространства, выстланные изнутри гиперплазированнымбронхиолярным или кубовидным альвеолярным эпителием, альвеолоциты 1-го типа замещаются альвеолоцитами 2-го типа, иногда присутствуют признаки метаплазии. В полях фиброза могут присутствовать клетки воспаления, однако их количество не такое выраженное, как на ранних стадиях. Также в полях фиброза часто находят реактивную мышечную гиперплазию, происхождение гиперплазированныхмиоцитов вероятнее всего имеет связь с бронхиолами или мелкими кровеносными сосудами, а не с миофибробластами из молодой соединительной ткани. Внутри измененных альвеол могут обнаруживаться муцин, белковый детрит, кристаллы холестерина, макрофаги и другие клетки. Стенки сосудов значительно утолщены в области фиброзных полей и могут быть нормальными в непораженной ткани легких. Макроскопические изменения легких на поздних стадиях характеризуются уплотнением и сморщиванием ткани легких и формированием "сотового легкого" (на этом основании одним из первых названий болезни – было "кистозный цирроз легких";
   G. Rindfleisch, 1897). Фиброз особенно выражен в субплевральной области и напоминает ленту шириной несколько сантиметров. Наибольшие изменения выражены в заднебазальных сегментах.
   На долю десквамативной интерстициальной пневмонии приходится около 5 % ИФА. Кардинальным признаком данной формы является содержание значительного количества клеток в просвете альвеол. Раньше предполагали, что основными типами клеток являются десквамированныеальвеолоциты, что и легло в основу названия данного паттерна. На самом деле основной клеточной популяцией внутри альвеол являются макрофаги [7]. Альвеолы выстланы гиперплазированнымиальвеолоцитами 2-го типа. Альвеолярные септы инфильтрированы лимфоцитами, иногда эозинофилами, может наблюдаться небольшое повышение содержания мезенхимальных клеток, однако фиброз, как правило, выражен незначительно. В настоящее время так до конца и не решен вопрос, является ли десквамативная пневмония самостоятельным заболеванием или ранним проявлением ИФА (Т. Hartman и соавт., 1996). Настоящая форма ИФА отличается чувствительностью к кортикостероидам и хорошим прогнозом, однако, иногда возможно прогрессирование болезни до стадии "сотового легкого" (В. Lipworth, 1987). Летальность при десквамативной пневмонии не превышает 25%.
   Острая интерстициальная пневмония была впервые описана L. Hamman и A. Rich в 1935 г., однако в самостоятельную форму была выделена в лишь в 1986 г. (A. Katzenstein 1986). В настоящее время только данная форма ИФА может обозначаться как синдром Хаммена – Рича. Характер морфологических изменений при АIP укладывается в картину диффузного альвеолярного повреждения (diffusealveolardamage), которую наблюдают при респираторном дисстресс-синдроме взрослых. В раннюю фазу наблюдается интерстициальный отек паренхимы и формирование гиалиновых мембран, на поздних этапах (обычно после второй недели от начала заболевания) – признаки интраальвеолярной и/или интерстициальной организации, обычно ассоциированные с пролиферацией альвеолоцитов 2-го типа (J. Olson, 1990). Частой находкой являются тромбы в мелких артериях. Заболевание характеризуется фулминантным течением, прогноз плохой, летальность достигает 70%, хотя в некоторых наблюдениях отмечена репарация паренхимы легких без остаточных явлений и летальность не превышала 60%.
   В 1994 г. А. Katzenstein и R. Fiorell описали новый подтип ИФА – неспецифическую интерстициальную пневмонию/фиброз. Морфологическая картина отлична от всех известных вариантов фиброзирующегоальвеолита. Данная форма занимает в структуре ИФА до 5%. Основной ее особенностью является гомогенность или униформность морфологической картины. Спектр морфологических изменений варьирует от изолированного воспаления до выраженного фиброза, однако по сравнению, например с UIP, при которой одновременно в разных регионах паренхимы сосуществуют воспаление и фиброз различной выраженности и области сохранной паренхимы, при NIP на данный момент присутствует воспаление/фиброз примерно на одном этапе развития, т.е. гистологическая картина гомогенна. В некоторых случаях наблюдается аккумуляция макрофагов в просвете альвеол, однако, по сравнению с DIP, при неспецифической пневмонии данный феномен имеет "пятнистый" (patchy), негомогенный тип распределения, преобладает интерстициальное воспаление. Данная форма ИФА характеризуется подострым течением, более чем в 80% при NIP наблюдается регрессия или стабилизация воспалительного процесса, летальность не превышает 11 – 17% , V. Cottin и соавт., 1997).

**Диагностика ИФА**

   **Клиническая картина** ИФА не имеет патогномоничных признаков. Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет. Основными жалобами больных являются одышка и непродуктивный кашель. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, предложение, не может ходить, обслуживать себя. Начало болезни, как правило, незаметное, хотя в ряде случаев (до 20%) ИФА может начинаться острыми симптомами, что предполагает роль вирусной инфекции в генезе заболевания (J. Egan и соавт., 1997). Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к своей одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Иногда отмечается продуктивный кашель, даже признаки гиперсекреции мокроты, причем данный признак ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом заболевания (N. Hiwatari и соавт., 1991). Лихорадка не характерна для ИФА. Другими симптомами может быть общая слабость, артралгии, миалгии, снижение массы тела, изменение ногтевых фаланг (в виде “барабанных палочек”).

   Характерным аускультативным феноменом при ИФА является крепитация, которую сравнивают с "треском целлофана". Наиболее часто хрипы выслушивают в заднебазальных отделах, хотя в 1/5 всех случаев крепитацию можно прослушать и в верхних отделах (Р. Bettencourt и соавт., 1994). По сравнению с крепитацией при других заболеваниях (пневмония, бронхоэктазы, застойные процессы в легких), крепитация при ИФА более нежная (finecrackles) – менее громкая и более высокая по частоте, выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечноинспираторнуюфазу (Р. Piirila, 1995). Иногда можно выслушать и экспираторную крепитацию (чаще во вторую треть выдоха), что может быть признаком прогрессирования заболевания (М. Walshaw и соавт., 1990). Сухие хрипы могут быть слышны у 5 – 10% больных и обычно появляются при сопутствующем бронхите. До 50% всех пациентов имеют тахипное. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление 2-го тона над легочной артерией, тахикардия, S3 галоп, набухание шейных вен, периферические отеки.
   Выживаемость пациентов с момента постановки диагноза в среднем 3 – 5 лет. Наиболее частой причиной смерти больных является дыхательная недостаточность, как естественное следствие прогрессирования заболевания. Так же на фоне ИФА возможно развитие любой формы рака легкого: наиболее частыми гистологическими вариантами являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома, описаны развитие бронхоальвеолярного рака, гигантоклеточного рака. В целом риск заболевания раком легких у больных ИФА выше в 14,1 раз, чем в общей популяции того же возраста, пола и длительности курения.
   **Лабораторные тесты** при ИФА обычно не несут какой-либо ценной информации. До 70% больных имеют повышенoе СОЭ (в среднем 38 мм/ч) (I. Johnston и соавт., 1995), у большинства обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы (R. Dreisin и соавт., 1978), у 30% пациентов – повышение общего уровня иммуноглобулинов, довольно часто до 41 % обнаруживают криоглобулины.   Перспективным маркером активности заболевания является сывороточный уровень протеинов сурфактанта А и D – основных гликопротеинов сурфактанта.
   **Рентгенография грудной клетки** является важнейшим диагностическим методом при ИФА. Наиболее частым признаком заболевания являются двусторонние диссеминированные изменения ретикулярного или ретикулонодулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких. На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу "матового стекла", данные изменения особенно заметны при сравнении серии рентгенограмм больного. При прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления размерами 0,5 – 2 см, отражающие формирование "сотового легкого", могут быть видны линейные тени дисковидных ателектазов. Рентгенологическая картина при ИФА может коррелировать с гистопатологическими изменениями, однако такая связь существует лишь при наличии признаков "сотового легкого".

Вовлечение плевры, внутригрудная аденопатия, локализованные паренхиматозные уплотнения не характерны для ИФА и могут отражать либо другое интерстициальное заболевание легких, либо осложнения заболевания, такие, как инфекции или опухоли.
   Более ценную информацию можно получить **при помощи рентгенологической компьютерной томографии** (КТ), особенно КТ высокого разрешения. Характерными находками при КТ являются нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу "матового стекла" и кистозные просветления размерами от 2 до 20 мм в диаметре. Признаки "сотового легкого" выявляют в 70% при КТ, по сравнению с 15 – 30% при обзорной рентгенографии (N. Muller, R. Muller,1990). Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах легких. КТ паттерн и распределение изменений в большинстве случаев являются патогномоничными для ИФА (S. Padley и соавт., 1991). Кроме того, КТ-признаки отражают морфологические признаки фиброзирующегоальвеолита: ретикулярный паттерн соответствует фиброзу, а паттерн "матового стекла" – клеточной инфильтрации (А. Wells, 1992). Картина "матового стекла" проявляется только при минимальном утолщении альвеолярных стенок, интерстиция или частичном заполнении альвеол клетками, жидкостью, аморфным материалом. В настоящее время по предсказательной ценности КТ выходит на первый план, опережая функциональные легочные тесты, бронхоальвеолярный лаваж и даже биoпсию легких, так как позволяет дать оценку поражения практически всей паренхимы легких по сравнению с отдельным биопсийным образцом (А. Wells, 1997). При сочетании ИФА с эмфиземой КТ является единственным методом, позволяющим оценить выраженность эмфиземы, которая преимущественно локализуется в верхних отделах, и разграничить ее с кистозными изменениями, характеризующими "сотовое легкое" (J. Wiggins и соавт., 1990).
   **Функциональные легочные тесты** являются ключевым методом, позволяющим установить наличие принадлежности заболевания к группе ИЗЛ (В. Keogh, R. Crystal, 1980). На ранних этапах заболевания показатели спирографии часто в пределах нормальных значений, однако уже может наблюдаться снижение статических объемов – общей емкости легких, функциональной остаточной емкости, остаточного объема, что выявляют при помощи бодиплетизмографии или метода разведения газов. В дальнейшем происходит снижение показателей объема форсированного выдоха за 1 сек и форсированной жизненной емкости. Соотношение FEV1/FVC (коэффициент Тиффно) в пределах нормы или даже повышено из-за увеличения объемной скорости воздушного потока вследствие повышения эластической отдачи легких. Снижение ТLC хорошо коррелирует с выраженностью клеточной воспалительной реакции в биоптатах легочной ткани [6] и неблагоприятным прогнозом (R. Erbes и соавт., 1997).
   Ценным показателем является диффузионная способность легких (DLCO), снижение которой является одним из ранних признаков заболевания (L. Watters, 1986

      Для оценки активности воспалительного процесса при ИФА используется сканирование легких с галлием-67. Галлий является аналогом железа и связывается в организме с рецепторами трансферрина, которые экспрессируются только на мембранах активных альвеолярных макрофагов, но отсутствуют на нейтрофилах, лимфоцитах и эпителиоцитах 2-го типа (Y. Tsuchiya и соавт.,1992). Поэтому более интенсивное накопление галлия наблюдается при активном альвеолите. Достоинством метода является возможность визуальной оценки протяженности, интенсивности и рисунка активного воспалительного процесса, однако ввиду отсутствия стандартизации метода и четкой количественной оценки галлиевых сканов, а также появлением других более удобных и точных методов, этот метод редко используется в настоящее время.

   Более ценным изотопным методом является позитронное томографическое сканирование легких после ингаляции диэтилен-триаминпентаацетата, меченного технецием-99 (99mTc-DTPA). Данный метод позволяет оценить проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и диффузного альвеолярного повреждения (Y. Anazawa и соавт., 1991). Повышение клиренса 99mTc-DTPA помогает разграничить больных ИФА со стабильным и прогрессирующим течением (t1/2 снижена у больных с более активным воспалительным процессом), а также имеет определенное прогностическое значение (А. Wells,1993).

   Бронхоскопия не имеет самостоятельного значения при ИФА. Наиболее частой находкой при бронхоскопии является картина умеренного катарального бронхита, реже – небольшое количество слизистого секрета.
   Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) является важнейшим диагностическим методом при ИЗЛ и позволяет получить для исследования клетки и жидкость из нижних отделов дыхательных путей. Достоинством метода является возможность получения материала из большего количества альвеол, чем при биопсии, относительная неинвазивность, возможность многократного повторения, а также безопасность процедуры БАЛ.
   Общее число клеток в жидкости БАЛ при ИФА значительно повышено (М. Drentсоавт.,1996). Характерной чертой БАЛ является значительный нейтрофилез (в среднем, 12 – 35%) (L. Watters и соавт.,1987). Следует помнить, что очень выраженное увеличение числа нейтрофилов в БАЛ можно наблюдать также при сопутствующих бактериальных инфекциях.

   Открытая биопсия легких (ОБЛ) является "золотым" диагностическим стандартом при ИФА и позволяет не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания и возможный ответ на терапию. Диагностическая информативность ОБЛ превышает 94%, общее число осложнений – около 5 – 19%, летальность достигает 3% (S. Shah и соавт., 1992). Биопсию производят из нескольких участков: из участков с наибольшими изменениями, по данным рентгенографии или КТ, и из участков с относительно сохранной паренхимой. Обычно берется 2 – 4 образца из верхней и нижней долей легкого. Язычковые сегменты и средняя доля являются наименее подходящими для биопсии, так как в этих областях чаще всего развивается фиброз, не связанный с диффузным заболеванием легких, или застойные явления (J. Ray и соавт.,1976).

   Трансбронхиальная биопсия (ТББ) при ИФА имеет небольшое значение в отличие от так называемых бронхоцентрических заболеваний (саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и без нее), опухолей, инфекционных заболеваний (Т. Kotsimbos, Е. Walters, 1995). Однако в результате ТББ можно исключить перечисленные заболевания; достоинствами ТББ является большая безопасность по сравнению с ОБЛ, недостатком – малый размер получаемого образца и, следовательно, меньшая информативность. Осложнения при ТББ не превышают 7%, летальность практически равна 0 (S. Herf и соавт., 1977).
   Еще одним инвазивным методом диагностики является чрескожная пункционная биопсия (ЧКПБ). Процедура выполняется специальной режущей иглой типа Silverman под местной анестезией. Информативность ЧПБ при ИЗЛ – около 70%, число осложнений – до 30% (в основном, пневмотораксы, не требующие дренирования), летальности нет (А. Niden, F. Salem, 1997).

**Лечение**

   Целью терапии ИФА является улучшение или стабилизация функциональных нарушений, предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Успех терапии зависит от стадии заболевания, соотношения процессов воспаления и фиброза, так как пока возможно воздействовать только на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания, и, практически, не существует эффективных препаратов, способных вызвать обратное развитие фиброза.
   Основой медикаментозной терапии ИФА по-прежнему остаются пероральные глюкокортикостероиды(ГКС). Доза и длительность терапии значительно варьируют. Обычно начальная суточная доза преднизолона составляет от 1,0 – 1,5 мг/кг (идельной массы тела) до 100 мг. Чаще всего всю суточную дозу назначают в один прием, после завтрака. Через 2 – 3 нед проводится оценка переносимости такой терапии. Начальная доза обычно назначается на период до 12 нед. Если, несмотря на терапию высокими дозами ГКС, произошло ухудшение функциональных показателей рассматривается вопрос о назначении цитостатических препаратов. Если же произошло улучшение или стабилизация функциональных показателей, то в течение последующих 3 мес суточную дозу преднизолона уменьшают до 0,5 мг/ кг. В течение последующих 6 мес дозу преднизолона постепенно уменьшают до 0,25 мг/кг в сутки. Терапия ГКС приводит к объективному эффекту лишь у 15 – 20% больных ИФА.

   Цитостатические препараты относятся к терапии второй линии.

Наиболее часто используют два препарата: циклофосфамид и азатиоприн.
   Циклофосфамид относится к цитотоксическим алкилирующим препаратам, иммуносупрессивное действие опосредуется через уменьшение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Обычно препарат назначается peros в дозе 2 мг/кг в сутки, максимальная доза не должна превышать 200 мг в сутки. Оптимальной считается доза, при которой происходит снижение общего числа лейкоцитов до 3 тыс/мл, или числа лимфоцитов в 2 раза. Кроме лейкопении, на фоне терапии циклофосфамидом могут развиваться такие побочные явления, как геморрагический цистит, стоматит, диаррея, повышенная чувствительность организма к инфекциям. Эффективность терапии обычно оценивается через 3 мес от начала лечения.
      При быстром прогрессировании заболевания могут оказаться эффективными короткие внутривенные курсы пульс-терапии преднизолоном 250 мг через каждые 6 ч или циклофосфамидом 2 мг/сут однократно в течение 3 – 5 дней. В открытом нерандомизированном исследовании R. Baughman, E. Lower показана высокая эффективность внутривенного циклофосфамида, назначаемого каждые 2 нед в дозе 500 – 1800 мг (R. Baughman, E. Lower, 1992).
      Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, подавляет синтез антител, снижает число натуральных киллеров (J. Lynch, W. McCune, 1997). По сравнению с циклофосфамидом, азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, однако обладает более мощным противовоспалительным действием: блокада синтеза простагландинов, снижение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления (D. Fox, W. McCune, 1994). Препарат назначается peros в дозе 1 – 3 мг/кг в сутки. Начальная доза 50 – 100 мг/сут, с последующим повышением на 25 – 50 мг через каждые 2 – 4 нед до оптимальной (максимальная доза не должна превышать 250 мг/сут). Основными побочными проявлениями являются панцитопения (при снижении числа лейкоцитов ниже 3 тыс/мл или тромбоцитов ниже 100 тыс/мл, доза препарата должна быть снижена), желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность.

   К другим иммуносупрессивным препаратам, которые могут применяться при лечении ИФА, относятся D-пеницилламин, циклоспорин А.
   D-пеницилламин блокирует образование поперечных связей коллагена и дальнейшее фиброзообразование. Препарат, как правило, более эффективен при обострении или быстром прогрессировании заболевания, при развитии фиброзирующихальвеолитов на фоне ДЗСТ. Начальная доза препарата 300 – 450 мг/сут, затем дозу повышают на 300 мг каждую неделю, максимальная доза обычно около 1800 мг/ сут. В настоящее время D-пеницилламин применяют довольно редко, так как препарат обладает серьезными побочными эффектами (J. Meyer-Sydow и соавт., 1990).
   Циклоспорин А является эффективным супрессором Т-лимфоцитов, уменьшает гуморальный и клеточный иммунный ответ. Так как Т-лимфоциты имеют значение в процессе воспаления при ИФА, применение циклоспоринаА может иметь свою точку приложения при заболевании. В настоящее время проведено несколько открытых исследований, посвященных применению циклоспоринаА при ИФА. Комбинация препарата с преднизолоном оказалась эффективной у пациентов с UIP и у NIP, однако часто требуется отмена препарата ввиду побочных реакций: развитие тяжелой артериальной гипертензии, почечная недостаточность (J. Moolman и соавт.,1991).
      Кроме медикаментозной терапии, как и при других заболеваниях легких, при развитии гипоксемии используют терапию кислородом. Показания к длительной оксигенотерапии обычно не отличаются от принятых при хроническом обструктивном заболевании легких: 1) РаО2 в покое менее 55 мм рт.ст.; 2) РаО2 в покое в пределах 55 – 60 мм рт. ст. при наличии признаков легочного сердца или полицитэмии; 3) снижение PaO2 менее 55 мм рт. ст. при физических нагрузках, во время сна. Пациенты с ИФА нуждаются в более высоком назначении потока О2, чем при других заболеваниях легких, ввиду более выраженных вентиляционно-перфузионного дисбаланса и ограничения диффузионной способности легких (А. Braghioli и соавт.,1993).
   Кислородотерапия способна уменьшить диспное, повысить интенсивность и длительность физических нагрузок у больных ИФА.

   Трансплантация легких является на сегодняшний день самым наиболее значимым достижением в области терапии ИФА. Около 15% всех трансплантаций легких в мире выполняются у пациентов с ИФА (J. Edelman, R. Kotloff, 1997). Показаниями к трансплантации легких являются: диспное – III класс по NYHA; снижение VC или FVC ниже 65% ; гипоксемия при физической нагрузке; снижение DLCO менее 30% (S. Smith, 1997).   Перспективными направлениями терапии ИФА являются ингибиторы факторов роста, ингибиторы цитокинов, антифиброзные препараты (ниацин, таурин, pirfenidone), антипротеазы, препараты сурфактанта, генная терапия.

**Вывод**

Идиопатический фиброзирующийальвеолит является одним из наиболее неблагоприятных заболеваний среди ИЗЛ. К сожалению, приходится признать, что современная медицина пока не располагает эффективными методами терапии ИФА. На основании имеющихся ретроспективных исследований очень трудно сделать выводы об эффективности какой-либо терапии при ИФА, тем более что интерпретация результатов исследований затруднена, в связи с отсутствием данных об естественном течении заболевания.