



УДК 616.24-002.17-02-092-071

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТТЕРНОВ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Лукашевич А. А.¹, Юдина О. А.², Дюсьмикеева М. И.¹,
Давидовская Е. И.³, Богуш Л. С.³

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Интерстициальные легочные болезни с широким спектром нозологических форм в настоящее время являются перспективной моделью для поиска новых подходов к прогнозу и терапии определенных типов фиброза легких. Особый интерес представляет изучение их клинических и морфологических характеристик для выделения различных типов фиброзирующих процессов. Разделение фиброза легких на множественные формы в гистологической классификации обусловлено различиями в механизмах его возникновения и течения. Все интерстициальные легочные болезни должны быть диагностированы с помощью синоптической междисциплинарной оценки клинических, рентгенологических и морфологических критериев.

Ключевые слова: идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброз легких.

Введение. «Интерстициальные легочные болезни» — общий термин для разнообразной и сложной группы, состоящей из более чем 300 неопухолевых заболеваний легких [1]. Скорость развития легочного фиброза и связанных с ним проявлений клинических изменений при разных интерстициальных легочных болезнях существенно различается. При изучении процессов фиброзирования легких установлено существование общих механизмов его прогрессирования при различных интерстициальных легочных болезнях [2]. Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — наиболее широкая группа нозологических форм, входящих в структуру интерстициальных легочных болезней.

По определению идиопатическая интерстициальная пневмония характеризуется расширением интерстициального компартмента воспалительными клетками. В большинстве случаев фибротические изменения представлены в виде аномального отложения коллагена или пролиферации фибробластов, способных к синтезу коллагена. Новаторская классифика-

ция идиопатических интерстициальных пневмоний по клинически значимым группам, разработанная Averill Liebow, претерпела некоторые изменения и в 2001 г. было принято международное соглашение ATS и ERS, в котором приведена клинико-морфологическая характеристика 7 типов ИИП: 1) идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз); 2) неспецифическая интерстициальная пневмония; 3) криптогенная organizing пневмония; 4) острая интерстициальная пневмония; 5) респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких; 6) десквамативная интерстициальная пневмония; 7) лимфоидная интерстициальная пневмония [3].

Важный принцип, разработанный Averill Liebow, заключается в том, что в классификации представлены гистологические модели, а не отдельные диагностические единицы. Тем не менее, соответствующая гистологическая классификация значительно определяет дифференциальную диагностику с точки зрения потенциальной этиологии. Каждая из моделей

может встречаться в различных клинических контекстах, что имеет значение для лечения и прогноза [4]. Выделение гистологических паттернов, соответствующих определенным морфологическим изменениям в легочной ткани, позволит обосновать «вероятностный» подход к диагнозу и во многих случаях позволит определить тактику дальнейшего обследования пациента.

Цель работы — проведение анализа клиничко-анамнестических данных и результатов морфологической идентификации фиброзирующих паттернов у пациентов с интерстициальными легочными болезнями.

Материалы и методы. В группу исследования были включены 80 пациентов, проходивших лечение в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии в 2013–2018 гг. Из архива центра были отобраны медицинские карты пациентов с интерстициальными легочными болезнями, содержащие данные морфологического исследования ткани легкого ($n = 80$). Для пересмотра и морфологической идентификации фиброзирующих паттернов из архива патоморфологического отделения Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии были отобраны парафиновые блоки и гистологические препараты операционного материала легких тех же пациентов.

Отбор медицинских карт для ретроспективного исследования осуществлялся согласно установленному перечню критериев включения: наличие рентгенологического паттерна диссеминации, установленного по данным компьютерной томографии высокого разрешения; наличие морфологически верифицированного диагноза заболевания, входящего в группу интерстициальные легочные болезни; исключение профессиональных и бытовых воздействий; исключение системных заболеваний соединительной ткани, проявлений лекарственной токсичности и лучевого фиброза.

Возраст пациентов колебался от 29 до 83 лет; из 80 пациентов было 52 (65 %) мужчины и 28 (35 %) женщин. Ряд пациентов — трудоспособного возраста — 37 (46,25 %) от выборки в целом, что указывало на социальную значимость проблемы прогноза и лечения фиброза легких при интерстициальных легочных болезнях. Большинство пациентов поступали на стационарное лечение в срок от 5 до 22 месяцев от момента возникновения ухудшения субъективного состояния здоровья.

На основе собранной информации сформирована электронная база данных. Данные

сведены в таблицы и обработаны с помощью программы Microsoft Excel.

В качестве основных методов клиничко-инструментального обследования пациентов применялись: осмотр пациентов и сбор анамнестических данных, рентгенография, компьютерная томография высокого разрешения.

В качестве метода забора материала легочной ткани использовалась видеоассоциированная трансторакальная биопсия 2 и/или 4 и/или 6 и/или 10 сегментов одного из легких с диссеминированным поражением. Выбор сегмента определялся наиболее оптимальным доступом к патологически измененным тканям легкого. Количество биоптатов варьировало от 1 до 4.

Пересмотр отобранных микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили на микроскопе Leica DM 2500 в проходящем свете. Более глубокий и детальный анализ случаев идиопатических интерстициальных пневмоний обусловлен увеличивающимся количеством случаев фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями, что требует стандартизации подхода к оценке фиброзирующих паттернов.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов морфологического исследования проводился в соответствии с разработанным протоколом, в котором оценивалась альвеолярная, бронхиолярная, сосудистая архитектуры, выраженность, плотность, состав воспалительного инфильтрата, наличие и состав гранулем, наличие и количество лимфоидных фолликулов. Также в каждом образце были отмечены локализация и выраженность фибротических изменений, состав внеклеточного матрикса. При исследовании данных компьютерной томографии высокого разрешения, сопоставлении результатов с гистологической картиной на малом увеличении в группе пациентов с фиброзом легких ($n = 80$) были выделены следующие фибротические паттерны: обычная интерстициальная пневмония (соответствовала идиопатическому легочному фиброзу) у 24 пациентов (30 %); неспецифическая интерстициальная пневмония у 21 пациента (26,25 %); криптогенная организующаяся пневмония у 6 пациентов (7,5 %); десквамативная интерстициальная пневмония у 6 пациентов (7,5 %); лимфоидная интерстициальная пневмония у 1 пациента (1,25 %). Принадлежность морфологических изменений к нескольким фибротическим паттернам отмечалась у 22 пациентов (27,5 %) (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение фибротических изменений в легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями по гистологическим паттернам ($n = 80$)

Гистологический паттерн	Количество пациентов	
	n	%
Обычная интерстициальная пневмония	24	30
Неспецифическая интерстициальная пневмония	21	26,25
Криптогенная организирующаяся пневмония	6	7,5
Десквамативная интерстициальная пневмония	6	7,5
Лимфоидная интерстициальная пневмония	1	1,25
Несколько фибротических паттернов	22	27,5

У 24 пациентов (30 %) с выраженными фибротическими изменениями был выделен паттерн обычной интерстициальной пневмонии. Средний возраст пациентов составил — $59,7 \pm 5,6$ лет. Клинически все пациенты данной группы имели жалобы на одышку и непродуктивный приступообразный кашель. Среди больных преобладали мужчины — 15 человек (62,5 %). Деформация ногтевых фаланг в виде «барабанные палочки» отмечалась у 5 пациентов (18,51 %). Во всех случаях период от начала появления симптомов до обращения к врачу превышал 6 месяцев.

На рентгенограмме грудной клетки отмечались уменьшение объема легочного пространства и субплевральные ретикулярные затемнения, увеличивающиеся от верхушки к основанию легких. У 3 (11,11 %) пациентов с гистологически верифицированным диагнозом идиопатического легочного фиброза имелась неизменная рентгенологическая картина. При компьютерной томографии высокого разрешения у 23 пациентов (85,18 %) отмечались макрокистозные ячеистые структуры в сочетании с тракционными бронхоэктазами. Признаки формирования сотового легкого выявлялись в 48,14 % случаев (у 13 пациентов). Как правило, результаты визуализации были неоднородны: участки фиброза чередовались с участками нормального легкого.

При гистологическом исследовании у всех пациентов патологические изменения особенно были выражены в той части легочной ткани, которая прилежала к субплевральным нижним долям. При этом изменения самой плевры у 25 (92,59 %) пациентов были минимальны. В 68 % (17 пациентов) отмечалась мозаичность морфологических изменений в паренхиме легких, что позволяло в небольшом участке наблюдать все фазы патологического процесса: интактную ткань, отек и инфильтрацию интерстиция и альвеол, зоны пролиферации фибробластов и участки сотового легкого. Более чем в полови-

не случаев — 14 пациентов (51,85 %) — были отмечены более поздние изменения, к которым относились метаплазия эпителия бронхиол, гиперплазия альвеолярных пневмоцитов и коллапс альвеол. Зоны фиброза представляли собой коллагеновые ацеллюлярные участки, местами встречались узлы-агрегаты с активной пролиферативной функцией фибробластов и миофибробластов — фибробластический очаги. В их состав входили веретенообразные остроконечные клетки, расположенные вдоль альвеолярных перегородок. Фибробластические очаги встречались как в зоне воспаления, так и в зонах фиброза у всех пациентов данной группы.

При сравнении с другими фибротическими паттернами обычная интерстициальная пневмония отличалась превалированием фибротических процессов над воспалительными, отсутствием аккумуляции клеток воспаления в альвеолярном пространстве (рисунок 1).

На долю неспецифической интерстициальной пневмонии пришлось 26,25 % (21 пациент). Средний возраст пациентов составил — $52,3 \pm 7,2$ года; гендерное распределение представляло 11 (52,38 %) женщин и 10 (47,62 %) мужчин; 12 (57,14 %) пациентов предъявляли жалобы на одышку при незначительной физической активности; 17 (80,95 %) пациентов отмечали приступообразный непродуктивный кашель.

При визуализирующих методах исследования вовлечены были нижние доли легкого, но выраженный апикобазальный градиент, наблюдаемый при обычной интерстициальной пневмонии, отсутствовал. Исследование методом компьютерной томографии высокого разрешения выявляло субплевральное и довольно симметричное распределение легочных поражений. У 12 (57,14 %) пациентов наблюдались тракционные бронхоэктазы — расширение бронхов и бронхиол, вызванное неравномерным сморщиванием легочной ткани вслед-

ствии фибротических изменений. Также отмечались очаговые затемнения по типу матового стекла в сочетании с неправильными линейными или мелкими ретикулярными затемнениями и рассеянными микроузелками. У 5 (23,81 %) пациентов участки матового стекла являлись единственным проявлением заболевания.

Патоморфологические изменения у всех пациентов при неспецифической интерстициальной пневмонии характеризовались как воспалительными проявлениями, так и фиброзом альвеолярных перегородок. В целом гистологическая картина при неспецифической интерстициальной пневмонии напоминала изменения, наблюдаемые при обычной интерстициальной пневмонии. Основной гистологической характеристикой, наблюдаемой при неспецифической интерстициальной пневмонии, являлась однообразность сочетания воспалительных и фибротических процессов, в то время как при обычной интерстициальной пневмонии они носили отчетливо гетерогенный характер, т. е. не встречались сходные поля воспаления и фиброза легочной ткани. Клеточный состав воспалительного инфильтрата состоял из лимфоцитов и плазматических клеток (рисунок 2).

Криптогенная организуемая пневмония была выделена у 6 пациентов (7,25 %). Средний возраст пациентов составил $49,3 \pm 4,3$ года. 4 (66,67 %) пациента связывали начало заболевания с гриппоподобными проявлениями: кашлем, повышением температуры тела, миалгией, недомоганием. Кашель носил продуктивный характер с выделением прозрачной бесцветной мокроты. В легких выслушивались локализованные или распространенные трескучие хрипы. Форма ногтевых фаланг не была изменена.

Рентгенограмма грудной клетки у пациентов с криптогенной интерстициальной пневмонией показывала односторонние или двусторонние пятнистые уплотнения небольшого размера. Однако консолидация при криптогенной интерстициальной пневмонии не свидетельствовала об активности процесса, а являлась результатом внутриальвеолярной пролиферации фибробластов, которая скорее была связана с предшествующей респираторной инфекцией. У 3 пациентов на рентгенограмме грудной клетки обнаруживались узелковые затемнения. Легочные объемы у всех пациентов были сохранены.

По результатам компьютерной томографии высокого разрешения изменения в легких

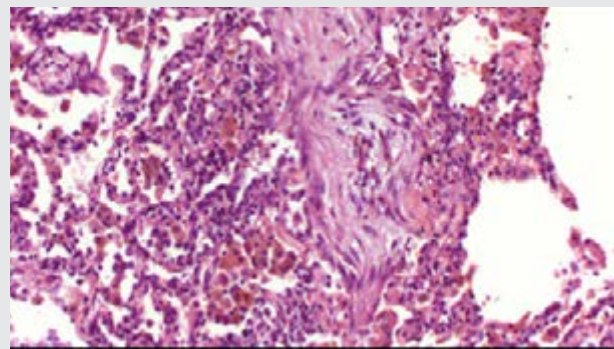


Рисунок 1 — Паттерн обычной интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: очаговый фиброз с ремоделированием легочной архитектуры, слабо выраженное воспаление в интерстиции, наличие фибробластического очага организуемой соединительной ткани (H&E, $\times 200$)

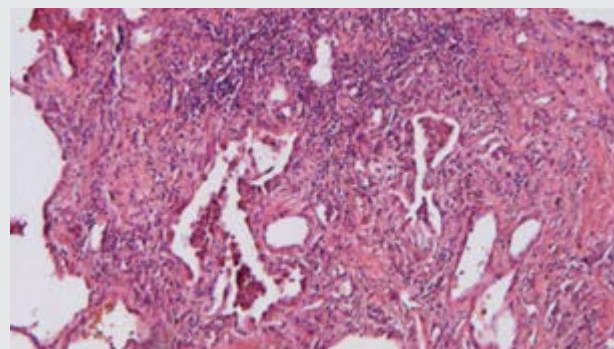


Рисунок 2 — Паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: равномерное распределение воспалительного инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток, выраженный фиброз, интерстиция легочной ткани (H&E, $\times 100$)

имели место периферического (у трех пациентов) или перибронхиального распространения (у трех пациентов), чаще поражались нижние доли легкого.

К основным гистологическим признакам организуемой пневмонии относились наличие разрастаний грануляционной ткани в альвеолярных ходах и альвеолах. Данные пролиферации фибробластов являлись причиной возникновения воспалительного внутриальвеолярного экссудата. Как правило, наблюдалось очаговое поражение легких с сохранением легочной структуры. Грануляционная ткань была одновозрастная и содержала небольшое

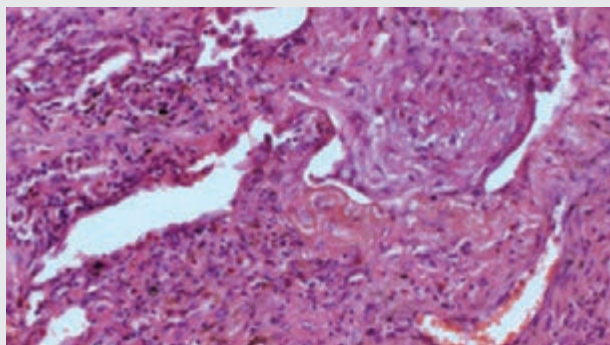


Рисунок 3 — Паттерн криптогенной организуемой интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: в альвеолярном пространстве, а также альвеолярных ходах отмечаются полиповидные фибробластические очаги (H&E, ×200)

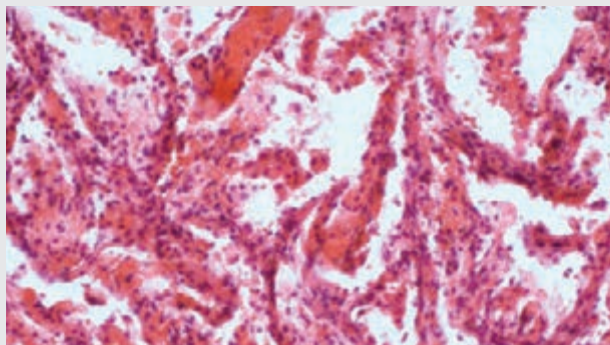


Рисунок 4 — Паттерн десквамативной интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: в альвеолярных пространствах отмечаются альвеолярные макрофаги, слущенный эпителий, фибротические изменения в интерстиции слабо выражены (H&E, ×200)

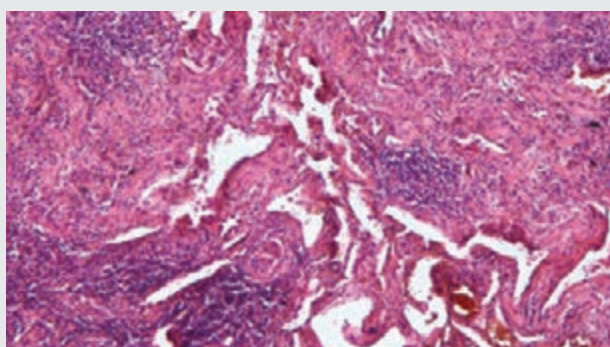


Рисунок 5 — Паттерн лимфоидной интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: в интерстиции отмечается наличие лимфоидных инфильтратов, формирующих лимфотические узелки (H&E, ×100)

количество воспалительных клеток (рисунок 3).

Десквамативная интерстициальная пневмония была выделена у 6 пациентов (7,5 %). Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 5,3$ лет, все пациенты были мужчинами. Заболевание проявлялось сухим кашлем и нарастающей одышкой в течение нескольких месяцев.

Рентгенологические изменения грудной клетки при десквамативной интерстициальной пневмонии были неспецифичны, в большинстве случаев выявлялись нечеткие затемнения. На компьютерной томографии высокого разрешения изменения у всех пациентов данной группы характеризовались диффузными затемнениями по типу матового стекла. Поражения локализовались в периферических и нижних долях легкого. Также у четырех пациентов (66,67 %) отмечались пространственно ограниченные неравномерные линейные затемнения и небольшие кистозные пространства, которые указывали на фиброзные изменения.

При гистологическом исследовании десквамативной интерстициальной пневмонии у всех пациентов имела место картина равномерного скопления и распределения в альвеолярном пространстве макрофагов. Большинство клеток в просвете альвеол были мононуклеарными, хотя в отдельных местах встречались многоядерные гигантские клетки. В альвеолярных перегородках четырех пациентов (66,67 %) при десквамативной интерстициальной пневмонии происходили минимальные изменения, которые характеризовались отложением коллагена с развитием воспалительного инфильтрата. Гиперплазия эпителиального покрова отмечалась только в отдельных местах. Однообразная картина гистологических изменений при десквамативной интерстициальной пневмонии позволяла дифференцировать ее с гетерогенной картиной при обычной интерстициальной пневмонии (рисунок 4).

Единственный случай лимфоидной интерстициальной пневмонии был представлен у женщины 32 лет. Клинические симптомы: кашель и одышка, увеличивались постепенно, субъективно в течение трех лет. Также пациентка отмечала боли в груди. В легких выслушивались трескучие хрипы.

Рентгенограмма грудной клетки у пациентки выявляла неспецифические признаки: двусторонние ретикулонодулярные затемнения. При компьютерной томографии высоко-

го разрешения отмечались двусторонние диффузные поражения, затемнения по типу матового стекла. Другой радиологической находкой являлись тонкостенные периваскулярные кисты. В отличие от субплевральных кистозных изменений нижних отделов легкого при обычной интерстициальной пневмонии, кисты при лимфоидной интерстициальной пневмонии располагались в паренхиме легкого по всей средней зоне легкого.

Паттерн лимфоидной интерстициальной пневмонии характеризовался диффузной инфильтрацией интерстиция лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами. Реактивные лимфоидные фолликулы распределялись по перибронхиолярным областям, в которых отмечалось выраженное воспаление (рисунок 5).

Заключение. Результаты гистологического исследования биоптатов легких пациентов с интерстициальными легочными болезнями определили различия в локализации патологи-

ческих процессов, частоте встречаемости и выраженности морфологических признаков, отражающих воспалительные и фибротические изменения в паренхиме легких. Возможность выделения объективных признаков для разделения гетерогенной группы интерстициальных легочных болезней на гистологические паттерны по типу фиброза легких обосновывает необходимость ориентироваться на результаты морфологического исследования при выборе тактики лечения пациентов и определения прогноза развития заболевания. Мы считаем, что мнение отдельных авторов [5], которые утверждают, что «нет оснований для выделения самостоятельных нозологических форм идиопатических интерстициальных пневмоний: ни клинических, ни функциональных, ни компьютерно-томографических, ни морфологических», не правомерно, так как подходы в терапии варьируют в зависимости от выявленных особенностей при клиническо-морфологическом сопоставлении.

Список цитированных источников

1. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W. D. Travis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — № 188. — P. 733–748.
2. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis / D. Chanda [et al.] // *Mol. Aspects. Med.* — 2019. — № 65. — P. 56–69.
3. American Thoracic Society / European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 277–304.
4. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом / Л. П. Ананьева [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* — 2020. — № 58 (6). — С. 631–636.
5. Илькович, М. М. Идиопатические интерстициальные пневмонии / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93, № 3. — С. 333–336.

Clinical and morphological characteristics of interstitial pulmonary diseases in various patterns of fibrosis

*Lukashevich A. A.¹, Yudina O. A.², Dyus'mikeeva M. I.¹,
Davidovskaya E. I.³, Bohush L. S.³*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²State Institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration
of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

*³State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology",
Minsk, Republic of Belarus*

Interstitial lung diseases with a wide range of nosological forms are currently a promising model for finding new approaches to the prognosis and treatment of certain types of pulmonary fibrosis. The study of their clinical and morphological characteristics has a particular interest to identify different types of fibrosing processes. The division of pulmonary fibrosis into multiple forms in the histological classification



is due to differences in the mechanisms of its occurrence and course. All interstitial lung diseases should be diagnosed using a synoptic multidisciplinary assessment of clinical, radiological, and morphological criteria.

Keywords: idiopathic interstitial pneumonia, fibrosis of the lungs.

Поступила 05.09.2022