

УДК [616.24.-06:615-091]-079

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-89-98>

© Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Васильева М.А., 2020 г.

ЛУЧЕВАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ФИБРОЗИРУЮЩИХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ: ОТ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ДО ИСХОДА

А. А. Сперанская, Л. Н. Новикова, И. В. Двораковская, В. П. Золотницкая, М. А. Васильева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить изменение лучевой и морфологической картины фиброзирующих болезней легких (ФБЛ) при их длительном наблюдении.

Материалы и методы. Проанализированы данные 676 больных ФБЛ, возраст $53,3 \pm 15,2$ года (ж/м — 412/264). Выполнены ВРКТ, ОФЭКТ, КИФВД (с ДСЛ), эхокардиография.

Результаты. ОИП у 142 больных (21,0%, ДСЛ менее 30% от Д) характеризовалась на КТ и ОФЭКТ нарастанием размеров и распространенности «сот», появлением новых субплевральных участков «матового стекла» и их трансформацией в «соты», выраженным снижением микроциркуляции в легких. НСИП у 439 пациентов (64,9%, ДСЛ — 50% от Д) на КТ и ОФЭКТ проявлялась субплевральными ретикулярными изменениями и «матовым стеклом» без «сотового легкого», трансформировались в «соты». Обострение ФБЛ у 24 пациентов (3,5%) на КТ, ОФЭКТ и гистологически проявлялось ОСИП и КОП. У 11 больных привело к прогрессированию фиброза. Ранние признаки ФБЛ у 32 больных (4,7%, ДСЛ 70% от Д) на КТ, ОФЭКТ и морфологии проявлялись минимальными изменениями, трансформировались в картину ФБЛ у 21 пациента.

Заключение. Накопление опыта клинико-лучевого обследования пациентов с ФБЛ обуславливает необходимость разработки новых подходов в диагностической и лечебной тактике.

Ключевые слова: компьютерная томография, морфология, микроциркуляция, идиопатический легочный фиброз

Контакт: Сперанская Александра Анатольевна, a.spera@mail.ru

© Speranskaia A.A., Novikova L.N., Dvorakovskaia I.V., Zolotnitskaia V.P., Vasilieva M.A., 2020

RADIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL PATTERNS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS FROM THE EARLIEST MANIFESTATIONS TO THE OUTCOME

Aleksandra A. Speranskaia, Lyubov N. Novikova, Ivetta V. Dvorakovskaia, Valentina P. Zolotnitskaia, Mariya A. Vasilieva

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Purpose. To evaluate radiological and morphological patterns of IPF in their long-term monitoring.

Materials and methods. 676 patients with clinical and radiological patterns of IPF ($53,3 \pm 15,2$ g, f/m — 412/264). HRCT, SPECT, PFTs, echocardiography.

Results. UIP was characterized by increase in size and spread of «honeycomb lung», the appearance of new areas of subpleural «GGO» and their transformation first into honeycombing, in 142 patients (21,0%) on a CT-scan. SPECT revealed apparent decrease in pulmonary microcirculation. Patients did not need morphological verification, their DLCO was less than 30% D. NSIP was found in 439 patients (64,9%), CT showed subpleural reticulation changes and «GGO» without «honeycombing», but during the monitoring they transformed into honeycombing. Morphologically it was «honeycombing», SPECT showed growing abnormalities, DLCO was 50% D. The exacerbation of IPF was found in 24 patients (3,5%) on a CT-scan and SPECT and histologically it was manifested by acute interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. It led to the progression of fibrosis in 11 patients. Early manifestations of IPF: CT showed subpleural areas with «GGO» and reticulation changes in 32 patients (4,7%), later they transformed into IPF in 21 patients. SPECT showed minimal abnormalities in microcirculation. Primary fibrosing morphological changes, DLCO is 70% D.

Conclusions: The accumulation of experience of clinical and radiological examination of patients with IPF justifies a need to develop new approaches to diagnosing and treatment.

Key words: computed tomography, morphology, SPECT, Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Contact: Speranskaia Alexandra Anatolyevna, a.spera@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Васильева М.А. Лучевая и морфологическая картина фиброзирующих болезней легких: от ранних признаков до исхода // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. Т. 11, № 2. С. 89–98, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-89-98>.

Conflict of interests: the author stated that there is no potential conflict of interests.

For citation: Speranskaia A.A., Novikova L.N., Dvorakovskaia I.V., Zolotnitskaia V.P., Vasilieva M.A. Radiological and morphological patterns of idiopathic pulmonary fibrosis from the earliest manifestations to the outcome // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020. Vol. 11, No. 2. P. 89–98, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-89-98>.

Введение. Интерес к клинико-лучевой диагностике фиброзирующих болезней легких (ФБЛ) значительно возрос с появлением возможности лечения этих пациентов в результате внедрения антифибротической терапии (АФТ), способной приостановить развитие тотального фиброза легочной ткани [1].

По классификации М. М. Ильковича [2], ФБЛ — это группа заболеваний, объединенная формированием фиброза в легочной ткани с заменой перфузируемого и вентилируемого пространства в терминальной стадии заболевания толстостенными воздуходерживающими кистами. Процесс развивается в нижнезадних и верхне-передних субплевральных отделах, постепенно захватывая все большие пространства, что отчетливо определяется при КТ-наблюдении этих больных [3].

Ранее заболевание носило название фиброзирующего альвеолита, однако от него было принято отказаться, так как воспалительный компонент (отраженный в суффиксе «ит») присутствовал не у всех пациентов [3]. Группу больных с отсутствием морфологических и лучевых признаков воспаления выделили в нозологическую форму идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и приравнивали к опухолевой патологии соединительной ткани с наличием ее неуклонного прогрессирования. Включение характеристики «идиопатический» означает отсутствие информации о причинах процесса, но у части этих больных причины все-таки рано или поздно определяются. Отсутствие воспаления при морфологическом исследовании (проявления «сотового легкого», мио- и остеотрансформации соединительной ткани) проявляется картиной «сотового легкого» при ВРКТ, клинически тяжелым состоянием пациента (прогрессирующая одышка) и значительным снижением диффузионной способности легких (ДСЛ). По сути, это тяжелый больной с низким функциональным ресурсом и продолжительностью жизни (медиана выживаемости — 3 года) [1].

Но что предшествует такому исходу? Появление и повсеместное внедрение ВРКТ (высокоразрешающей компьютерной томографии) позволило проследить все этапы формирования фиброза легких (в том числе ранние его лучевые признаки, столь важные для своевременного начала лечения) [5].

В клинической работе все реже используется широко применявшаяся ранее морфологическая классификация интерстициальных пневмоний (ИП), предложенная W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell и соавт. [6]. Стало понятно, что выносить в клинический диагноз морфологический некорректно (нет в МКБ 10, не воспринимается врачами других специальностей, меняется при морфологическом пересмотре, не имеет существенного значения для лечения). Пересмотр этой классификации должен произойти и в рентгенологической практике: рентгенолог не отличает морфологические подтипы ИП, путаясь в них и вызывая усмешки

других клиницистов. Чем же клинико-рентгенологически различаются обычная интерстициальная пневмония (ОИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), криптогенная организирующаяся пневмония (КОП), респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ)? Об этом много писал М. М. Илькович [2], и мы не будем повторно рассматривать ни их морфологические, ни клинические особенности, скажем только, что рентгенолог их не различает, даже если это опытный специалист (что логично, не имея микроскопа, не увидишь морфологию). Но в чем-то же должен рентгенолог помочь пульмонологу? В главном: сказать, есть или нет признаки фиброзирующей болезни легких, нуждающейся в назначении принципиально нового лечения — антифибротической терапии.

Цель: оценить изменения лучевой и морфологической картины фиброзирующих болезней легких при их длительном наблюдении.

Материалы и методы. С 2006 по 2020 г. в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова наблюдались 676 больных с клинико-лучевой картиной фиброзирующих болезней легких (ФБЛ), все они имели разной степени прогрессирующий характер течения заболевания с наличием одышки (вплоть до одышки в покое), сухого кашля, лучевые и функциональные признаки легочного фиброза. Средний возраст больных составлял $53,3 \pm 15,2$ года (ж/м — 412/264). Всем пациентам были выполнены традиционные рентгенологические исследования (рентгенография в двух проекциях), ВРКТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФИВД с определением ДСЛ) и эхокардиография. У большинства больных исследования были повторены (в среднем КТ выполнялось 3,1, ОФЭКТ — 1,9). У 263 больных (38,9%) выполнена гистологическая верификация.

При статистической обработке данных использовали программу/статистический пакет Statistica 17.0.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов лучевого и морфологического исследования выявил следующие варианты первичного поражения при ФБЛ и их трансформацию.

Лучевая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) = классическая лучевая картина «сотового легкого» первично определялась у 142 больных (21,0%). В процессе наблюдения у этих пациентов на КТ отмечалось увеличение размеров и распространенности «сот», появление новых субплевральных участков «матового стекла» с тракционными бронхиолоэктазами и их трансформация в мелкие, затем в крупные «соты». Присутствовали все остальные признаки фиброза (уменьшение объема легких: высокое стояние диафрагмы, средостен-

ный и эмплевральный липоматоз, девиация трахеи, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, зияние пищевода), но они не имели существенного значения, так как определялся главный признак — «сотовое легкое». По данным ОФЭКТ выявлялось общее снижение микроциркуляции в легких с преобладанием изменений в периферических отделах, дефекты перфузии неправильной формы в проекции нижне-задних и верхне-передних отделов, совпадающие с локализацией «сотового легкого» и субплевральных участков «матового стекла» на КТ. Сцинтиграфический объем легких был уменьшен, тень средостения увеличена за счет липоматоза.

Эта группа тяжелых больных не нуждалась в морфологической верификации процесса, так как имелись все классические лучевые признаки обычной интерстициальной пневмонии. Однако у больных этой группы определялись крайне низкие функциональные показатели с выраженными рестриктивными нарушениями при проведении КИФВД (ДСЛ менее 30% от Д), что делало пациентов мало перспективными в отношении проведения антифибротической терапии (АФТ) (рис. 1).

Этапы трансформации неизменной легочной ткани в проявления легочного фиброза у этой группы пациентов позволили оценить стадии формирования «сотового легкого» на КТ. Мы видим последовательно за длительный период наблюдения: нормальную легочную ткань, снижение ее прозрачности (КТ-картина «матового стекла»), появление тракционных бронхиолоэктазов (фиброзирование с уменьшением объема и включением компенсаторных механизмов, уже на этом этапе морфолог видит морфологические «соты» — замену альвеолярного эпителия на кубический, появление кист с содержимым в их просвете). Затем следует появление мелких «сот» (они плохо видны даже при ВРКТ, для их визуализации хорошо использовать КТ-исследование «на выдохе», позволяющее более наглядно проследить все не спадающиеся воздуходержащие пространства), и только после этого «соты» становятся хорошо видимыми, постепенно возрастают их размеры и количество, что напрямую коррелирует с функциональными показателями (ФЖЕЛ и ДСЛ) и самочувствием пациента (степень одышки).

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) выявлена у 439 пациентов (64,9%). На КТ у этих больных определялись все признаки фиброза (уменьшение объема легких: высокое стояние купола диафрагмы, средостенный и эмплевральный липоматоз, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы), но без «сотового легкого». При КТ выявлялись субплевральные ретикулярные изменения и «матовое стекло», по-разному оцениваемые рентгенологами — «просоты» по данным КТ. Морфологически у больных выявлялись монотонные изменения (межалвеолярные перегородки были расширены, инфильтрованы преимущественно лимфоцитами, в некоторых

местах отмечалось наличие фиброза и трансформация альвеолярного эпителия в кубический), у части больных выявлялись субплевральные единичные «соты», а при гистологической верификации на поздней стадии болезни в биопсийном материале были выраженные участки «сотового» перерождения легочной ткани, проявления ацинарной эмфиземы, что коррелировало с КТ-картиной ОИП (в процессе наблюдения «просоты» трансформировались в классические «соты»). При ОФЭКТ отмечалось диффузно-неравномерное снижение перфузии в субплевральных отделах легких и единичные неправильной формы дефекты перфузии преимущественно субсегментарного уровня без уменьшения размеров легких. С развитием патологического процесса определялось общее снижение микроциркуляции в легких, нарастание дефектов перфузии неправильной формы субсегментарного уровня с преобладанием в наддиафрагмальных отделах, отмечалось уменьшение размеров легких, а также увеличение размеров тени средостения по передней проекции сцинтиграмм за счет нарастания средостенного липоматоза. Пациенты этой группы были более сохранены функционально (ДСЛ — 50% от Д) и являлись благоприятным контингентом для проведения АФТ (рис. 2).

Таким образом, паттерн НСИП не является конечным и, следовательно, самостоятельным рисунком, это только промежуточная картина, которая предшествует развитию ОИП. Этапы перехода можно проследить только при совместной работе с пульмонологом, который, оценивая состояние пациента, вовремя назначает проведение ВРКТ и функционального исследования. Если это не сделать вовремя, отсутствие терапевтической поддержки приведет к трансформации НСИП в ОИП и ухудшению прогноза болезни. О плохой узнаваемости НСИП, как предшественника ОИП пишут и наши западные коллеги, так по данным S. L. F. Walsh и соавт. [7], в определении НСИП отмечается самый высокий уровень несогласия между пульмонологами (0,19), радиологами (0,25) и даже при проведении мультидисциплинарного консилиума (0,25). С чем это связано? В основе лежит плохая распознаваемость «сотового легкого» как основного признака фиброза и сложности трактовки ретикулярных изменений и КТ-картины «матового стекла», являющихся начальными проявлениями ФБЛ. Для точной оценки наличия «сот» ранее рентгенологам предлагалось проводить несколько методических действий.

1. Построить мультипланарные реформации изображения для дифференциальной диагностики с тракционными бронхоэктазами (ведь если нет «сот», нет и ОИП, а следовательно, это не ИЛФ). НО! Тракционные бронхоэктазы — это составляющая часть фиброзного процесса, которую не нужно выделять в отдельный симптом.

2. Провести повторное исследование при перемене положения тела пациента (сканирование «на

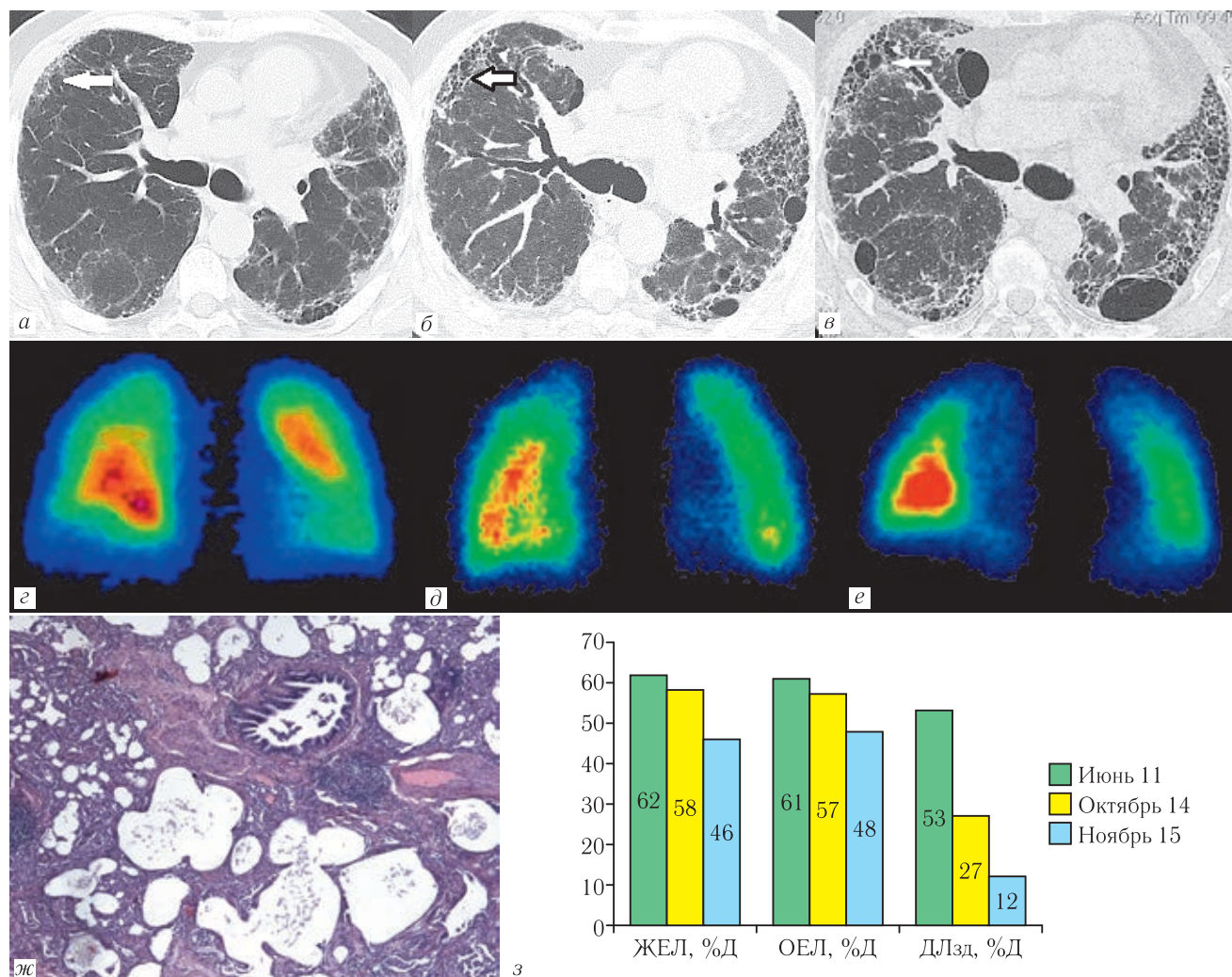


Рис. 1. Больной Ж., 61 год, гистологически верифицированный ИЛФ. КТ-картина ОИП в нижне-задних субплевральных отделах («сотовое легкое», крупные кисты неправильной формы, тракционные бронхиолэктазы, эпиплевральный и средостенный липоматоз) (а, б, в). В других отделах изменения не типичны для ОИП: на КТ от 03.06.2011 (а) в передних субплевральных отделах справа определяется картина «матового стекла» (стрелка). Контрольная КТ от 08.05.2015 — формирование в этих областях тракционных бронхиолэктазов и мелких плохо различимых «сот» (б) (стрелка), контрольная КТ от 02.11.2015 — нарастание изменений — появление нескольких рядов «сот», увеличение их размеров и протяженности (стрелка). По мере прогрессирования процесса отмечается нарастание средостенного и эпиплеврального липоматоза. Морфологические изменения (ВТСБ от 2015 г.) характерны для ОИП: кисты с уплощенной выстилкой, в их просвете слизистые массы, очаги эмфиземы, сосуды с утолщенной, фиброзированной стенкой (ж). Нарастание нарушений микроциркуляции на ОФЭКТ (z, д, е) с формированием изменений, характерных для ОИП: уменьшение размеров легких, снижение перфузии в периферических отделах, локальные дефекты перфузии субсегментарного уровня в наддиафрагмальных отделах. Параллельно с нарастанием морфологических изменений ухудшаются функциональные показатели (резкое снижение ДСЛ) (з)

Fig. 1. Patient, F, 61 y.o., histologically verified IPF. CT-scan in a lower posterior subpleural sections was characterized UIP: «honeycombing», large cysts of irregular shape, tractional bronchiolectasis (a, б, в). In other sections changes are not typical for UIP: CT dated 03.06.2011 (a) shows that ground glass opacities (an arrow) are visible in frontal subpleural sections. Control CT dated 08.05.2015 shows formation of tractional bronchiolectasis and little non-distinct honeycombing in these sections (b, arrow). Control CT dated 02.11.2015 shows an increase of changes — the appearance of several rows of honeycombing, their increasing in size and length (arrow). With the progression of the process an increase mediastinal and epipleural lipomatosis is seen. Morphological changes (VATS from 2015) are typical for UIP: cysts with flattened lining with mucosal mass in their lumen, focus of emphysema, vessels with thickened, fibrosed paries (ж). SPECT shows an increase of microcirculation abnormalities (z, д, e) with changes formation, characteristic of UIP: reduction of lung size, decrease of perfusion in peripheral sections, local defects of perfusion at the subsegmental level in supradiaphragmatic sections. Simultaneously with the growth of morphological changes functional indicators worsen (sharp decline in diffusing capacity of the lung) (з)

животе»). При этом субплевральное усиление периферического легочного интерстиция в задних отделах

смещается в передние, что доказывает отсутствие их стойкости. НО! Это говорит о наличии нарушения

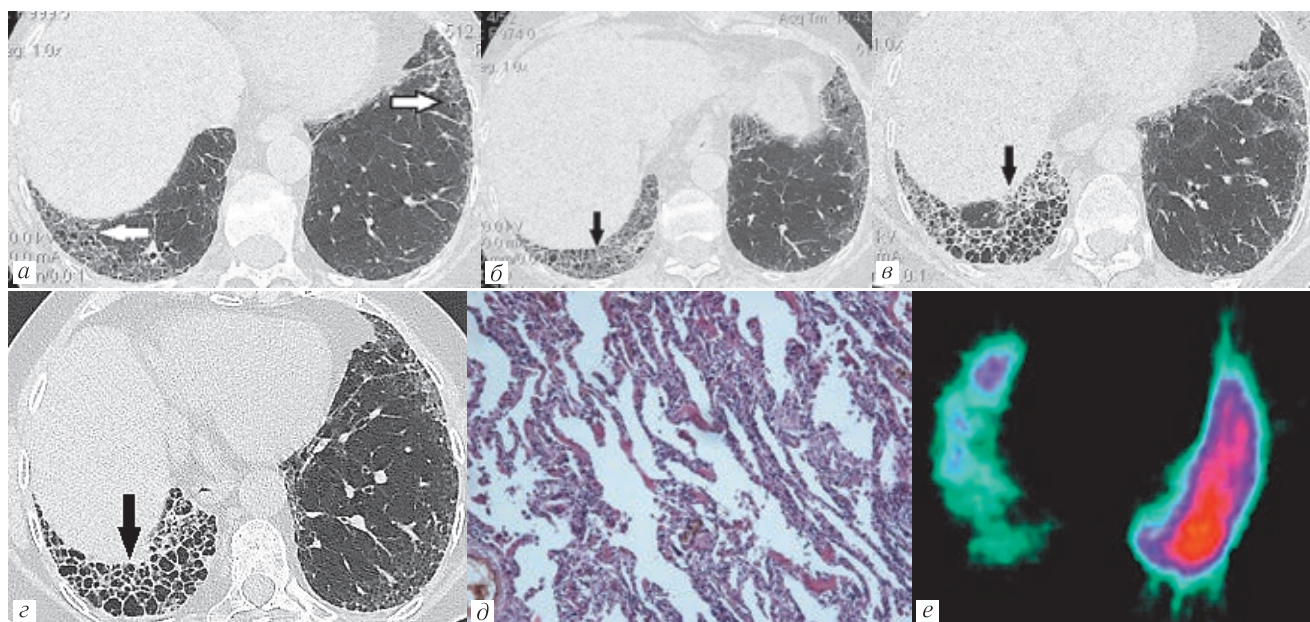


Рис. 2. Больная Н., 71 год. ИЛФ. На КТ от 06.11.2013 (а) определяются проявления НСИП: двусторонние проявления «матового стекла» с наличием тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов (белые стрелки). При контрольной КТ от 11.11.2015 (б) отрицательная динамика — нарастание протяженности процесса с сохранением всех черт НСИП (черная стрелка). На контрольной КТ от 23.12.2016 (в) резкое ухудшение — переход паттерна НСИП в паттерн ОИП с наличием «сотового легкого» в ниже-задних отделах справа (черная стрелка), слева сохраняется паттерн НСИП. На контрольных КТ от 18.09.2017 (г) дальнейшая отрицательная динамика — нарастание размеров и протяженности «сот» (черная стрелка). Морфологические изменения (ВТСБ от 2015 г.) соответствует проявлениям НСИП: монотонные изменения, межалвеолярные перегородки расширены, инфильтрированы преимущественно лимфоцитами, в некоторых местах отмечается появление фиброза и трансформации альвеолярного эпителия в кубический (д). При ОФЭКТ (е) на аксиальном срезе определяются дефекты перфузии неправильной формы субсегментарного уровня с преобладанием в наддиафрагмальном отделе правого легкого

Fig. 2. Patient, N, 71 y.o., IPF. CT-scan dated 06.11.2013 (a) showed subpleural reticulation changes and ground glass opacities without «honeycombing» (NSIP) (white arrow). Control CT dated 11.11.2015 (б) shows an increase of changes (NSIP) (black arrow). Control CT dated 23.12.2016 (в) shows an increase of changes, they transformation into honeycombing (black arrow). Control CT dated 18.09.2017 (г) increase of size and extended of honeycomb (black arrow). Morphological changes (VATS from 2015) are typical for NSIP (д). SPECT shows an increase of microcirculation abnormalities (е)

эластических свойств легочной ткани, характерной для начальных проявлений ФБЛ и такой пациент должен остаться в поле зрения пульмонолога, чтобы процесс не прогрессировал без лечения. Мы полагаем, что клиничко-рентгенологическую картину НСИП можно оценить как КТ-картину возможной ОИП и приступить к своевременному лечению больного.

Нет смысла рассуждать об особенностях лучевой картины других гистологических типов ИП, рентгенолог не видит отличия ЛИП и ДИП (нужно сказать, что и морфологи по-разному оценивают клеточный состав инфильтрации при ИП, откуда и начинается звучать тот или иной клеточный диагноз).

Обострение ФБЛ, выявленное у 24 пациентов (3,5%) сопровождалось появлением анатомо-лучевых признаков острой интерстициальной пневмонии (ОСИП) и криптогенной организующейся пневмонии (КОП). Могло возникнуть при любой стадии процесса, часто было фатальным для пациента, у 11 больных (45,8%) привело к прогрессированию фиброзных изменений. При проведении морфологической верификации определялись как фиброзные измене-

ния, так и проявления, характерные для ОСИП (отек интерстиция, гиалиновые мембраны). При ОФЭКТ выявляемые нарушения микроциркуляции были значительными, с локальными зонами полностью исключенного кровотока (рис. 3). ДСЛ у этой группы пациентов оценить не представлялось возможным.

В процессе длительного наблюдения выяснилось, что $\frac{2}{3}$ пациентов с ФБЛ оказывались в поле зрения пульмонолога именно в момент обострения заболевания при появлении острой клинической картины. С различными диагнозами (двусторонняя пневмония, диссеминированный туберкулез, инфаркт-пневмония, метастатическое поражение легких, обострение ХОБЛ) они наблюдались у различных специалистов и часто после снятия альтернативного диагноза и клинических проявлений острого процесса на некоторое время покидали пульмонолога, так как снятие обострения улучшало самочувствие. Появление пациента в следующий раз с прогрессирующим фиброзным процессом в легочной ткани (так как именно обострение провоцирует резкое прогрессирование фиброза) снижало шансы на успешное лечение.

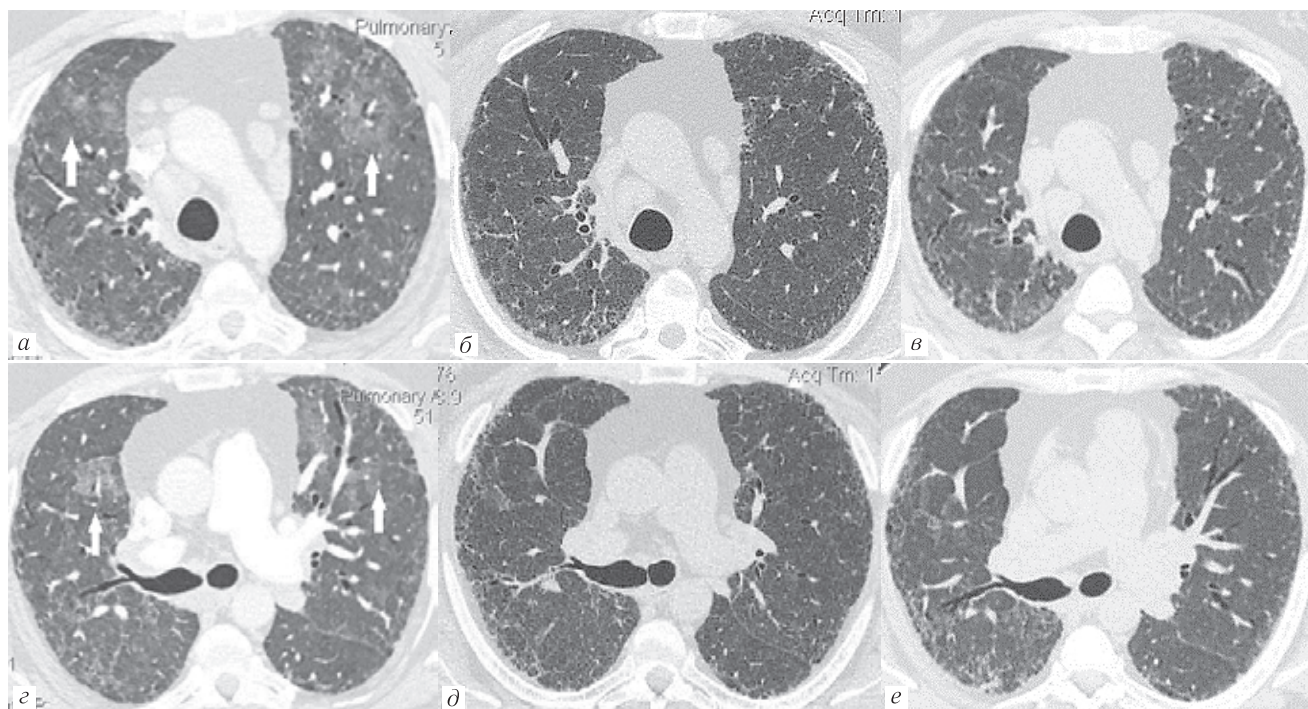
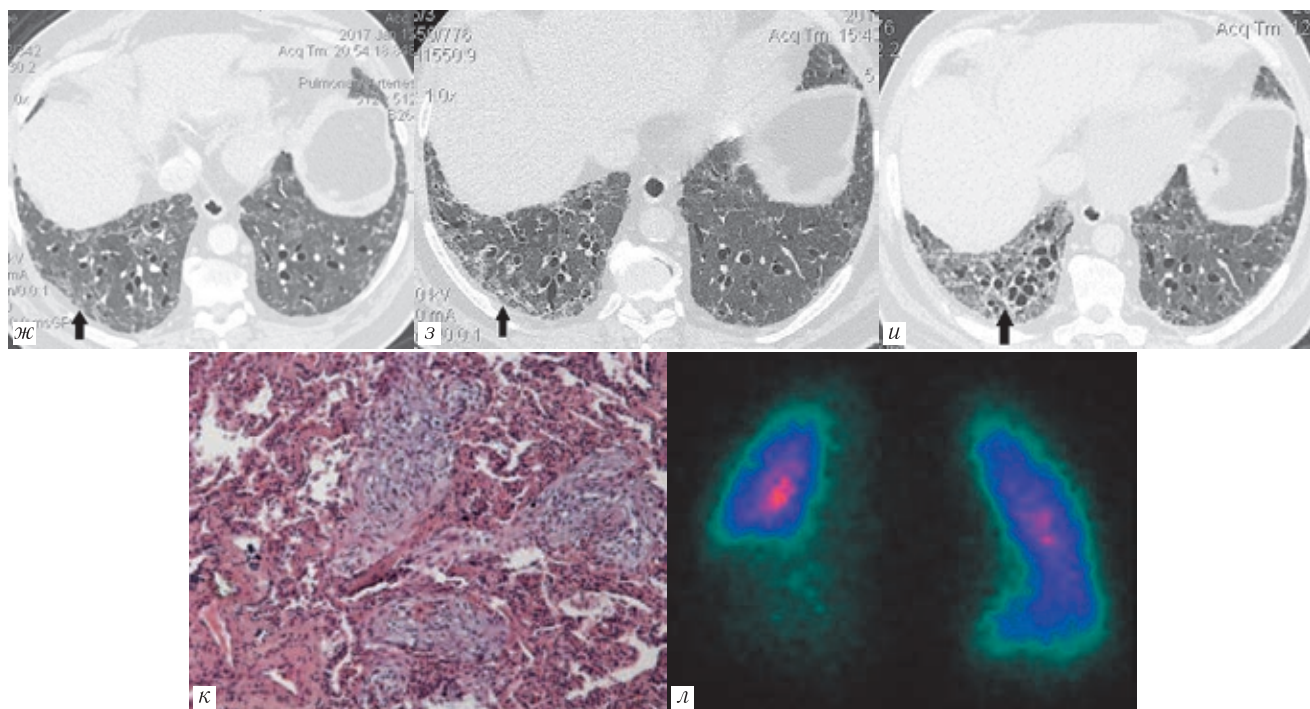


Рис. 3. Пациент П., 70 лет, нарастающая одышка и кровохарканье, сухой кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. На КТ от 12.01.2017 г. (а, з, ж) проявления фиброзирующей болезни легких по типу возможной ОИП в нижне-задних субплевральных отделах (КТ-картина «матового стекла» в сочетании с тракционными бронхоэктазами, эпиплевральным и медиастинальным липоматозом, т.е. фиброзные изменения не дошедшие до стадии «сотового легкого») (черная стрелка), клиническое состояние пациента обусловлено наличием инфильтрации интерстициального характера (также КТ-картина «матового стекла») в ядерных и субплевральных областях верхних отделов с обеих сторон — проявления острой интерстициальной пневмонии (белые стрелки). При контрольной КТ от 25.01.2018 г. (б, д, з) — разнонаправленная динамика: регресс ОИП, нарастание процессов фиброирования в легочной ткани (увеличение тракции бронхов, появление мелких «сот» в нижних отделах) (черная стрелка). На контрольной КТ от 26.08.2018 г. (в, е, и) отрицательная динамика — нарастание фиброзных изменений (черная стрелка). Морфологические изменения (ВТСБ от 2018 г.): проявления обострения ФБЛ — сочетание ОИП и ОсИП. Выявляется расширение межалвеолярных перегородок, участки фиброза (ОИП) в сочетании с клеточной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами, гистиоцитами (ОсИП) и участки организуемой пневмонии (ОП) (к). При ОФЭКТ на скинтиграмме легких

Момент обострения связан с изменением КТ-паттерна ФБЛ. Появляются совершенно не свойственные фиброзу изменения — «матовое стекло» в ядерных отделах, внесегментарные участки инфильтрации легочной ткани и проявления организуемой пневмонии. Эти изменения перекрывают проявления фиброза (если те находятся на начальных стадиях, то делают их просто невидимыми). Трудно сказать, микробное или немикробное это обострение (назначение по жизненным показаниям эмпирической антибактериальной терапии не дает возможности определения его причины). Однако известно, что именно применение ГКС терапии у таких больных является единственным действенным решением. Задача рентгенолога в этой ситуации выявить признаки обострения и провести дифференциальную диагностику с другими процессами, имеющими схожую клиническую и лучевую картину (ТЭЛА, пневмония).

Ранние признаки ФБЛ были выявлены у 32 больных (4,7%) и характеризовались отсутствием выраженной клинической симптоматики (только при тща-

тельном опросе больной рассказывал о редком сухом кашле и снижении толерантности к физической нагрузке). Эти больные были гораздо моложе — $32,3 \pm 5,2$ года (соотношение ж/м — 15/17), плохо оценивали тяжесть своего состояния и оказались на приеме у пульмонолога после выполнения КТ, на которой были выявлены интерстициальные изменения. Нужно отметить, что у 21 больного в течение длительного наблюдения отмечено прогрессирование процесса с формированием черт сначала возможной, а потом и определенной обычной интерстициальной пневмонии. О ранних признаках ФБЛ мы писали в работе, опубликованной в 2018 г. [5], параллельно об этом начали говорить и наши зарубежные коллеги. Так, по данным N. Sverzellati и соавт. [8] при проведении скрининговых исследований с использованием низкодозной компьютерной томографии для выявления рака легкого у 5% обследованных были выявлены интерстициальные изменения в легочной ткани, которые не укладывались в картину определенного интерстициального заболевания, но не могли быть расценены как норма. Эти



в передней проекции в момент обострения заболевания выявляются выраженные диффузные нарушения микроциркуляции, преобладающие в периферических отделах, практически полное отсутствие кровотока в базальных сегментах правого легкого (л)

Fig. 3. Patient, P, 70 y.o. Increasing dyspnea and hemoptysis, dry cough, subfebrile fever. CT-scan dated 12.01.2017 (а, з, ж) showed subpleural reticulation changes and «ground glass opacities» without «honeycombing» (NSIP) (black arrow). Interstitial infiltration («ground glass opacities») in the nuclear and subpleural regions of the upper divisions on both sides — manifestations of acute interstitial pneumonia (white arrows). Control CT dated 25.01.2018 (б, д, з) multidirectional dynamics: OSIP regression, increased fibrosis in the lung tissue (increased traction of the bronchi, the appearance of small «honeycombs» in the lower sections) (black arrow). Control CT dated 26.08.2018 (в, е, и) negative dynamics — an increase in fibrotic changes (black arrow). Morphological changes (VATS from 2018) manifestations of exacerbation of IPF — a combination of UIP and OSIP. The expansion of the interalveolar septa, fibrosis sites (UIP) in combination with cell infiltration by lymphocytes, plasma cells, neutrophils, histiocytes (OSIP) and areas of organized pneumonia (OP) are detected (к). SPECT shows diffuse microcirculation disorders prevailing in the peripheral parts, almost complete absence of blood flow in the basal segments of the right lung (л)

проявления были названы минимальными интерстициальными изменениями (МИИ) (Interstitial lung abnormalities — ILAs) и проявлялись участками «матового стекла», ретикулярными изменениями небольшой протяженности, центриацинарными интерстициальными очагами, наличием воздухосодержащих кист, не характерных для эмфиземы, и даже проявлениями «сотового легкого» небольшой протяженности в сочетании с тракционными бронхоэктазами и функциональными признаками фиброза. Схожие результаты были получены R. Putnam и соавт. [9]. Необходимо отметить, что поскольку обследованный контингент изначально был не здоров (люди с длительным стажем табакокурения), часть выявленных изменений могла быть отнесена к проявлениям хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с фиброзной трансформацией легочной ткани в результате неоднократно возникающих обострений. Это отдельная группа интерстициальных процессов — респираторный бронхиолит, ассоциирующийся с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ), который нуждается в тщатель-

ном анализе и не может быть рассмотрен в рамках этой статьи. Хочется только отметить, что это более легкая группа больных, неадекватно оптимистически оценивающая свое состояние. В нашем исследовании больные с начальными проявлениями ФБЛ были более молоды, не имели ХОБЛ, с чем и связана другая лучевая семиотика. R. Putnam и соавт. [9] было отмечено, что смертность в группе МИИ выше на 7%, причем пациенты с МИИ достоверно более часто умирали от респираторных причин, в том числе от легочного фиброза (OR 2,4 [95% CI 1,7–3,4]; $p < 0,001$). В нашем наблюдении не было смертей, точнее, пока мы не имеем таких данных. T. Araki и соавт. [10] отметили, что при 6-летнем наблюдении аналогичных пациентов в 43% случаев МИИ прогрессировали с формированием фиброза, причем в 9,5% из них с картиной ОИП. По данным Y. Kondoh и соавт. [11] и M. Kolb и соавт. [12] при этом отмечалось прогрессивное снижение форсированной жизненной емкости легких на 64 мл в год (у пациентов без аналогичных изменений — на 35 мл). Это совпадает и с нашими данными, при

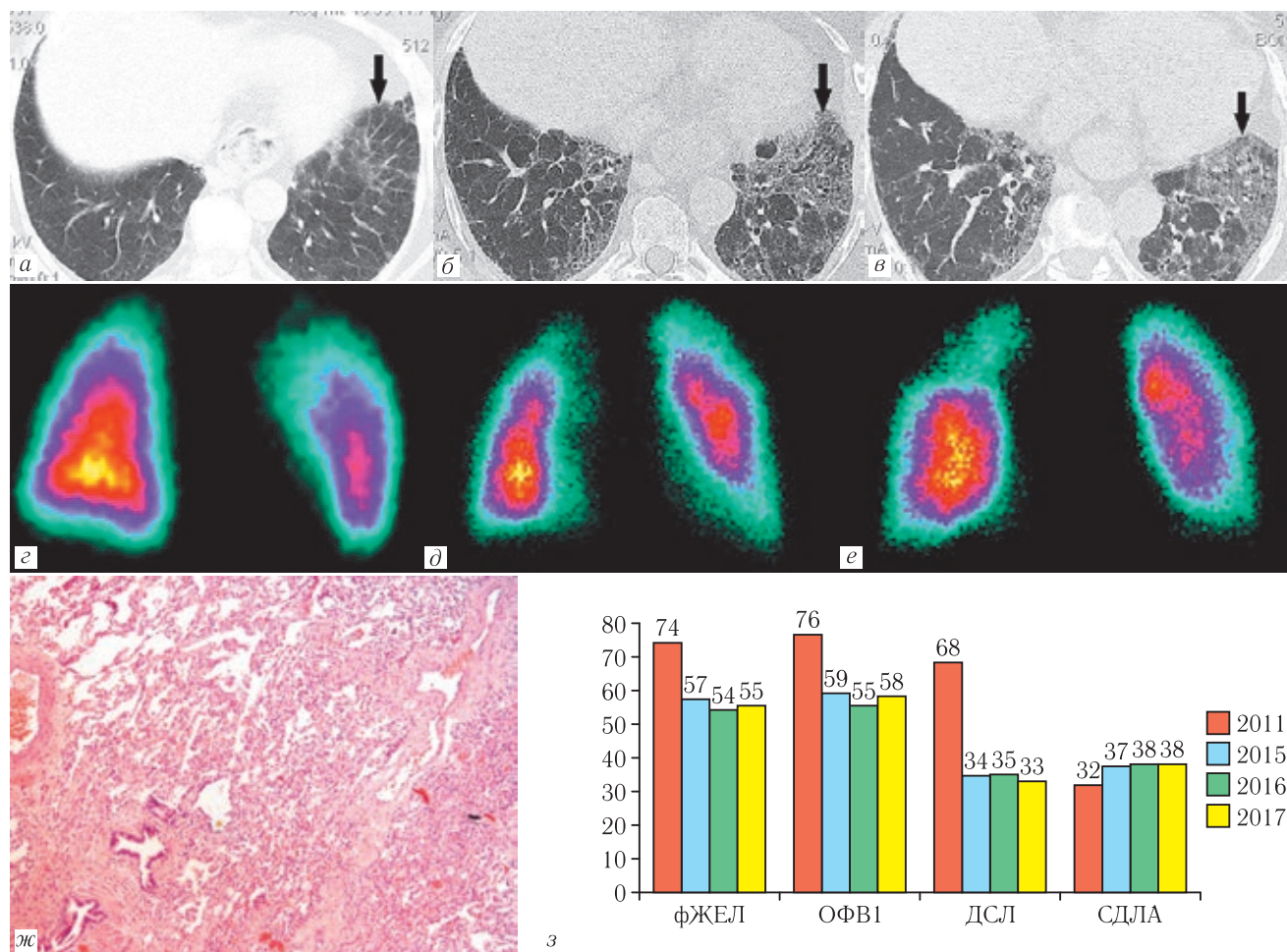


Рис. 4. Больная Н., 70 лет. Заболевание началось в 2005 г. с сухого кашля, в 2007 г. присоединилась одышка, КТ впервые выполнена в 2011 г. в связи с прогрессированием одышки. ДСЛ — 68%Д. С 2011 г. получала преднизолон в суточной дозе от 40 мг до 20 с незначительным положительным клиническим эффектом в течение первых трех лет.

На КТ в легочном электронном окне от 18.02.2011 г. (а) в нижних суплевральных отделах с обеих сторон определяются интерстициальные изменения: участки уплотнения периферического легочного интерстиция по типу «матового стекла» небольшой протяженности, тракционные бронхоэктазы и «сотовое легкое» не определяются (черная стрелка). Изменения типичны для ранних проявлений ФБЛ. Результаты морфологического исследования (2015 г.) — умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация, полнокровие сосудов, фиброз стенки сосудов, участки расширения межалвеолярных перегородок с фиброзом — проявления очагового фиброза (г). Контрольная КТ от 04.04.2018 (б) — отрицательная динамика: КТ-картина «стойкого матового стекла» в сочетании с тракционными бронхоэктазами (черная стрелка), нарастание эпиплеврального и средостенного липоматоза — проявления стадии НсИП. Контрольная КТ от 08.10.2018 (в) нарастание протяженности фиброза, появление мелких «сот» (черная стрелка) — стадия ОИП. Нарушения перфузии при ОФЭКТ (сцинтиграмма легких по задней проекции) характеризуются диффузно неравномерным снижением кровотока в периферических отделах легких с постепенным нарастанием изменений (г, д, е). Нарастание изменений на КТ коррелирует с отрицательной динамикой функциональных показателей: постепенное снижение легочных объемов, резкое уменьшение ДСЛ и нарастание легочной гипертензии (з)

Fig. 4. Patient, P, 70 y.o. The disease started in 2005 with a dry cough, in 2007 shortness of breath joined, CT was first performed in 2011 due to the progression of shortness of breath. DLCO 68% D. Since 2011, she received prednisone in a daily dose of 40 mg to 20 mg with a slight positive clinical effect for the first three years. CT-scan dated 18.02.2011 (a) interstitial changes are determined on both sides in the lower supraural sections: the areas of peripheral pulmonary interstitium «ground glass opacities» of small extended, traction bronchiectasis and «honeycombs» are not detected (black arrow). Changes are typical of early manifestations of IPF. Morphological changes (VATS from 2015) moderate lymphocytic infiltration, vascular congestion, vascular wall fibrosis, areas of expansion of the interalveolar septum with fibrosis — manifestations of focal fibrosis (г). Control CT scan from 04.04.2018 (б) — negative dynamics: a CT picture of «ground glass opacities» in combination with traction bronchiectasis (black arrow), an increase in epipleural and mediastinal lipomatosis — manifestations of the NSIP. Control CT scan dated 08.10.2018 (в) an increase in the extent of fibrosis, the appearance of small «honeycombs» (black arrow) — UIP. Perfusion disorders during SPECT (posterior projection lung scintigram) are characterized by a diffusely uneven decrease in blood flow in the peripheral parts of the lungs with a gradual increase in changes (г, д, е). The increase in changes in CT correlates with the negative dynamics of functional indicators: a gradual decrease in pulmonary volumes, a sharp decrease in DLCO and an increase in pulmonary hypertension (з)

наблюдении картина начальных проявлений трансформировалась в полноценную картину ФБЛ у 50% больных. Это группа больных, нуждающихся в наблюдении, регулярном выполнении контрольных КТ и, возможно, назначении АФТ.

О раннем назначении АФТ стали писать и наши зарубежные коллеги. Так, по мнению R. K. Putman и соавт. [13], это сохраненные больные, имеющие показатели ДСЛ 86% от Д, в сравнении с группой ИЛФ, у которых они составляют 46–61% от Д. S. Y. Ash и соавт. [14] отмечают, что выявление интерстициальных изменений при КТ может быть связано с тяжелым течением ХОБЛ у курильщиков с эмфиземой.

Многие авторы подчеркивают, что у пациентов с МИИ достоверно чаще развивается РДС, а также рак легкого и осложнения разных вариантов его лечения (оперативного, лучевой, химиотерапии) [15–22].

Морфологические проявления МИИ аналогичны проявлениям ИЛФ и других вариантов ФБЛ. Известно, что морфологическая дифференциальная диагностика видов ФБЛ базируется на оценке клеточного состава инфильтрации (лейкоцитарная, лимфоцитарная, гистиоцитарная), т.е. степенью выраженности воспаления. Если при ИЛФ элементы воспаления отсутствуют или выражены минимально, то при других вариантах ФБЛ они представлены в большей степени (ЛИП — лимфоцитарная, НсИП — разноклеточная, ОсИП — разноклеточная высокой степени выраженности в сочетании с отеком и формированием гиалиновых мембран) и также сочетаются с фиброзом (от фокусов фиброза до мелких и крупных «сот»), трансформацией альвеолярного эпителия. Для ранних изменений ФБЛ были характерны именно эти проявления, что коррелирует с данными наших зарубежных коллег, оценивших морфологические проявления МИИ у пациентов при резекции узлов в легких, выявленных при скрининге и подозрительных на рак. Так, E. R. Miller и соавт. [23] выявили МИИ у 4% больных и морфологически их оценили как другой фиброз (4%), фибропластические фокусы (1,7%), «сотовое легкое» — 0,5%. В аналогичном исследовании Y. P. Hung и соавт. [24], ОИП определялась у 1%, НсИП — у 0,7% пациентов с МИИ.

По нашим данным, начальные проявления ФБЛ морфологически и по результатам лучевых исследований не отличались от проявлений НсИП, характеризуюсь локальностью процесса, меньшей степенью перфузионных нарушений при ОФЭКТ и отсутствием клинических проявлений (рис. 4).

Заключение. ФБЛ — группа процессов, приводящих к избыточному развитию соединительнотканной стромы легкого, грубого нарушения архитектуры легочной ткани с возникновением перфузионно-диффузионных нарушений. Такого рода процессы встречаются нередко, их природа может быть установлена (ЭАА, ТАА, синдром ФБЛ при ДБСТ) либо нет (идиопатический).

Длительный опыт наблюдения таких пациентов в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких и кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова позволил составить свою концепцию их течения, основываясь на анализе изменения морфофункциональной картины.

Стройная теория М. М. Ильковича, объединяющая концепции ФБЛ, проста и удобна в использовании как рентгенологом, так и пульмонологом, позволяя не путаться в излишней детализации, делаящей «лес невидимым за деревьями».

Длительное наблюдение пациентов с ФБЛ подтверждает безусловную клиническую и лучевую стабильность процесса, требующую разного терапевтического подхода к начальным и конечным стадиям заболевания.

Становится понятным, что исход фиброзирующих болезней легких описывается клинико-морфо-лучевой картиной ОИП, плохо поддающейся лечебному воздействию. Однако длительное лучевое наблюдение таких больных позволило выявить ранние лучевые признаки болезни и разработать лучевую методику их определения.

Проведение статистического анализа данных большой популяции пациентов выявило волнообразный характер течения заболевания с обострениями и последующим прогрессированием фиброза. Знание и благодаря этому выявление лучевых признаков обострения процесса у этой тяжелой группы пациентов позволяет сохранить им жизнь и приостановить прогрессирование фиброза своевременным началом адекватной терапии.

Проблема нуждается в дальнейшей разработке, так как с появлением новых действенных способов лечения заболевания (АФТ) возникли вопросы ее раннего назначения (при выявлении ранних признаков ФБЛ и для снятия рисков ее обострения).

Накопление опыта клинико-лучевого обследования пациентов с ФБЛ обуславливают необходимость разработки новых подходов в диагностической и лечебной тактике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации // *Пульмонология*. 2016. Т. 26 (4). С. 399–419. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pulmonology*, 2016, Vol. 26 (4), pp. 399–419. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы // *Современная медицина*. 2016. № 3 (3). С. 77–79. [Ilkovich M.M., Novikova L.N., Ilkovich Y.M. Idiopathic interstitial pneumonia: debatable aspects of the problem. *Modern medicine*, 2016, No. 3 (3), pp. 77–79 (In Russ.)].

3. Амосов В.И., Сперанская А.А. *Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких*. СПб.: Элби-СПб, 2015. 215 с. [Amosov V.I., Speranskaya A.A. *Radiation diagnosis of interstitial lung diseases*. St. Petersburg: Elby-SPb, 2015, 215 p. (In Russ.).] ISBN: 978-5-91322-092-9.
4. *Интерстициальные и орфанные заболевания легких* / под ред. М.М.Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 560 с. [*Interstitial and orphan lung diseases* / ed. M.M.Ilkovich. Moscow: GEOTAR-Media, 2019, 560 p. (In Russ.).] ISBN 978-5-9704-3889-3.
5. Сперанская А.А., Новикова Л.Н. Компьютерно-томографические паттерны идиопатического легочного фиброза // *Практическая пульмонология*. 2018. № 1. С. 73–80. [Speranskaya A.A., Novikova L.N. Computed Tomographic Patterns of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Practical pulmonology*. 2018, Vol. 1, pp. 73–80. (In Russ.).]
6. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 188. P. 733–748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
7. Walsh S.L.F. et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. P. 557–565. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9.
8. Sverzellati N. et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial // *ERJ*. 2011. Vol. 38. P. 392–400. doi: 10.1183/09031936.00201809.
9. Putnam R. et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality // *JAMA*. 2016. Vol. 315. P. 672–681. doi: 10.1001/jama.2016.0518.
10. Araki T. et al. Development and Progression of Interstitial Lung Abnormalities in the Framingham Heart Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 194. P. 1514–1522. doi: 10.1164/rccm.201512-2523OC.
11. Kondoh Y. et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment // *Respirology*. 2013. Vol. 18. P. 820–826. doi: 10.1111/OTB.12082.
12. Kolb M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume // *Thorax*. 2017. Vol. 72. P. 340–346. doi: 10.1136.
13. Putnam R.K. et al. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 189. P. 770–778. doi: 10.1164/rccm.201312-2219PP.
14. Ash S.Y. et al. Interstitial Features at Chest CT Enhance the Deleterious Effects of Emphysema in the COPD Gene // *Cohort Radiology*. 2018. Vol. 288. P. 600–609. doi: 10.1148/radiol.2018172688. Epub 2018 Jun 5.
15. Putman R.K. et al. Interstitial Lung Abnormalities Are Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195. P. 138–141. doi: 10.1164/rccm.201604-0818LE.
16. Im Y. et al. Prevalence of and risk factors for pulmonary complications after curative resection in otherwise healthy elderly patients with early stage lung cancer // *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. P. 136. doi: 10.1186/s12931-019-1087-x.
17. Iwasawa T. et al. Computer-aided Quantification of Pulmonary Fibrosis in Patients with Lung Cancer: Relationship to Disease-free Survival // *Radiology*. 2019. Vol. 292. P. 489–498. doi: 10.1148/radiol.2019182466. Epub 2019. Jun. 4.
18. Gu K. et al. Integrated evaluation of clinical, pathological and radiological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lung // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. e0223298. doi: 10.1371/journal.pone.0223298.
19. Araki T. Interstitial lung abnormality in stage IV non-small cell lung cancer: A validation study for the association with poor clinical outcome // *Eur. J. Radiol. Open*. 2019. Vol. 6. P. 128–131. S919. doi: 10.1016/j.ejro.2019.03.003.
20. Li F. et al. Preexisting radiological interstitial lung abnormalities are a risk factor for severe radiation pneumonitis in patients with small-cell lung cancer after thoracic radiation therapy // *Radiat. Oncol.* 2018. Vol. 13. P. 82. doi: 10.1186/s13014-018-1030-1.
21. Higo H. et al. Chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer patients with interstitial lung abnormalities // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 49. P. 458–464. doi: 10.1093/jcco/hyz016.
22. Nakanishi Y. et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer // *Respir. Investig.* 2019. Vol. 57. P. 451–459. doi: 10.1016/j.resinv.2019.05.002.
23. Miller E.R. et al. Histopathology of Interstitial Lung Abnormalities in the Context of Lung Nodule Resections // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 197. P. 955–958. doi: 10.1164/rccm.201708-1679LE.
24. Hung Y.P. et al. Incidental nonneoplastic parenchymal findings in patients undergoing lung resection for mass lesions // *Hum. Pathol.* 2019. Vol. 86. P. 93–101. doi: 10.1016/j.humpath.2019.01.002.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 7.04.2020 г.

Авторский вклад:

Вклад в концепцию и план исследования — А.А.Сперанская, Л.Н.Новикова, И.В.Двораковская, В.П.Золотницкая, М.А.Васильева. Вклад в сбор данных — А.А.Сперанская, Л.Н.Новикова, И.В.Двораковская, В.П.Золотницкая, М.А.Васильева. Вклад в анализ данных и вывод — А.А.Сперанская, Л.Н.Новикова, И.В.Двораковская, В.П.Золотницкая, М.А.Васильева. Вклад в подготовку рукописи — А.А.Сперанская, Л.Н.Новикова, И.В.Двораковская, В.П.Золотницкая, М.А.Васильева.

Сведения об авторах:

Сперанская Александра Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: a.spera@mail.ru; ORCID 0000–0001–8322–4509;

Новикова Любовь Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: NovikovaL06@mail.ru; ORCID 0000–0001–9064–1554;

Двораковская Иветта Вячеславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru; ORCID 0000–0002–0333–751X;

Золотницкая Валентина Петровна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7982–3805;

Васильева Мария Алексеевна — кандидат медицинских наук врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: mariavasilek.87@mail.ru; ORCID 0000–0001–9605–254X.