

ГЛАВА 5. ПНЕВМОНИТЫ ИНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ВИРУСНЫЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ЛУЧЕВЫЕ И ДРУГИЕ

Г.П. Орлова

CHAPTER 5. PNEUMONITES OF OTHER ORIGINS: VIRAL, RADIATION-INDUCED, CHEMICAL, AND OTHERS

Galina P. Orlova

Легочная ткань стереотипно реагирует на разнообразные известные и неизвестные факторы: повреждение ведет к развитию интерстициального отека с последующим притоком в легкие клеточных элементов и их пролиферацией (интерстициальное воспаление – альвеолит), а также к формированию интерстициального фиброза как конечной стадии. В зависимости от характера воздействия, состояния макроорганизма и наличия факторов риска, предрасполагающих к патологии легких, заболевание может протекать остро, подостро, хронически и проявляться паттернами различных интерстициальных пневмоний, бронхиолитами.

В развитии патологического процесса при экзогенном токсическом альвеолите (ЭТА) участвуют как иммунная система (активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета), так и система оксидант-антиоксидантной защиты (повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов при

снижении антиоксидантной активности) и система «протеазы – ингибиторы протеаз» с резким повышением активности протеолитических ферментов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [1]. Схема представлена на рис. 1.

В последние годы все чаще применяют термин «пневмонит» по аналогии с зарубежным *pneumonitis*. На наш взгляд, понятие «альвеолит» наиболее полно отражает область поражения, которой является легочная паренхима (система ацинусов), в то время как *pulmon*- включает в себя легкое в целом (трахеобронхиальное дерево и легочную паренхиму).

Вирус-ассоциированные интерстициальные заболевания легких

Вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких (ВА-ИЗЛ) – это интерстициальное заболевание легких, вызванное вирус-индуцированным «цитокиновым штормом», которое

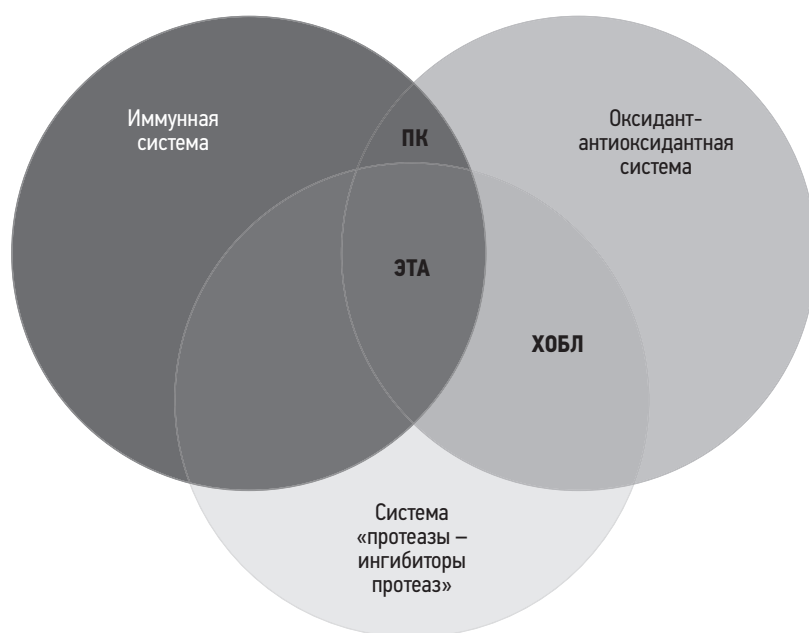


Рис. 1. Концепция развития токсико-пылевых заболеваний легких

Примечание: ПК – пневмокозиоз; ЭТА – экзогенный токсический альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

протекает с поражением альвеолярного эпителия, а при *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) – и с поражением эндотелия сосудов легких.

Факторы риска развития ВА-ИЗЛ – возраст > 65 лет, заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, ожирение, иммунодефицитные состояния.

Патогенез и патологическая анатомия

В основе поражения легких при COVID-19 и гриппозных пневмониях лежит вирусное поражение клеток альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов легких (SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелиальная дисфункция, эндотелиит и синдром гиперкоагуляции) с освобождением провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) – синдром активации макрофагов. При тяжелом течении COVID-19 развиваются: патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типов) иммунитета; «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов (интерлейкинов (IL)-1, -2, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -17, -18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферона (IFN)- γ индуцируемого белка-10, IFN- α и IFN- β , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, макрофагального воспалительного белка-1 α), а также маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), ферритина) [2].

Морфологическая картина при ВА-ИЗЛ неспецифична и зависит от тяжести течения заболевания и степени активности воспаления. При COVID-19, так же как и при других коронавирусных инфекциях и гриппе А(Н1N1), основным морфологическим паттерном является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от перечисленных заболеваний, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла. Отмечается картина острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – «шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения: резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких. В отличие от «свиного» гриппа А(Н1N1), для SARS-CoV-2 характерно поражение сосудистой системы легких и выраженный альвеолярно-геморрагический синдром.

Клиническая картина

Для ВА-ИЗЛ характерны клинические симптомы острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела, преимущественно сухой кашель, выраженная слабость в сочетании с проявлениями поражения легких (прогрессирующая одышка, ощущение заложенности в грудной клетке). Могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса (при COVID-19). Среди первых симптомов могут быть миалгия, головные боли, спутанность сознания, кровохарканье, диарея, тошнота, рвота, сердцебиение.

Диагностика

Всем больным для уточнения этиологии заболевания рекомендуется вирусологическое обследование, включая определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, а также в образцах слюны иммунохимическими методами. Выявление антител к SARS-CoV-2 помогает оценить иммунный ответ на текущую или перенесенную инфекцию. Показатели биохимического анализа крови неспецифичны, но могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений. Уровни СОЭ, СРБ, ферритин помогают оценить активность воспалительного процесса. Повышение прокальцитонина свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации. Коагулограмма и определение уровня D-димера крайне важны для своевременной диагностики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При неблагоприятном течении заболевания отмечено увеличение острофазового белка ферритина.

Гипервоспаление при COVID-19 может проявляться цитопенией (лейкопенией и лимфопенией), коагулопатией (тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и повышением D-димера крови). При ОРДС наибольшее значение для мониторинга состояния и оценки эффекта терапии имеют IL-6, D-димер, ферритин, фибриноген, СРБ. Уровни IL-6, IL-10 и TNF- α возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении [2].

Пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом (SpO₂) показана для выявления дыхательной недостаточности (ДН) и оценки выраженности гипоксемии.

Ведущим методом диагностики ВА-ИЗЛ является компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). КТ-картина характеризуется снижением прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», диффузным поражением легочной ткани (КТ-паттерн острой интерстициальной пневмонии (ОсИП), участки консолидации с тракционными бронхоэктазами). Все выявляемые при лучевых исследованиях признаки, включая КТ-симптомы, не являются специфичными для какого-либо вида инфекции и не позволяют установить этиологический диагноз. В процессе лечения может наблюдаться полный или частичный регресс изменений в легких (рис. 2).

В связи с отсутствием доказательной базы изменения в легких у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, нецелесообразно определять как фиброз, в т. ч. как фиброзные изменения, остаточный фиброз, постковидный фиброз и др. КТ-изменения следует трактовать как остаточные изменения после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии [2]. Эти изменения могут быть обусловлены не только ВА-ИЗЛ, но и ее осложнениями, наиболее часто – ТЭЛА мелких ветвей.

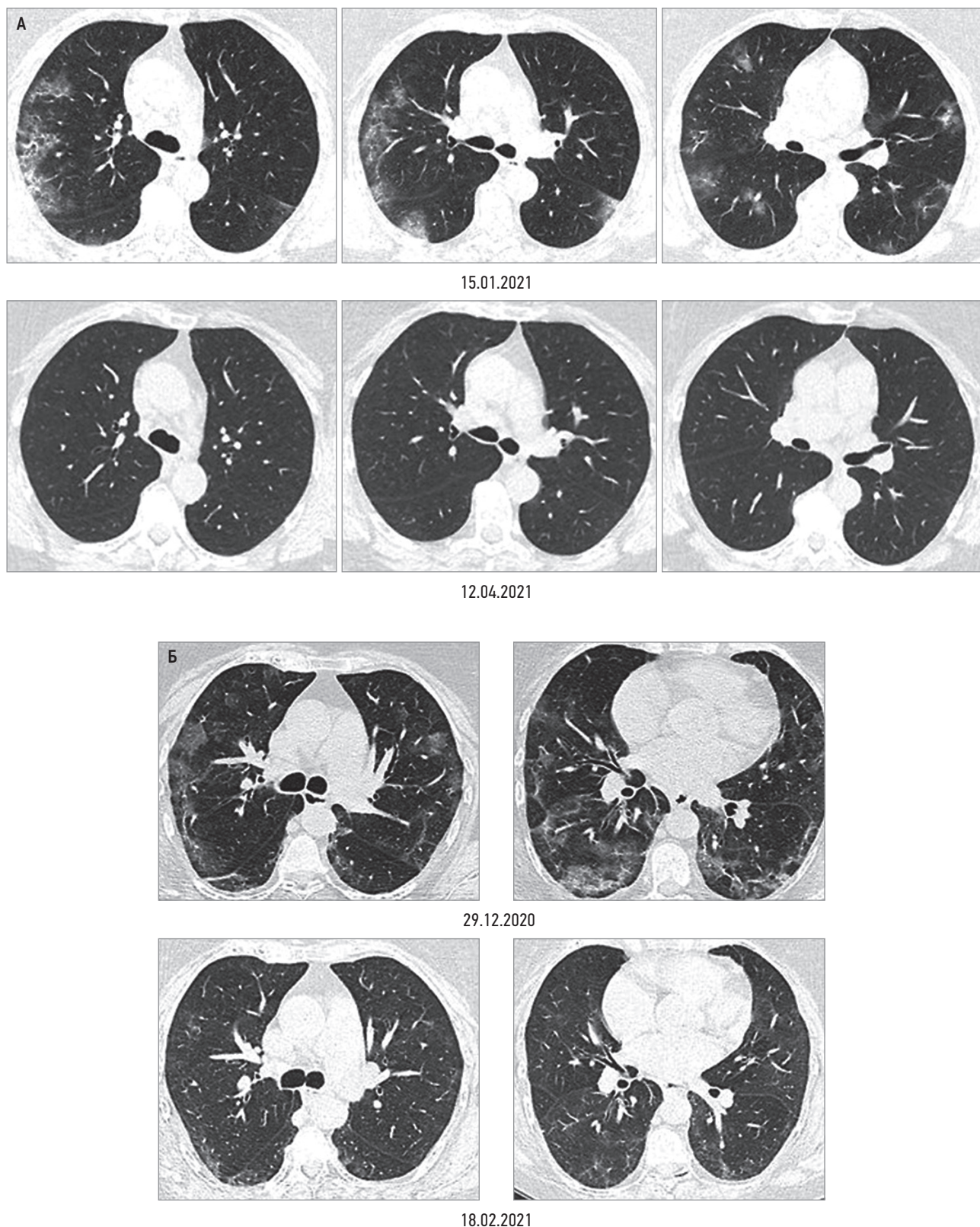


Рис. 2. Динамика на фоне терапии COVID-19-вирусной пневмонии: А – полный регресс изменений; Б – частичный регресс изменений. Компьютерная томография

Эксперты Европейского респираторного общества выделяют следующие типы COVID-19 в зависимости от срока, прошедшего с его начала: острый – 4 нед. после установления диагноза; длительный – период после острого COVID-19; постковидный син-

дром – > 12 нед. после постановки диагноза (признаки и симптомы, которые развиваются в период новой коронавирусной инфекции или после нее, длятся > 12 нед. и не объясняются альтернативными диагнозами) [3].

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими ИЗЛ, бактериальными пневмониями.

Лечение

Лечебная тактика ВА-ИЗЛ зависит от стадии заболевания, степени активности воспаления, наличия осложнений.

Этиотропную терапию следует начинать в ранние сроки, не позднее 7–8-го дня от начала болезни. В настоящее время при лечении COVID-19 могут использоваться фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая РНК (2-цепочечная), препараты моноклональных антител, умифеновир и IFN- α . В настоящее время применяются 1-компонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб + этесевимаб, касиривимаб + имдевимаб) препараты моноклональных антител [2]. Эти лекарственные средства не зарегистрированы в РФ, в связи с чем их назначение возможно при наличии препарата в субъекте РФ, соответствующем решению врачебной комиссии и разрешении на временное обращение (Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов»).

Патогенетическая терапия ВА-ИЗЛ. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами 1-го выбора для лечения больных с ВА-ИЗЛ. При вирусной пневмонии с ДН/ОРДС и с признаками «цитокинового шторма» могут применяться следующие схемы введения ГКС: дексаметазон в дозе 6–20 мг в сутки внутривенно, в зависимости от тяжести состояния – за 1–2 введения; метилпреднизолон в дозе 60 мг/введение внутривенно каждые 6–8 ч [1]. При признаках синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие 2–3-ростковой цитопении) применяется метилпреднизолон в дозе 125 мг, введение внутривенно каждые 6–12 ч или дексаметазон 6–20 мг внутривенно. В течение 3–4 суток доза ГКС максимальная, затем ее снижают по мере стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови). Доза ГКС снижается на 20–25% на введение в день в первые 2 суток, далее – на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены [2].

Альтернативные терапевтические схемы включают блокаторы янус-киназ, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2]. Рекомендуется назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба) или селективного ингибитора янус-киназ (упадацитиниба) либо ГИБП – антагониста рецептора IL-6 (левилимаба) подкожно / внутривенно, или блокатора IL-6 (олокизумаба) подкожно / внутривенно, или антагониста рецептора IL-1 α /IL-1 β (анакинры) при сочетании ВА-ИЗЛ с ≥ 2 признаками:

- SpO₂ ≥ 97 без признаков одышки;
- 3 норм (N) \leq уровень СРБ ≤ 6 N;
- t° тела 37,5–37,9 °C в течение 3–5 дней;
- число лейкоцитов – 3,5–4,0 $\times 10^9$ /л;
- абсолютное число лимфоцитов – 1,5–2,0 $\times 10^9$ /л.

Рекомендуется внутривенное назначение антагонистов рецептора IL-6 (тоцилизумаба, сарилумаба или левилимаба), или блокатора IL-6 (олокизумаба), или антагониста рецептора IL-1 α /IL-1 β (анакинры) при прогрессировании заболевания в сочетании с ≥ 2 признаками:

- SpO₂ 94–97%, одышка при физической нагрузке;
- 6N \leq уровень СРБ < 9N;
- t° тела ≥ 38 °C в течение 3–5 дней;
- число лейкоцитов – 3,0–3,5 $\times 10^9$ /л;
- абсолютное число лимфоцитов – 1,0–1,5 $\times 10^9$ /л.

Рекомендуется назначение антагонистов рецепторов IL-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, или левилимаба), или блокаторов IL-1 (канакинумаба, анакинры), или блокатора IL-6 (олокизумаба) внутривенно при прогрессировании заболевания в сочетании с ≥ 2 признаками (терапия ранее назначенными ингибиторами янус-киназ может быть продолжена):

- SpO₂ $\leq 93\%$, одышка в покое / прогрессирующая одышка в течение первых 2–3 дней;
- t° тела > 38 °C в течение 2–3 дней;
- уровень СРБ ≥ 9 N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5-й дни заболевания;
- число лейкоцитов < 3,0 $\times 10^9$ /л;
- абсолютное число лимфоцитов крови < 1,0 $\times 10^9$ /л;
- уровень ферритина сыворотки крови ≥ 2 N на 3–5-й дни заболевания;
- уровень ЛДГ сыворотки крови $\geq 1,5$ N на 3–5-й дни заболевания.

Антитромботическая терапия включает применение профилактических доз прямых пероральных антикоагулянтов: ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин – 75 мг 2 раза в сутки). Применение низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса натрия как минимум в профилактических дозах показано всем больным ВА-ИЗЛ и должно продолжаться до выписки. Необходима продленная профилактика ТЭЛА в течение 35 дней после выписки при контроле уровня D-димера [2].

При наличии остаточных COVID-ассоциированных изменений в легких показано назначение Лонгидазы® (бовгиалуронидазы азоксимера) не позднее 2 мес. после острой фазы COVID-19 по 3 000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней, курс – 15 инъекций [4].

Экзогенный токсический альвеолит, вызванный воздействием химических веществ

Общая характеристика ЭТА представлена в главе 3 «Токсические поражения легких» раздела 21 настоящего руководства, поэтому здесь стоит рассмотреть отдельные формы, развившиеся под воздействием различных химических веществ.

Ардистил-синдром

В 1992 г. впервые было описано развитие облитерирующего бронхиолита (ОБ) с организуемой пневмонией (ОП) у 6 рабочих текстильного производства в Валенсии (Испания) при использовании спрея, содержащего полиамидамин акрамин-FWN. Название «ардистил-синдром» обусловлено названием производств, где отмечались первые 6 смертельных случаев этого заболевания [5]. Патогенетические механизмы остаются неизученными, предполагается прямое токсическое воздействие на легочную паренхиму. Заболевание развивалось через 1 мес. после начала работы с красителем, средняя продолжительность экспозиции составила $9,1 \pm 3,5$ мес. (от 2,8 до 13,7 мес.) [5]. При КТВР высокого разрешения (КТВР) выявляют 2 типа изменений: участки субплевральной консолидации и множественные мелкие очаги, сменяющиеся интерстициальным фиброзом. Морфологическая картина характерна для ОП, облитерирующего бронхиолита с ОП (ОБОП). В отдельных случаях выявляются НСИП и ОсИП. При КТВР определяется картина ОП, ОБОП, реже – НСИП.

Исследование и наблюдение в течение года за 27 больными, работавшими на предприятие в Ва-

ленсии, показало наличие таких внелегочных проявлений, как носовое кровотечение, у 17 пациентов, нарушение памяти и минимальные неврологические расстройства (головная боль, парестезии, тремор) в 18 случаях, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, диарея) у 14 чел. [6]. Прогноз при ОП благоприятный, улучшение может наступить в течение 1 года. При ОБОП, фиброзе прогноз менее оптимистичный: у 17% пациентов заболевание прогрессирует даже на фоне ГКС терапии [7].

Экзогенный токсический альвеолит, вызванный воздействием нейлонового флока

Первые случаи ИЗЛ в компаниях, производящих флок, были описаны в 1990-х гг. в Канаде, а через 3–4 года – в США [7]. Нейлоновый флок представляет собой мельчайшие короткие волокна (10–15 мкм в диаметре и ~ 1 000 мкм длиной), образующиеся при разрезании нейлонового волокна и применяется для выработки велвет-подобных покрытий. Повреждающее действие флока обусловлено игольчатыми линейными структурами на концах нейлоновых волокон, образующихся при их разрезании [8] (рис. 3).

Морфологические изменения характерны для НСИП, могут развиваться ОБОП, десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). В легочной ткани определяются периваскулярные интерстициальные лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами, лимфоидный бронхиолит и интерстициальный фиброз [7, 9]. При КТВР выявляются затенения по типу «матового стекла», инфильтрация, центриацинарные очаги, паттерны гиперчувствительного пневмонита или респираторного бронхиолита с ИЗЛ, а также формирование «сотого легкого» (рис. 4). Прогноз благоприятный, существенно улучшается при прекращении контакта с нейлоновым флоком и своевременной терапии ГКС.

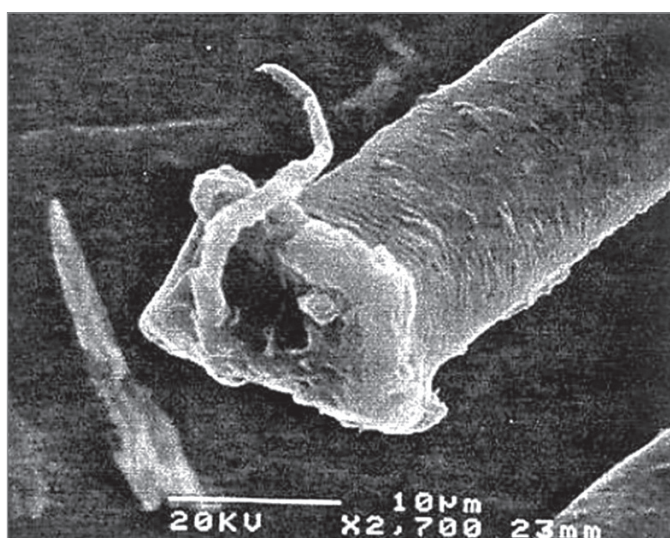
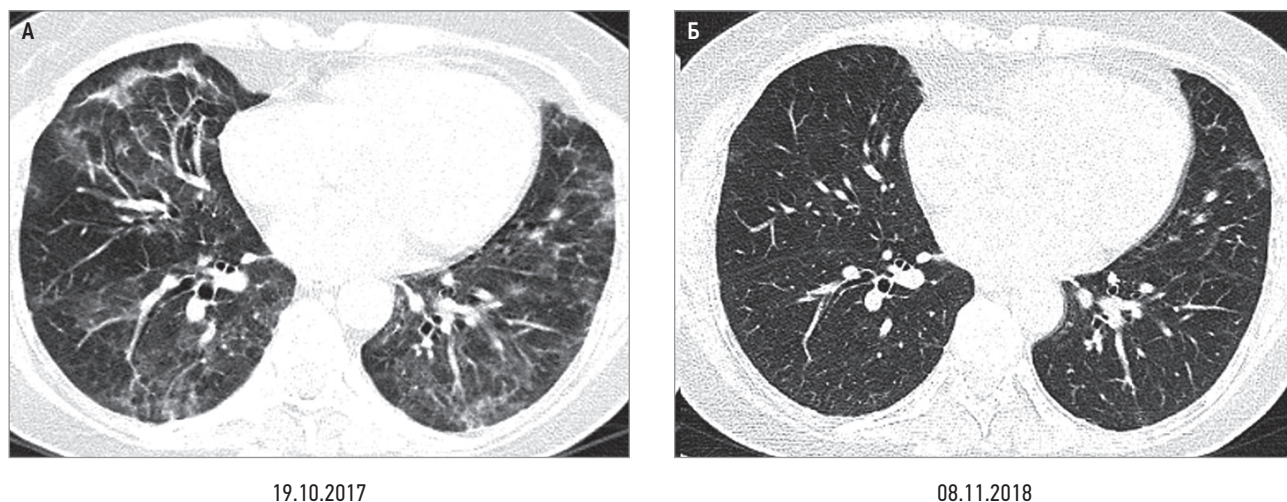


Рис. 3. Электронная микроскопия среза нейлонового микроволокна (по Washko R. et al., 1998 [8])



19.10.2017

08.11.2018

Рис. 4. Экзогенный токсический альвеолит от нейлонового флока: А – обширные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии; Б – положительная динамика. Компьютерная томография (их архива Г.П. Орловой)

Экзогенный токсический альвеолит, вызванный воздействием оксида индия и олова

Оксид индия и олово представляет собой сплав, используемый в производстве жидкокристаллических или плазменных дисплеев с плоской панелью. Первые сообщения об этой новой форме ИЗЛ поступили в 2003 г. из Японии, где было сконцентрировано большинство предприятий; также случаи ЭТА могли возникать из-за экспозиции во время утилизации таких устройств [12]. Распространенность заболевания среди работающих составляла ~ 20%. Из 108 работников при КТ органов грудной клетки у 23 (21%) были выявлены значительные интерстициальные изменения, у 14 (13%) – проявления эмфиземы [13].

Латентный период может колебаться от 1 до 5 лет. Более длительное воздействие и повышение уровня индия в сыворотке ассоциируются с более тяжелым течением заболевания. От воздействия оксида индия и олова, наряду с ЭТА, может развиваться вторичный легочный альвеолярный протеиноз. При КТВР выявляются изменения по типу «матового стекла», центрилобулярные очаги, эмфизема, «сотовое легкое». Возможно развитие спонтанного пневмоторакса. Гистопатологическая картина следующая: перибронхиолярный и интерстициальный фиброз с гигантскими клетками инородных тел; внутриальвеолярное скопление макрофагов, содержащих коричневые частицы [7, 13]. Заболевание демонстрирует тенденцию к прогрессированию после прекращения контакта.

Поражение легких, вызванное воздействием наночастиц

Наночастицы имеют диаметр 1–100 нм. Их поражающее действие обусловлено не только цитотоксичностью пыли (кремний, оксиды железа, титана, цинка и др.), но и развитием оксидативного стресса, изменением иммунного ответа и повышением уровня медиаторов воспаления, а также их генотоксич-

ными и канцерогенными свойствами. Экспериментальные исследования на крысах показали, что при ингаляции многослойных углеродных нанотрубок в легких развивается фиброз, гранулематозное воспаление [14, 15]. Исследования на животных с использованием наноразмерных металлов, таких как оксид неодима, оксид лантана и оксид алюминия, показывают, что эти металлы могут повреждать иммунную систему и вызвать патологические изменения, но последствия для здоровья человека пока не изучены [16].

Поражение легких от вейпинга

Вейпинг (англ. *vaping* – парение) – это курение электронных сигарет, испарителей и других подобных устройств, широко распространившееся в последнее десятилетие. Изначально рассматривался как вариант замены обычных сигарет с целью постепенного отказа от курения табака. К настоящему времени выявлено, что вред от применения вейпов сопоставим с таковым традиционного табакокурения. Электронные сигареты запрещены в ряде стран: США, Бразилии, Австралии, Турции, Канаде, Таиланде и некоторых других. В России же в 2021–2022 гг. продажи электронных испарителей и сигарет выросли в 4 раза. В 2019 г. в США была отмечена вспышка острого повреждения легких от липоидной пневмонии до диффузного альвеолярного кровоизлияния (ДАК), связанного с электронными сигаретами и/или вейпами, при этом средний возраст при первоначально зарегистрированных случаях составлял 19 лет [17].

Этиология

В парax вейпа содержится 31 химическое соединение. Размер частиц пара зависит от температуры нагревательного элемента. Более высокие температуры увеличивают долю частиц в нанометровом диапазоне и необходимы для испарения более вязких

жидкостей, особенно каннабиноидов. Наиболее канцерогенны пропиленгликоль и растительный глицерин. При их нагревании высвобождаются акролеин и формальдегид, которые оказывают раздражающее действие. Ароматизатор диацетил вызывает развитие тяжелого облитерирующего бронхиолита. Предполагается, что включение ацетата витамина Е и растительного глицерина в смесь для вейпинга вызывает липоидную пневмонию. Кроме того, парение ацетата витамина Е может привести к образованию кетена — исключительно токсичного газа, способного выступать одним из повреждающих факторов вейпинга. Электронные сигареты являются потенциальным источником воздействия целого ряда металлов (хром, никель, кобальт, свинец, марганец, цинк, мышьяк, алюминий), которые также могут вызвать серьезное поражение легких. Заметно более высокие концентрации в образцах аэрозоля и резервуара, по сравнению с дозатором, подтверждают, что контакт с нагревательным элементом вызвал загрязнение жидкости [18–20]. Было показано, что в аэрозоле уровень Pb и Zn в 25 раз, а Cr, Ni и Sn — в 6 раз выше, чем содержание тех же металлов в образцах жидкости из бутылок [16].

Патогенез и патологическая анатомия

По характеру патологического процесса вейпинг-индуцированного ИЗЛ также является одной из форм ЭТА, патогенез которого описан в соответствующей главе. Морфологическая картина соответствует острому повреждению легких, включая диффузное альвеолярное повреждение, клеточную и фиброзную ОП, обычно бронхиолоцентрическую и сопровождающуюся бронхиолитом [21]. Выявля-

ются макрофаги с тонко вакуолизированной цитоплазмой, иногда с пигментом. Гигантоклеточная интерстициальная пневмония (ГИП) развивается из-за воздействия металлических элементов вейп-аэрозоля [19, 22].

Клиническая картина

Заболевание может протекать остро, подостро и хронически. В острых случаях развивается острое повреждение легких (ОРДС). Подострые формы проявляются эозинофильной пневмонией, липоидной пневмонией, ГИП, ОП или ДАК. Хроническая форма вейпинг-индуцированного ЭТА (ВИ-ЭТА) может развиваться через несколько дней или недель после начала вейпинга. Появляются кашель, боль в груди и одышка, часто с утомляемостью, лихорадкой и потерей веса. Одышке могут предшествовать тошнота, боль в животе и диарея. Часто наблюдаются гипоксия и тахикардия.

Диагностика

В клиническом анализе крови выявляются нейтрофилез и повышенные маркеры воспаления (СРБ, СОЭ), признаки инфекции отсутствуют [21]. При ВРКТ ОГК выявляются картина ОсИП, ОП, участки «матового стекла», преимущественно в базальных отделах легких, часто с непораженными субплевральными участками, что характерно для НсИП (рис. 5). Стоит отметить, что при ингаляционном поражении, как при экзогенном аллергическом альвеолите, КТ-изменения обычно преобладают в верхних отделах легких, а базальное доминирование в случаях ВИ-ЭТА нехарактерно. Однако при хроническом экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА) в 31% случаев

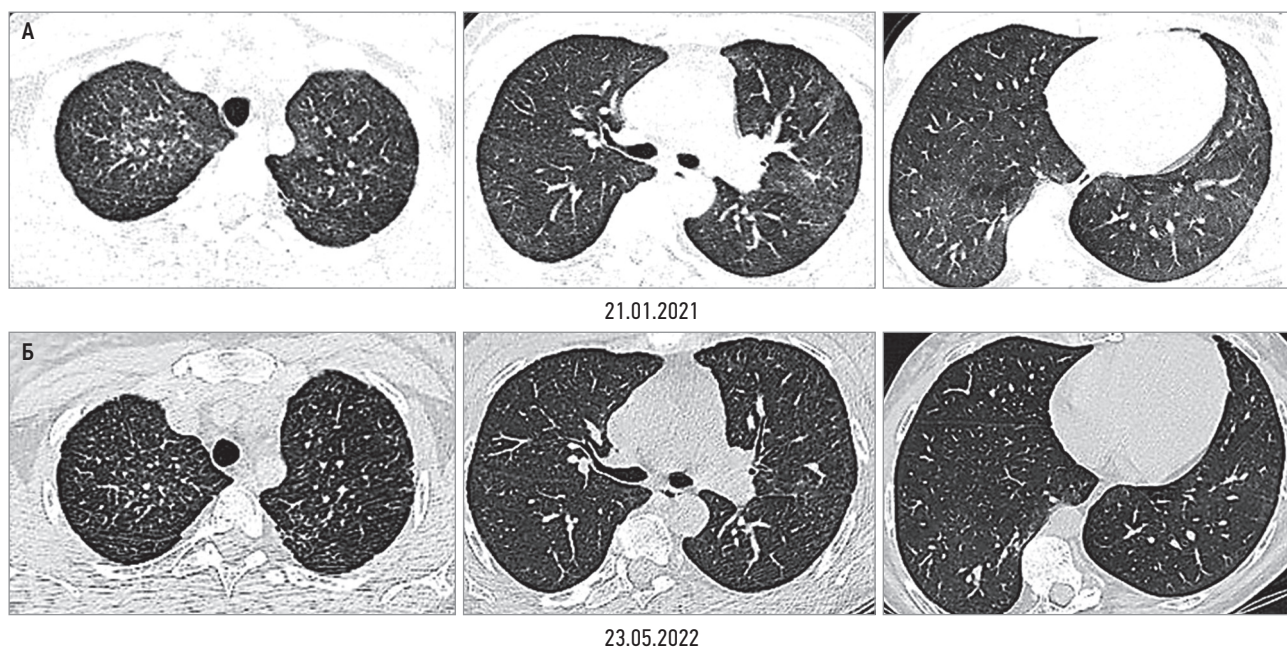


Рис. 5. Динамика вейпинг-индуцированного экзогенного токсического альвеолита на фоне терапии глюкокортикостероидами: А – диффузное тотальное уплотнение интерстиция по типу «матового стекла» с фокусами бронхопневмонической инфильтрации; Б – частичные положительные изменения, мелкие очаги на фоне сетчатой деформации легочного рисунка, участки «матового стекла» в верхних отделах легких. Компьютерная томография

КТ-изменения выявляются в нижних отделах легких [23]. Согласно CHEST-рекомендациям по гиперчувствительному пневмониту (ГП) 2021 г., при нефибротическом ГП само по себе распределение не является патогномичным для этой патологии и только при фибротическом варианте средне- и верхнедолевая локализация КТ-изменений могут указывать на ГП [24]. Реже могут наблюдаться КТ-паттерны ДАК, ОБ-ИЗЛ.

БАЛ обычно нейтрофильный с нормальным уровнем лимфоцитов и большим количеством пенистых макрофагов, содержащих липиды [21].

Дифференциальная диагностика ВИ-ИЗЛ должна проводиться с инфекционными заболеваниями легких, другими ИЗЛ, в т. ч. и с лекарственно-индуцированными ИЗЛ, ЭАА и с эозинофильной пневмонией.

Лечение

Терапевтическая тактика не отличается от таковой при ЭТА — базисной терапией являются ГКС. В острых случаях часто требуются кислородотерапия и респираторная поддержка в отделении интенсивной терапии.

Радиационно-индуцированные поражения легких

Радиационно-индуцированное поражение легких (РИПЛ; синоним — лучевой пневмонит, лучевой пневмофиброз) может развиваться при лучевой терапии рака легких, молочной железы, пищевода, позвоночника, вилочковой железы и лимфатических узлов, а также при облучении всего тела при подготовке к трансплантации костного мозга. Лучевой пневмонит является фактором, ограничивающим интенсивность лучевой терапии больных неоперабельным раком легкого, но редко приводит к смертельному исходу. Вероятность развития лучевого пневмонита необходимо учитывать при оценке новых стратегий лечения с использованием высокоинтенсивного облучения, сочетания химиотерапии и лучевой терапии, особенно у лиц старческого возраста с ранее существовавшим заболеванием легких. По данным, полученным за последние 10 лет, РИПЛ развивается у 5–25% больных раком легких, у 5–10% больных лимфомами средостения, у 1–5% больных раком молочной железы [25].

На развитие радиационного пневмонита и фиброза влияют объем облученного легкого, общая доза облучения, а также мощность дозы.

Одновременное применение химиотерапевтических препаратов с пневмотоксическими свойствами, таких как таксаны, эрлотиниб, блеомицин, доксорубицин, метотрексат и циклофосфамид и др., может усугубить лучевое поражение легких. Кроме того, когда химиотерапия назначается после лучевой терапии, в ранее облученных участках легкого может развиваться т. н. возвратный пневмонит [26]. При комбинированных режимах химиотерапии распро-

страненность РИПЛ может достигать 40–60% [25]. В случаях ранее существовавшего ИЗЛ отмена ГКС может также спровоцировать лучевой пневмонит. Риск развития РИПЛ повышается у курильщиков, при текущем инфекционном процессе в легких.

Патогенез и патологическая анатомия

Ионизирующее излучение вызывает прямое повреждение клеток и ДНК в области лучевой терапии. Поглощенная тканями легких энергия излучения вызывает ускорение электронов, образуя ионные пары и активные формы кислорода, которые повреждают ДНК и вызывают химические и биологические эффекты в клетках. Больше всего поражаются быстро делящиеся клетки, такие как эндотелиальные клетки и альвеолоциты II типа.

Выделяют 3 основные фазы патологического процесса: раннюю, промежуточную (лучевой пневмонит) и позднюю (легочной фиброз) [23]. Самые ранние изменения включают повреждение и эндотелия мелких сосудов с тромбозом, повышение проницаемости сосудов и экссудацию в альвеолы богатой белком жидкости. Повреждение пневмоцитов I и II типа приводит к нарушению синтеза сурфактанта, образованию гиалиновых мембран и пролиферации альвеолоцитов II типа. Повреждение клеток ведет к высвобождению цитокинов и миграции воспалительных клеток в легкие, что соответствует фазе лучевого пневмонита. Межальвеолярные перегородки инфильтрируются клетками воспаления, а на более поздней стадии — фибробластами. Повышенные концентрации в плазме TNF-β и молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) коррелируют с повышенной частотой радиационного пневмонита. ICAM-1 стимулирует инфильтрацию интерстициальной ткани воспалительными клетками, тогда как TNF-β индуцирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Генетические полиморфизмы, приводящие к высокой продукции TNF-β, ассоциируются с более тяжелым радиационным фиброзом. Клеточная экспрессия CD95 и CD95-лиганда увеличивается после лучевой терапии, и эти рецепторы участвуют в индукции апоптоза, воспалительных цитокиновых ответах и привлечении воспалительных клеток. Индукция активных форм кислорода и инициация цитокин-опосредованных воспалительных реакций могут привести к более диффузному радиационному поражению легких, затрагивающему участки легкого вне поля лучевой терапии.

В ранней фазе радиационного поражения наблюдаются дегенеративные изменения в альвеолоцитах, утолщение бокаловидных клеток, набухание базальной мембраны и изменения эндотелиальных клеток. Ранняя фаза начинается непосредственно после облучения и длится от нескольких часов до дней. Латентная фаза (от нескольких дней до нескольких недель) связана с утолщением бокаловидных клеток и дисфункцией реснитчатого эпителия.

Острая экссудативная фаза (от недель до месяцев) характеризуется образованием гиалиновых мембран, пролиферации альвеолоцитов, отслойкой эпителия.

Промежуточная фаза длится несколько месяцев и сопровождается репаративными процессами, растворением гиалиновых мембран, миграцией фибробластов и регенерацией капилляров. Фаза лучевого фиброза (месяцы – годы) характеризуется прогрессированием фиброзирующего процесса в легких [25].

Клиническая картина

Бессимптомное течение РИПЛ наблюдается у 50% больных. Клинические проявления отмечаются у 5–15% пациентов, в зависимости от используемой схемы лечения. Острый лучевой пневмонит проявляется кашлем, одышкой и лихорадкой через 2–4 мес. после лучевой терапии. Острый лучевой пневмонит может спонтанно разрешаться в течение нескольких недель или месяцев.

Существовавшее ранее заболевание легких может усугубить тяжесть клинических симптомов. Развитие пневмофиброза, в зависимости от объема поражения, характеризуется инспираторной одышкой, рестриктивным типом нарушения механики дыхания с уменьшением общей емкости легких и жизненной емкости легких, снижением диффузионной способности легких. Обычно фиброз развивается через ~ 6 мес. после лучевой терапии и может прогрессировать в течение 6–24 мес. до 2 лет [27]. Лучевая терапия в области грудной клетки может осложняться пневмотораксом, реакциями плевры.

Классификация. В соответствии с фазами патологического процесса выделяют ранние и поздние РИПЛ. Ранний лучевой пневмонит развивается через 4–12 нед. после облучения, поздний лучевой пневмофиброз – через несколько месяцев после завершения лучевой терапии.

Диагностика

На КТ ОГК выявляются участки затенения по типу «матового стекла», без сегментарного или долевого распределения, с четкими границами, соответствующими границам поля лучевой терапии, с воздушной бронхографией, консолидация, утолщение перегородок, фиброз, тракционные бронхоэктазы. Как правило, наблюдается уменьшение объема пораженной доли легкого (рис. 6).

Тяжелые острые реакции на лучевую терапию встречаются редко, но иногда могут приводить к развитию ОРДС, особенно у пациентов с ранее существовавшим ИЗЛ. КТ-картина может соответствовать лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, ОБОП, хронической эозинофильной пневмонии.

Лечение

Большинство случаев РИПЛ являются субклиническими или вызывают лишь незначительные симптомы, не требующие лечения. В более тяжелых случаях в острой фазе назначают ГКС 40–60 мг в день в пересчете на преднизолон с постепенным снижением дозы.

Профилактика. РИПЛ основывается на совершенствовании методов, которые позволяют увеличить дозу облучения, воздействующую на раковую опухоль, и снизить воздействие на нормальное легкое.

Литература

1. Орлова Г.П. Заболевания легких, вызванные экзогенным воздействием токсико-пылевых факторов (клинико-экспериментальное исследование): дисс. ... д-ра мед. наук. 2003. 38 с. URL: <https://www.dissertcat.com/content/zabolevaniya-legkikh-vyzvannye-ekzogenym-vozdeistviem-toksiko-pylevykh-faktorov-kliniko-eks>.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой

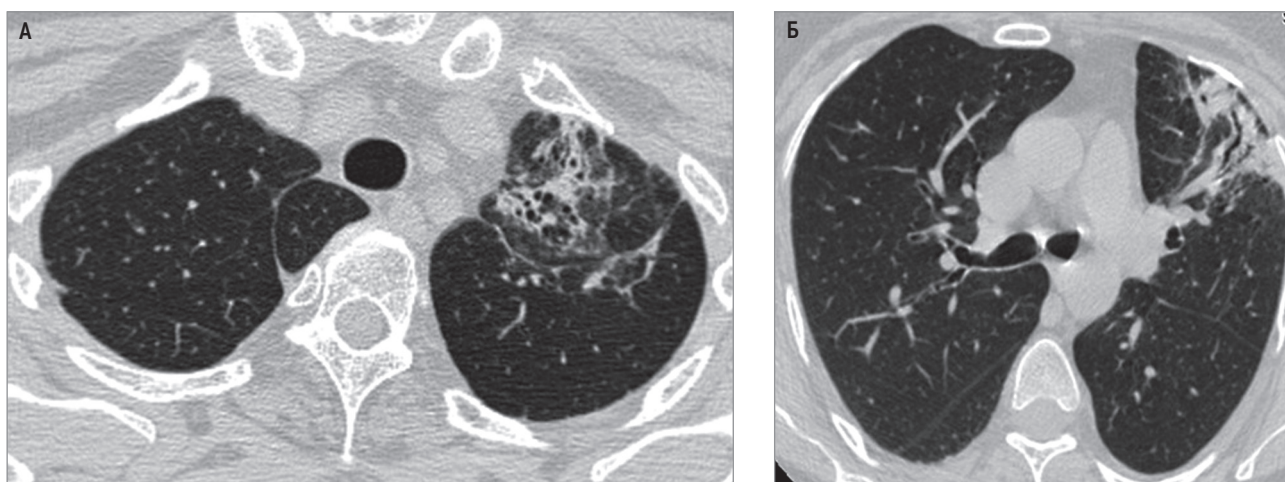


Рис. 6. Лучевой пневмофиброз после лучевой терапии по поводу рака молочной железы: А – уменьшение объема верхней доли левого легкого, сближение в ней элементов бронхолегочного рисунка с наличием зон пневмофиброза, расширением просветов сегментарных и более мелких бронхов и формирование тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов; Б – неоднородная инфильтрация в S3 левого легкого с обширными фиброзными изменениями и тракционными бронхоэктазами. Компьютерная томография

коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). URL: https://nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/12/BMP_COVID-19_V17.pdf

3. Antoniou K.M., Vasarmidi E., Russell A.-M. et al. European Respiratory Society statement on long COVID-19 follow-up. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(2): 2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021.

4. Игнатова Г.Л., Петухова А.Ю., Новикова Л.Н. и др. Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22. Пульмонология. 2022; 32(5): 774–781. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781.

5. Romero S, Hernandez L., Gil J. et al. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur. Respir. J.* 1998; 11(2): 265–271. doi: 10.1183/09031936.98.11020265.

6. Solé A., Cordero P.J., Morales P. et al. Epidemic outbreak of interstitial lung disease in aerographics textile workers – the “Ardystil syndrome”: a first year follow up. *Thorax.* 1996; 51(1): 94–95. doi: 10.1136 / thx.51.1.94.

7. Glazer C.S., Maier L. Occupational interstitial lung disease. In: du Bois R.M., Richeldi L. (eds). *Interstitial lung disease (Eur. Respir. Mon.)*. UK: ERS Journals Ltd 2009: 265–286. doi: 10.1183/1025448x.ERM4609.

8. Washko R., Burkhardt J., Piacitelli C. Health Hazard Evaluation Report 96–0093–2685. Microfibres, Inc. Pawtucket, Rhode Island. Columbia: NIOSH Publications Office, 1998. 78. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1996-0093-2685.pdf>.

9. Kern D.G., Crausman R.S., Durand K.T. et al. Flock worker's lung: chronic interstitial lung disease in the nylon flocking industry. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129(4): 261–272. doi: 10.7326/0003-4819-129-4-199808150-00001.

10. Washko R., Burkhardt J., Piacitelli C. Health Hazard Evaluation Report 96–0093–2685. Microfibres, Inc. Pawtucket, Rhode Island. Columbia: NIOSH Publications Office; 1998: 78. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1996-0093-2685.pdf>.

11. Орлова Г.П., Яковлева Н.С. Экзогенный токсический альвеолит. В кн.: Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2021. 146–173.

12. Chonan T., Taguchi O., Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(2): 317–324. doi: 10.1183/09031936.00020306.

13. Cummings K.J., Nakano M., Omae K. et al. Indium lung disease. *Chest.* 2012; 141(6): 1512–1521. doi: 10.1378/chest.11-1880.

14. Ma-Hock L., Treumann S., Strauss V. et al. Inhalation toxicity of multiwall carbon nanotubes in rats exposed for 3 months. *Toxicol. Sci.* 2009; 112(2): 468–481. doi: 10.1093/toxsci/kfp146.

15. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Игнатова А.М., Степанков М.С. Морфологические изменения в тканях легких мышей, вызванные воздействием наноразмерных частиц оксида никеля. *Нанотехнологии в России.* 2018; 13(7–8): 393–399. doi: 10.1134/S199507801804016X.

16. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K., Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current ex-

perimental models. *Iran Biomed. J.* 2016; 20(1): 1–11. doi: 10.7508/ibj.2016.01.001.

17. Overbeek D.L., Kass A.P., Chiel L.E. et al. A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults. *Crit. Rev. Toxicol.* 2020; 50(6): 531–538. doi: 10.1080/10408444.2020.1794443.

18. Olmedo P., Goessler W., Tanda S. et al. 2018. Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: the contribution of metallic coils. *Environ. Health Perspect.* 2018; 126(2): 027010. doi: 10.1289/EHP2175.

19. Fels Elliott D.R., Shah R., Hess C.A. et al. Giant cell interstitial pneumonia secondary to cobalt exposure from e-cigarette use. *Eur. Respir. J.* 2019; 54: 1901922. doi: 10.1183/13993003.01922-2019.

20. Zhao D., Aravindakshan A., Hilpert M. et al. Metal/metalloid levels in electronic cigarette liquids, aerosols, and human biosamples: a systematic review. *Environ. Health Perspect.* 2020; 128(3): 36001. doi: 10.1289/EHP5686.

21. Burge S. Acute inhalation injury. In: Feary J., Suojalehto H., Cullinan P., (eds). *Occupational and Environmental Lung Disease (Eur. Respir. Mon.)*. Sheffield: Eur. Respir. Society; 2020: 70–85.

22. Smith, M.L., Gotway, M.B., Crotty Alexander, L.E. et al. Vaping-related lung injury. *Virchows Arch.* 2021; 478: 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02943-0>

23. Silva C.I.S., Müller N.L., Lynch D.A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008; 246: 288–297. doi:10.1148/radiol.2453061881

24. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A. et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis. *CHEST Guideline and Expert Panel Report.* *Chest.* 2021; 160(2): e97–e156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>.

25. Шаймуратов Р.И. Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы. *Вестник современной клинической медицины.* 2020; 13(3): 63–73. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73.

26. Zhuang H., Yuan Z., Chang J.Y. et al. Radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib concurrent with thoracic radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(6): 882–885. doi: 10.1097/JTO.000000000000126.

27. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019; 156(1): 150–162. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.033.

Информация об авторе

Орлова Галина Павловна — д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра «ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-02; e-mail: galorlova@mail.ru