

ГЛАВА 2. ФИБРОЗИРУЮЩАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

М.М. Илькович

CHAPTER 2. PROGRESSIVE FIBROTIC LUNG DISEASE

Mikhail M. Ilkovich

Заболевания легких, сопровождающиеся формированием 2-стороннего фиброзирующего процесса, в последние годы привлекают пристальное внимание ученых и практических врачей. Важной особенностью упомянутых заболеваний является неуклонное прогрессирование фиброзирующего процесса с формированием в конечной стадии распространенного интерстициального фиброза, тракционных бронхиоло- и бронхоэктазов, формирование «сотового легкого», а в ряде случаев, в особенности при обострении, – появление в различной степени выраженного симптома «матового стекла» при компьютерной томографии (КТ) [1–3]. В руководствах по клинической практике Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) последних 10 лет, включая 2022 г., такая КТ-картина описана как паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), что, по мнению авторов, соответствует клиническому диагнозу «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ). КТ-симптом «матового стекла» рассматривается как индикатор наличия и выраженной активности воспалительного процесса. В этом случае речь идет, естественно, не о бактериальном, а об иммунном воспалительном процессе [2].

В клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) в течение 40 последних лет наблюдали > 1 500 больных с т. н. идиопатическим легочным фиброзом, что привело нас и ряд других авторов к убеждению, что КТ-паттерн ОИП – это исход не только ИЛФ. К такому же исходу могут приводить и ряд других заболеваний, в частности экзогенные (аллергические, токсические) альвеолиты, саркоидоз легких в далеко зашедшей стадии (т. н. фиброзирующий саркоидоз легких), синдром поражения легких при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (СИРЗ) соединительной ткани (классический пример – поражение легких при системной склеродермии). Исходом всех упомянутых заболеваний, как и при ИЛФ, является, как правило, формирование КТ-картины ОИП. Как показывает клинический опыт, в таких случаях прогрессирование патологического процесса уже может

не зависеть от особенностей причинного повреждающего фактора [4, 5].

Необходимо указать еще на один аспект, общепринятый и в то же время абсолютно ошибочный. В международных консенсусах, касающихся этой проблемы, представлены классические критерии диагностики ИЛФ: распространенный интерстициальный фиброз, тракционные бронхиоло- и бронхоэктазы и формирование «сотового легкого». Отсутствии, например, КТ-признака «сотового легкого» исключает возможность поставить диагноз ИЛФ, морфологическим синонимом которого является понятие ОИП, – соответственно, пациент не может воспользоваться возможностью получить бесплатное лечение антифибротическими препаратами (АФП), гарантированное государством. Здесь скрыт еще один подводный камень: из лексики врачей-пульмонологов исчезло понятие «ранняя диагностика ИЛФ», так как если нет упоминавшихся КТ-признаков (в частности, «сотового легкого»), то нет и диагноза ИЛФ, а если на КТ определяется «сотовое легкое», то болезнь уже достигла далеко зашедшей стадии. Специалисты по имидж-диагностике достаточно быстро предложили новые термины. Так, в клинических рекомендациях ERS и ATS от 2018 г. было предложено выделять 4 категории паттернов ОИП: определенный, вероятный, неопределенный и альтернативный [3]. Эти же категории паттернов были сохранены с незначительными уточнениями и в новой редакции клинических рекомендаций 2022 г. [6]. Однако, по нашему глубокому убеждению, такого рода научнообразные рассуждения о вероятных, неопределенных и альтернативных паттернах ОИП, во-первых, вводят врача в заблуждение, а во-вторых, отдаляют постановку диагноза и объективно приводят к ухудшению прогноза. Вместо того, чтобы обсуждать критерии ранней диагностики, авторы ведут абсолютно бесплодную дискуссию неких неопределенных, вероятных и альтернативных паттернах ОИП. Следует помнить, что пациент обращается затем, чтобы был установлен диагноз и назначено лечение. Какое же лечение может быть назначено больному, у которого выявляется КТ-паттерн неопределенной, альтернативной или другой ОИП? Такой подход

к диагностике представляется иррациональным, он практически исключает раннюю диагностику и, самое главное, отдалает постановку диагноза на тот период, когда прогноз заболевания необратимо неблагоприятный. Складывается впечатление, что врач, установив наличие у пациента всех критериев, свидетельствующих об ИЛФ (ОИП), полагает, что после назначения АФП «сотового легкого» вновь будет представлять собой нормальную легочную ткань.

Однако вернемся к упоминавшимся ранее заболеваниям, исходом которых также является КТ-паттерн ОИП. В последние годы в публикациях западных коллег используется термин «прогрессирующий легочный фиброз», что является косвенным подтверждением факта, что исходом целого ряда заболеваний является паттерн т. н. ОИП [2]. Можно долго проводить дифференциальную диагностику и наблюдать пациента с прогрессирующим фиброзом легких (что врачи часто практикуют, называя этот процесс «динамическим наблюдением») и не иметь никакой возможности помочь больному, так как до недавнего времени государство обеспечивало бесплатными, но дорогостоящими АФП только пациентов с ИЛФ. В последнее время к ИЛФ добавлены т. н. фиброзирующий саркоидоз и поражение легких при системной склеродермии. Но существующая концепция показаний для назначения АФП отодвигает сроки их использования на тот период, когда результаты терапии уже не будут существенно влиять на прогноз. Это классический пример, иллюстрирующий неэффективность действий вследствие ошибочной идеологии. Назначение АФП на стадии формирования «сотового легкого» вряд ли может существенно повлиять на прогноз, однако в полной мере могут проявиться нежелательные реакции, которыми нередко сопровождается прием АФП. Использование термина «прогрессирующий фиброз легких» — это шаг вперед [2, 3]. Однако почему не пойти дальше и вместо понятия «прогрессирующий фиброз» ввести термин «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких»? Назвав болезнь болезнью, мы тем самым признаем, что обсуждаемому патологическому процессу присущи все атрибуты заболевания: начало; течение — острое, подострое, хроническое; исход — КТ-паттерн ОИП [5, 7].

Таким образом, если отбросить рассуждения, многие из которых представляются не только умозрительными, но и псевдонаучными, и внедрить в практику врача-пульмонолога понятие «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких» (ПФБЛ), будет сделан принципиально важный шаг к «легитимизации» этого заболевания, к улучшению его ранней диагностики и, следственно, к более раннему назначению АФП.

Это позволяет сформулировать критерии диагностики прогрессирующей ПФБЛ:

- инспираторная одышка различной степени выраженности;

- прогрессирующее снижение диффузионной способности легких;
- повышение давления в легочной артерии, определяемое при эхокардиографии (ЭхоКГ);
- КТ-изменения, выраженные в разной степени (зависят от стадии заболевания, на которой проводится исследование), — усиление легочного рисунка за счет интерстиция, как правило 2-стороннее, ретикулярные изменения с обеих сторон, участки «матового стекла», а в далеко зашедших случаях — распространенные фиброзные изменения, тракционные бронхиоло- и бронхоэктазы, формирование «сотового легкого».

Представленные четкие признаки, клинические, функциональные и КТ-томографические, могут развиться у пациента без какой-либо внешней или установленной внутренней причины. Есть все основания определять такое состояние как *идиопатическую фиброзирующую болезнь легких*. В тех же случаях, когда комплекс упомянутых изменений (нарушений) развивается как синдром поражения легких при СИРЗ соединительной ткани, прогрессирующем фиброзирующем саркоидозе легких или как исход экзогенных (аллергических, токсических) альвеолитов, следует констатировать наличие *прогрессирующей фиброзирующей болезни легких* с указанием первопричины этого состояния, если она известна.

В наших предыдущих публикациях представлена т. н. объединительная концепция идиопатических интерстициальных пневмоний [4, 5, 7]. Разделение единого патологического процесса «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» на 7–8 нозологических форм (идиопатических интерстициальных пневмоний), доминирующее на Западе, представляется анахронизмом, не выдерживающим никакой критики, вносит беспорядок в представления врачей об этой патологии, затрудняет диагностику и отдалает сроки назначения адекватного лечения. Достоинно сожаления, что эти концепции переводятся на русский язык без какого-либо логического, а тем более критического осмысления, внедряются в сознание научных работников, практических врачей. Именно эти, смеем утверждать, ошибочные представления многократно повторяются в публикациях отечественных авторов и, естественно, в клинических рекомендациях, составленных на основе зарубежных.

Думается, нет необходимости возвращаться к обоснованию объединительной концепции ИЛФ, подтверждающей реальное существование одного заболевания — идиопатической фиброзирующей болезни легких, имеющей начало (острое, подострое, хроническое) и неизменно заканчивающейся (особенно из-за поздней диагностики и неадекватного лечения) паттерном ОИП. Эта концепция представляется логичной, обоснованной клиническим опытом наблюдения 1 328 больных в клинике пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Анализ заключительных стадий течения ИЛФ, гиперчувствительного пневмонита, токсических альвеолитов, поражения легких при СИРЗ, саркоидозе легких с фенотипом фиброзирования подтверждает необходимость (и целесообразность) использования термина ПФБЛ. На стадии формирования фиброза упомянутые выше заболевания практически не различаются ни по клиническим, ни по функциональным, ни по КТ-признакам, а нередко и морфологически. Формирование фиброзирующего процесса при каждом из этих заболеваний может иметь мало значащие особенности, но они не оказывают существенного влияния на динамику и исход основного процесса. В этом кроется еще один ресурс или путь к более ранней диагностике и началу лечения. Если пациент пришел к врачу уже на стадии прогрессирующего фиброзирующего процесса, нет необходимости тратить время на длительное выяснение того, что именно привело к этому состоянию. Если учесть, что в арсенале подавляющего большинства врачей отсутствует такая высокоточная диагностическая методика, как определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), установление природы заболевания, приведшего к развитию фиброзирующего процесса, затянется на продолжительный период. В итоге назначение АФП только приведет к развитию нежелательных явлений, как уже упоминалось.

Установив диагноз ПФБЛ, врач должен стремиться определить степень активности патологического процесса, так как именно от адекватного решения этой задачи зависит, сколько проживет пациент. Наличие активности воспалительного процесса (независимо от исходной причины, приведшей к ПФБЛ), является абсолютным показанием для назначения системных глюкокортикостероидов (сГКС). Вряд ли можно согласиться с утверждением, приведенным в клинических рекомендациях для врачей, что сГКС противопоказаны во всех случаях. Решение этого вопроса зависит от наличия показателей, характеризующих активность воспалительного процесса, и степени их выраженности [4, 8].

Следует отметить, что определение критериев активности при фиброзирующих процессах в легких обсуждается в научных и научно-практических публикациях как нечто малозначительное либо не обсуждается вовсе. С таким положением категорически нельзя согласиться. Стоит задаться вопросом, который уже стал традиционным: из чего формируется фиброзная ткань? Согласно упомянутой в начале главы аксиоме, легочная ткань реагирует на известные и неизвестные повреждающие факторы стереотипно: формируется картина интерстициального отека, далее — интерстициального воспаления (альвеолита) и, наконец, интерстициального фиброза. Безусловно, эти 3 стадии даже у одного и того же больного могут быть выражены в разной степени, проникать одну в другую. Однако главный вывод, который можно сделать, таков: без отека и воспале-

ния не будет фиброза. В таком случае невозможно не обращать внимания на упомянутые предстadiumы формирования фиброзной ткани. Наличие воспалительной фазы (отека и альвеолита) как предиктора формирования фиброза подчеркивается и в зарубежных публикациях: «...прогрессирующий легочный фиброз часто начинается с воспалительной фазы, запускаемой эндогенным аутоантигеном или экзогенными антигенами, такими как триггеры окружающей среды» [2].

С момента появления АФП действия врача стали стереотипными и сводятся к тому, чтобы «лечить фиброз». Именно с такими ожиданиями обращаются к специалисту отдельные пациенты. Однако правомерно ли утверждать, что деформированная фиброзной тканью альвеола, бронхиола и сосуды превратятся в нормальную легочную ткань под влиянием АФП? Эти препараты замедляют скорость формирования фиброза, но не более того. Если не погасить активность воспаления, усилия врача будут напрасны. Определить наличие и степень активности воспалительного процесса — далеко не простая задача, но без этого компонента все попытки помочь больному с ПФБЛ обречены на неудачу. Представленные рассуждения подтверждены более чем 40-летним опытом клиники пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких: диагностика, лечение и наблюдение 1 577 больных с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких позволяют сформулировать некоторые практические рекомендации, касающиеся критериев активности воспалительного процесса.

Итак, об активности воспалительного процесса могут свидетельствовать следующие признаки:

- клинические — усиление инспираторной одышки за определенное время (в течение ≥ 2 последних нед.);
- функциональные — снижение DL_{CO} на $\geq 10\%$ за последние 1–2 мес. по сравнению с исходными показателями, снижение форсированной жизненной емкости легких на $\geq 15\%$ по сравнению с исходными показателями за тот же период;
- тенденция к повышению давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ;
- прогрессирование выявленных ранее КТ-признаков фиброзирующего процесса, появление или расширение участков «матового стекла»;
- лабораторные показатели, в частности повышение в крови уровня С-реактивного белка (референсные значения — 0–1 мг/л); интерлейкина (IL)-6 — важнейшего медиатора острой фазы воспаления (изменение уровня по сравнению с исходным), изменение в сыворотке крови уровней других биомаркеров по сравнению с исходным (гликопротеина Krebs von den Lungen-6, IL-17, трансформирующего фактора роста- β).

Необходимо учитывать, что содержание упомянутых лабораторных показателей меняется с некоторой задержкой во времени (2–4–8 нед.), в связи с чем

приоритетными критериями, свидетельствующими об активности воспалительного процесса, являются клинические признаки, DL_{CO} , динамика уровня давления в легочной артерии, КТ-признаки фиброзирующего процесса. Необходимо напомнить, что назначение и доза сГКС должны полностью зависеть от степени активности воспалительного процесса. В тех случаях, когда фиброзирующий процесс в легких развился как синдром основного заболевания (в частности, при СИРЗ), исследование активности патологического процесса следует проводить по правилам и в объеме, общепринятым при ревматологической патологии.

Итак, принципиальные положения таковы: воспаление у этих пациентов является первопричиной фиброза; АФП тормозят прогрессирование фиброза; на воспаление можно воздействовать только добавлением к лечению сГКС, доза которых определяется активностью процесса. Отсутствие признаков активности воспалительного процесса в течение длительного времени свидетельствует о том, что сГКС не показаны. У пациентов с минимальными признаками активности воспалительного процесса доза сГКС должна быть также минимальной, а максимальной – при возникновении обострения патологического процесса. Как показывает опыт, большинство больных с ПФБЛ нуждаются в минимальных дозах сГКС и терапевтических дозах АФП. Думается, в настоящее время это пока единственный путь, который позволяет продлить жизнь таким больным.

В последнее время появились сообщения о новом препарате – памревлумабе. Памревлумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела, ингибирующие фактор роста соединительной ткани (CTGF). Механизм действия отличается от такового существующих АФП, что вселяет надежду на возможность комбинированной терапии [9].

Таким образом, представленные данные позволяют сделать заключение о том, что прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, возникающий и развивающийся вследствие неизвестных причин, может быть обозначен как идиопатическая фиброзирующая болезнь легких. Этот термин объединяет все т. н. идиопатические интерстициальные пневмонии и по течению может быть острым, подострым или хроническим. КТ-картина ОИП может как развиться в результате неизвестных причин (идиопатическая фиброзирующая болезнь легких), так и формироваться в исходе таких заболеваний, как экзогенные аллергические и токсические альвеолиты, фиброзирующий саркоидоз органов дыхания, синдром поражения легких при СИРЗ (классический пример – системная склеродермия). Оптимальной формулировкой диагноза, которая не будет вводить в заблуждение врача и, главное, полностью соответствовать сути, могло бы быть название «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких». Разумеется, это групповой

диагноз, а стремиться нужно к конкретному, однако не следует и ставить невыполнимые задачи. Далеко не в каждом даже областном центре есть диффузион-тест, информативная диагностическая ценность которого при этой патологии не имеет себе равных. Мало того, спирографическое исследование у данной категории больных практически неинформативно (показатели нередко соответствуют нижней границе нормы). Вот почему такие пациенты не могут получить группу инвалидности: врач-эксперт ориентируется только на нормальные спирографические показатели, а тот факт, что DL_{CO} резко снижена ($< 20\%$ _{долж.}) и срок жизни больных резко ограничен, остается без внимания. Нередки ситуации, когда при КТ определен далеко зашедший фиброзирующий процесс (распространенный пневмофиброз, тракционные бронхоэктазы, распространенные участки «сотового легкого»), DL_{CO} составляет 15–20%_{долж.} (в клинических рекомендациях Российского респираторного общества, утвержденных Министерством здравоохранения РФ, $DL_{CO} < 40\%$ _{долж.} расценивается как абсолютный признак летального исхода), однако все спирографические показатели находятся на нижней границе нормы и потому пациент не получает даже III группы инвалидности. Чтобы избежать подобных ситуаций и ускорить назначение АФП, представляется целесообразным использовать в медицинской практике термин ПФБЛ и безотлагательно принимать решение о применении АФП. После этого может быть проведена более прицельная диагностика в специализированной клинике с целью установления причины ПФБЛ. Такой подход позволит назначать АФП на более ранних стадиях болезни без затрат времени на длительное обследование, от которого уже мало что зависит.

Принципиально важный подход к лечению следующий: установление диагноза ПФБЛ должно быть абсолютным показанием для назначения АФП. После установления диагноза ПФБЛ должна быть незамедлительно определена степень активности воспалительного процесса и решен вопрос об адекватной дозе сГКС. Возможны варианты: если КТ-признаки болезни стабильны в течение последних 4–6 мес. и DL_{CO} в течение этого периода не снижается, то сГКС не показаны. Если же КТ-признаки заболевания и DL_{CO} в течение 4–6 мес. имеют тенденцию к ухудшению, комбинированная терапия (сГКС + АФП) обязательна.

Литература

1. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Consilium Medicum*. 2017; 19(3): 17–23.
2. Liu G.Y., Budinger G.R.S., Dematte J.E. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Brit. Med. J.* 2022; 377: e066354. doi:10.1136/bmj-2021-066354.
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update)

and progressive pulmonary fibrosis in adults: an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(9): e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.

4. Илькович М.М., ред. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: Гэотар-Медиа, 2021.

5. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. *Тер. архив.* 2021; 93(3): 333–336. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200660.

6. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198(5): e44–68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255S.

7. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Доктор.Ру.* 2018; 148(4): 14–17.

8. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мержоева З.М. и др. Обострение идиопатического легочного

фиброза. *Терапевтический архив.* 2020; 92(3): 73–77. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000402.

9. Yanagihara T., Tsubouchi K., Ghaliouf M. et al. Connective-tissue growth factor contributes to TGF- β 1-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* 2022; 66(3): 260–270. doi: 10.1165/rcmb.2020-05040C.

Информация об авторе

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)