

Н. В. МАНОВИЦКАЯ, Н. П. АНТОНОВА

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Минск БГМУ 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ

Н. В. МАНОВИЦКАЯ, Н. П. АНТОНОВА

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022

УДК 616.24-002.4-07-08-079.4(075.8)

ББК 54.12я73

М23

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 23.06 2021 г. протокол № 6

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета Г. М. Батян; каф. пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

Мановицкая, Н. В.

М23 Идиопатический легочный фиброз : учебно-методическое пособие / Н. В. Мановицкая, Н. П. Антонова. – Минск : БГМУ, 2022. – 24 с.

ISBN 978-985-21-0996-3.

Представлены современные данные о потенциальных этиологических факторах, патогенезе и патоморфологии идиопатического легочного фиброза. Описываются клинические проявления, осложнения заболевания. Рассматриваются современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного факультета, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.24-002.4-07-08-079.4(075.8)

ББК 54.12я73

Учебное издание

Мановицкая Наталья Валентиновна

Антонова Наталья Петровна

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Ж. И. Кривошеева

Редактор И. А. Соловьёва

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 16.02.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,16. Тираж 99 экз. Заказ 65.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0996-3

© Мановицкая Н. В., Антонова Н. П., 2022

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2022

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: Саркоидоз органов дыхания и внелегочные проявления саркоидоза. Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов легких. Микобактериозы легких. Работа в клинических отделениях и диагностических кабинетах.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (синоним — идиопатический фиброзирующий альвеолит) не относится к категории редких заболеваний легких — заболеваемость и распространенность ИЛФ сопоставимы по уровню с аналогичными показателями для туберкулеза в странах Западной Европы. При этом ИЛФ характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом: средняя продолжительность жизни пациентов от момента установления диагноза составляет от 2 до 3 лет. До настоящего времени диагностика ИЛФ является сложной задачей, а ошибки на этапе диагностики ведут к непоправимым последствиям. Установлено, что иммуносупрессивная терапия, которая в течение многих лет применялась у пациентов с ИЛФ, не только не оказывает влияния на скорость прогрессирования заболевания, но и в несколько раз увеличивает риск летального исхода. В течение последнего десятилетия доказана эффективность двух антифибротических препаратов в лечении ИЛФ — пирфенидона и нинтеданиба. Знание особенностей заболевания позволяет провести своевременную диагностику и выбрать правильную тактику лечения.

Цель занятия: изучить патогенез, патоморфологию, клинику, диагностику и лечение ИЛФ.

Задачи занятия:

- ознакомиться с современными взглядами на возможные этиологические факторы, патогенетические механизмы ИЛФ;
- изучить клинические особенности ИЛФ, осложнения и признаки обострения;
- изучить гистологическую картину ИЛФ и основные рентгенологические проявления данного заболевания;
- освоить дифференциально-диагностические критерии ИЛФ;
- ознакомиться с современными методами лечения ИЛФ.

Требования к исходному уровню знаний. Повторить:

- из курса *нормальной анатомии и гистологии*: строение легких, строение респираторных отделов, клеточный состав стенки альвеолы, гистофизиология ее клеток, альвеоло-капиллярный барьер;
- *патологической анатомии*: патоморфологическая характеристика воспаления, интерстициальные болезни легких, их патогенетические механизмы;

– *нормальной физиологии*: газообмен в легких; факторы, влияющие на диффузию газов между альвеолярным воздухом и кровью; спирограмма (расчет нормальных показателей);

– *патологической физиологии*: недостаточность системы внешнего дыхания; стадии хронической дыхательной недостаточности, ее клинические проявления; нарушения легочной вентиляции (обструктивные, рестриктивные и смешанные), основные причины и проявления; нарушения диффузии газов через легочную мембрану, основные причины и проявления, изменения газового состава альвеолярного воздуха и артериальной крови при нарушении диффузии газов; виды и причины легочной гипертензии; хроническая легочно-сердечная недостаточность: легочное сердце;

– *лучевой диагностики*: основные рентгенологические синдромы при заболеваниях органов дыхания;

– *пропедевтики*: обследование пациента с болезнями легких, патологические симптомы и синдромы;

– *фтизиопульмонологии*: саркоидоз.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение альвеоло-капиллярного барьера.
2. Особенности интерстициального воспаления.
3. Признаки пневмофиброза и сотового легкого на рентгенограмме и компьютерной томограмме органов грудной клетки.
4. Признаки рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания по данным спирографического исследования и бодиплетизмографии.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Возможные этиологические факторы и патогенетические механизмы ИЛФ.
2. Патоморфологическая характеристика ИЛФ.
3. Рентгенологическая картина ИЛФ.
4. Основные этапы диагностики ИЛФ. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику ИЛФ?
5. Клиника ИЛФ, осложнения и сопутствующие заболевания, прогноз.
6. Современные подходы к лечению ИЛФ.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной или неизвестной природы, характеризующиеся распространенным, как правило, двусторонним, поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол).

В классификации ИЗЛ выделяют группу *идиопатических интерстициальных пневмоний* (неизвестной этиологии), которые проявляются различными вариантами воспаления и фиброза легочной ткани и сопровождаются нарастающей с течением времени инспираторной одышкой и рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — особая форма идиопатической интерстициальной пневмонии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

Гистологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии: основными признаками являются наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов и в подплевральных/парасептальных зонах с формированием «сот».

Компьютерно-томографический паттерн обычной интерстициальной пневмонии объединяет распространенные двусторонние ретикулярные изменения (утолщение легочного интерстиция), признаки сотового легкого и тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболеваемость ИЛФ в разных странах составляет от 7 до 18 случаев на 100 000 населения. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (соотношение мужчин : женщин приблизительно 1,5 : 1). ИЛФ развивается в основном у людей среднего и пожилого возраста. Частота заболевания увеличивается с возрастом и преобладает после 60–70 лет. С учетом увеличения продолжительности жизни населения, эксперты признают, что распространенность ИЛФ будет увеличиваться.

ИЛФ — заболевание неизвестной этиологии, в настоящее время описаны потенциальные факторы риска. Курение ассоциируется с развитием ИЛФ, особенно у лиц со стажем более 20 пачко-лет. Значительно повышенный риск связан с экспозицией пыли металлов (латунь, свинец, сталь) и древесной пыли (сосна). Результаты нескольких исследований показали, что гастроэзофагеальный рефлюкс, в связи с микроаспирацией, является фактором риска ИЛФ. Изучалась возможная этиологическая роль вирусной инфекции при ИЛФ (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы, вирусы гепатита С, герпес-вирусы и др.), однако полученные результаты оказались противоречивыми. Не исключается роль генетических факторов — сообщалось о семейной

форме ИЛФ (наличие болезни у 2 и более биологических членов семьи), но количество таких случаев около 4 %. Несмотря на большое число исследований, в которых продемонстрированы данные ассоциации, этиология ИЛФ по-прежнему неясна.

Согласно современным представлениям о патогенетических механизмах ИЛФ, вследствие воздействия какого-то неустановленного фактора повреждается нормальный структурный слой, который разделяет полость альвеолы и просвет капилляра. Структурный слой состоит из альвеолярных эпителиальных клеток, базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляра. Далее включаются репаративные процессы с высвобождением эпителиально-клеточных медиаторов и проникновением факторов крови, включая факторы коагуляции, в просвет альвеол. Процесс приобретает организующий характер, инициируется рубцевание, и на каком-то этапе процесс фиброзирования выходит из-под контроля. Причины повреждения, в равной мере как и причины прогрессирующего фиброзирования, до настоящего времени не установлены. Фиброз легочного интерстиция респираторных отделов легких приводит к нарушению газообмена и прогрессирующей хронической дыхательной недостаточности.

КЛИНИКА

Большинство пациентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1–3 лет. Пациенты предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке, при прогрессировании заболевания одышка появляется и в покое. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Также пациентов беспокоит сухой кашель. В некоторых случаях на более поздних стадиях заболевания кашель может приобретать продуктивный характер. Более редкими являются жалобы на дискомфорт в области грудной клетки, общую слабость, снижение массы тела. Около половины всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек. Не характерны кровохарканье, пневмоторакс, лихорадка.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы. Наличие одышки и сухого кашля.

Анамнез. Тщательный сбор анамнеза с целью исключения других известных причин ИЗЛ: профессиональных и бытовых воздействий (профес-

сиональные заболевания легких, гиперсенситивный пневмонит), проявлений лекарственной токсичности (прием амиодарона, цитостатиков, таргетных лекарственных средств и др.), наличие системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная склеродермия), радиационных воздействий, саркоидоза. Возраст пациентов с ИЛФ, как правило, старше 45 лет.

Аускультативная картина. В заднебазальных отделах легких выслушиваются крепитирующие инспираторные хрипы (на высоте вдоха) по типу треска целлофана, застёжки молнии. На ранних стадиях заболевания крепитация негромкая и высокая по частоте звука, на поздних — грубая.

Лабораторные исследования. В анализах крови могут определяться ускоренная СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка и общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ). У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживаются повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, при этом другие признаки системных заболеваний соединительной ткани отсутствуют.

В течение последних лет удалось идентифицировать потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и периферической крови, характерные для ИЛФ, однако в настоящее время эти биомаркеры недоступны для повседневного клинического использования. Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6) относится в человеческому муцину, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами II типа. Концентрация KL-6 в сыворотке крови, как было показано, повышается у пациентов с ИЛФ и коррелирует с повышением риска летальности. Маркером, сходным с KL-6, является альвеоломуцин (3EG5). Сывороточные концентрации сурфактантных протеинов SP-A и SP-D также повышаются при ИЛФ и могут прогнозировать выживаемость. Исследование металлопротеиназ (ММП) в крови и БАЛ позволяют предположить, что ММП1 и ММП7 тоже повышаются у больных ИЛФ, и уровень ММП7 может коррелировать с тяжестью заболевания.

Рентгенологические методы исследования. Примерно у 10 % пациентов с ИЛФ изменения в легочной ткани могут не выявляться при рентгенографии.

В типичных случаях ИЛФ при рентгенографии выявляют:

- изменения легочной ткани в виде усиления и мелкосетчатой (мелкоячеистой) деформации легочного рисунка: признаки пневмофиброза и формирования сотового легкого. Обычно изменения двухсторонние, выражены преимущественно в базальных отделах;
- уменьшение объема нижних долей легких, что проявляется более высоким расположением куполов диафрагмы и более горизонтальным расположением сердечной тени, расширением корней (рис. 1).

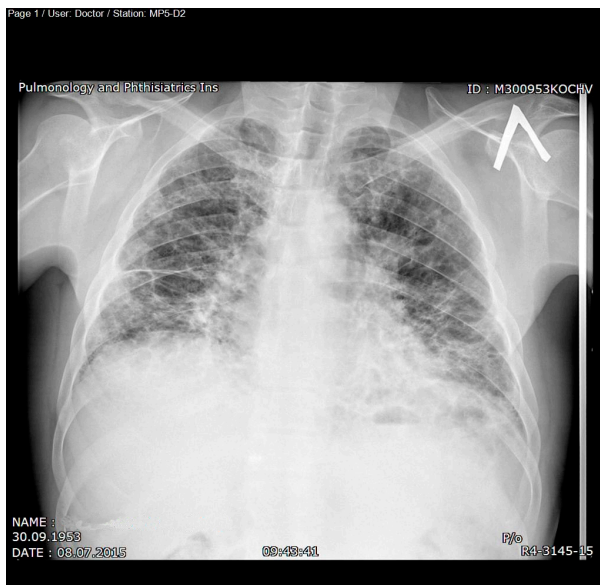


Рис. 1. Рентгенограмма пациента с ИЛФ

Корни легких могут быть расширены за счет нескольких факторов: более высокого, чем в норме, расположения диафрагмы, расширения крупных легочных артерий при развитии артериальной легочной гипертензии, небольшого увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

Основные признаки ИЛФ по данным компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК) соответствуют признакам обычной интерстициальной пневмонии:

- диффузные двусторонние ретикулярные изменения: утолщение легочного интерстиция за счет фиброзных изменений. Обусловлены преимущественным утолщением внутрислобковых интерстициальных структур, диаметр отдельных ячеек не превышает 1 см. Более крупные сетчатые структуры диаметром 1–2 см представлены междолевыми перегородками, их выраженность всегда меньше мелких сетчатых структур. Также определяют перибронховаскулярные утолщения;

- периферические тракционные бронхоэктазы являются ключевым симптомом легочного фиброза, возможна как неравномерность толщины стенок бронхов и бронхиол с отсутствием сужения их просветов к периферии, так и значительная деформация и варикозное расширение бронхов;

- наличие сотового легкого. Обязательный признак ИЛФ, который является уже на ранних стадиях заболевания. Представляет собой скопление

воздушных кист, обычно одного размера (3–10 мм, иногда больше), с толстыми, хорошо очерченными стенками, которые располагаются вдоль висцеральной плевры в несколько рядов;

– преобладание изменений в кортикальных и заднебазальных отделах легких.

Дополнительные признаки:

– высокое стояние куполов диафрагмы;

– расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии (при легочной гипертензии);

– картина стойкого симптома «матового стекла» в субплевральных отделах на фоне ретикулярных изменений (рис. 2).

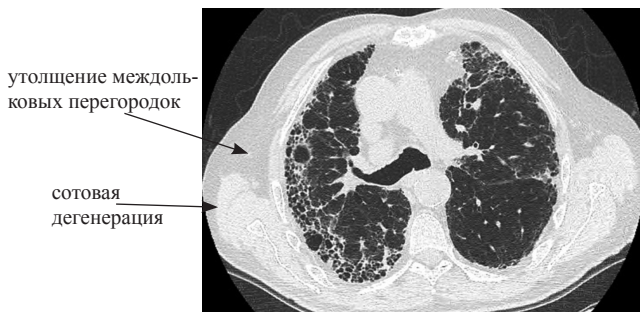


Рис. 2. КТВР ОГК пациента с ИЛФ

Признаки, нетипичные для ИЛФ:

– преобладание симптома «матового стекла» над ретикулярными и сотовыми изменениями вне периода обострения болезни;

– участки инфильтрации;

– одиночные очаги и очаговые диссеминации;

– преобладание изменений в верхних и средних отделах легких;

– воздушные кисты вне кортикальных отделов.

Рентгенологический диагноз «ИЛФ в период обострения» или «осложненное течение ИЛФ» может быть затруднен в связи с появлением диффузного альвеолярного повреждения в виде массивных двусторонних зон «матового стекла» и участков консолидации (уплотнения) на КТВР ОГК.

Функциональные методы исследования. Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно позволяют выявить рестриктивные изменения с уменьшением легочных объемов, а именно:

– жизненной емкости легких (ЖЕЛ);

– общей емкости легких (ОЕЛ), которая равна ЖЕЛ + ООЛ (остаточный объем легких).

Скоростные показатели (*объем форсированного выдоха за 1-ю секунду* ($ОФВ_1$), *форсированная жизненная емкость легких* ($ФЖЕЛ$)) часто бывают снижены в связи с уменьшением легочных объемов, в то же время *индекс Тиффно* ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) остается нормальным или увеличивается. Определяется выраженное снижение *диффузионной способности легких для монооксида углерода* ($ДСЛ_{CO}$) по методу одиночного вдоха. Это происходит из-за обеднения микроциркуляторного русла в связи с фиброзом и из-за вентилиционно-перфузионных нарушений. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение $ДСЛ_{CO}$ при нормальных легочных объемах. При сочетании ИЛФ и эмфиземы возможно сохранение нормальных показателей ОЕЛ и ООЛ при значительном снижении $ДСЛ_{CO}$.

У пациентов с ИЛФ даже при нормальных уровнях насыщения крови кислородом в условиях покоя физическая нагрузка приводит к *десатурации* (снижению показателей оксигенации). По мере прогрессирования заболевания формируется хроническая дыхательная недостаточность с гипоксемией в покое.

При снижении ЖЕЛ менее 50 % и $ДСЛ_{CO}$ ниже 45 % от должных величин возникает легочная гипертензия в покое. При ИЛФ среднее давление в легочной артерии чаще всего составляет 23–28 мм рт. ст. (редко — до 40 мм рт. ст.). Среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст. ассоциируется с плохим прогнозом.

Гистологические признаки. Для установления диагноза при патоморфологическом исследовании биоптатов ткани легких важно наличие признаков обычной интерстициальной пневмонии: фибробластических (миофибробластических) фокусов, *сотовых изменений* (воздушные пространства разной формы и размеров среди очагов фиброза). Также характерно наличие участков фиброза, не связанных с сотами. Дисрегенераторные и фиброзные изменения обычно преобладают над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Морфологические изменения, как правило, наиболее выражены в субплевральных и парасептальных областях легочной паренхимы. Воспалительная инфильтрация представлена мелкими лимфоцитами, иногда В-лимфоцитами с примесью плазматических клеток.

Осложнением является вирусное и бактериальное воспаление в поврежденной ткани легких. При вирусных осложнениях морфологические изменения в легких напоминают диффузное альвеолярное повреждение, при бактериальных — картину экссудативной бактериальной бронхопневмонии вне зон фиброза. Для ИЛФ не характерно наличие неорганической пыли, граnulем, клеток Лангерганса (рис. 3).

При тяжелых функциональных нарушениях или значительных сопутствующих заболеваниях риск, связанный с хирургической биопсией, может перевесить преимущества гистологического подтверждения диагноза ИЛФ. Не рекомендуется проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или

с показателями $ДСЛ_{CO} \leq 45\%$. Таким образом, окончательное решение о проведении хирургической биопсии легких должно быть принято в зависимости от клинической ситуации конкретного пациента.

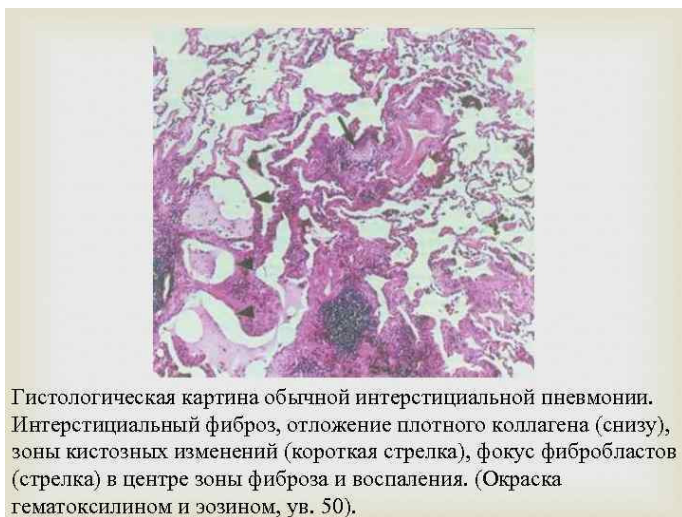


Рис. 3. Гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Исключение других известных причин ИЗЛ (профессиональных и бытовых воздействий, системных заболеваний соединительной ткани, проявлений лекарственной токсичности, облучения и др.) в сочетании с одним из следующих критериев:

- наличием паттерна обычной интерстициальной пневмонии по данным КТВР ОГК;
- специфическим сочетанием признаков обычной интерстициальной пневмонии на КТВР ОГК и при хирургической биопсии легких у пациентов, которым эта процедура была проведена.

Таким образом, точность диагноза ИЛФ возрастает при клиническом, рентгенологическом и гистологическом совпадении. Однако возможны случаи, при которых гистологические и рентгенологические признаки не совпадают. Выявление паттерна обычной интерстициальной пневмонии при КТВР ОГК или гистологическом исследовании не обладает 100 % специфичностью для ИЛФ. Диагноз ИЛФ должен устанавливаться с участием специалистов различного профиля, имеющих опыт диагностики ИЗЛ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику ИЛФ необходимо проводить с достаточно большим кругом заболеваний, причем как с другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний, так и с иными поражениями, которые сопровождаются формированием легочного фиброза с ретикулярными изменениями и признаками сотового легкого. Дифференциальный диагноз ИЛФ является непростой задачей, которая нередко требует коллегиального обсуждения всех полученных данных клиницистом, рентгенологом и морфологом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА С ДРУГИМИ ФОРМАМИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Общими признаками всех форм идиопатических интерстициальных пневмоний являются:

- неизвестная этиология патологического процесса;
- двусторонние распространенные поражения преимущественно интерстициальных структур легких;
- на КТВР ОГК часто определяются симптом «матового стекла» и признаки пневмофиброза (ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы, формирование участков сотового легкого);
- жалобы пациентов на одышку, малопродуктивный кашель;
- наличие крепитирующих инспираторных хрипов по типу треска целлофана;
- преобладание рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания;
- снижение диффузионной способности легких.

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП). Развивается в более молодом возрасте (в среднем от 40 до 50 лет). Клиническая картина сходна с таковой при ИЛФ, но одышка и кашель менее выражены и быстро не нарастают. Для НИП, особенно на ранних стадиях, более характерными является преобладание симптомов интерстициального воспаления над фиброзом. На КТВР ОГК наиболее часто определяются симметрично расположенные участки «матового стекла», а также участки инфильтрации, преимущественно в нижних отделах. Однако при прогрессировании НИП выраженность легочного фиброза нарастает и рентгенологический паттерн НИП приближается к ИЛФ. При гистологическом исследовании биоптатов легких определяется диффузное утолщение стенок альвеол из-за однородного фиброза, умеренно выраженное интерстициальное воспаление. Архитектоника альвеол сохранена, сотовая перестройка отсутствует, нет выраженной гетерогенности, характерной для ИЛФ. В большинстве случаев НИП хорошо поддается лечению глюкокортикостероидами и имеет благоприятный прогноз вплоть до

клинического излечения. При повторных исследованиях в процессе лечения у большинства пациентов отмечается положительная рентгенологическая динамика. В некоторых случаях НИП является проявлением системных заболеваний соединительной ткани.

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП). Встречается редко, обычно у женщин, чаще после 40 лет. Характерны лихорадка, боль в груди, артралгии, похудание. Могут наблюдаться анемия, гипергаммаглобулинемия. На КТВР ОГК обычно определяются участки «матового стекла», крупные периваскулярные кисты, но могут формироваться участки сотового легкого. Изменения ретикулярного характера наблюдаются примерно в 50 % случаев. При гистологическом исследовании ЛИП характеризуется инфильтрацией альвеол и альвеолярных перегородок малыми лимфоцитами и плазматическими клетками. Заболевание поддается терапии глюкокортикостероидами и чаще всего имеет благоприятный прогноз.

Криптогенная организирующая пневмония (КОП). Болеют мужчины и женщины с одинаковой частотой, чаще в возрасте старше 50 лет. Характерно гриппоподобное начало болезни: кашель, лихорадка, миалгии, недомогание. Кашель может быть продуктивным, с выделением прозрачной бесцветной мокроты. Форма ногтевых фаланг не изменяется. Клинические проявления обычно продолжают до 3 месяцев. На КТВР ОГК в 90 % случаев определяются субплевральные и перибронхиальные участки консолидации легочной ткани с воздушной бронхограммой, чаще в нижних долях легких. Иногда выявляются небольшие уплотнения, расположенные вдоль бронхососудистых пучков. Легочные объемы сохранены. У 60 % пациентов на КТВ определяются участки «матового стекла». Возможен плевральный выпот. Не характерны признаки пневмофиброза, сотовое легкое. Характерным гистологическим признаком является разрастание полиповидной грануляционной ткани в бронхиолах и альвеолах. Клинико-рентгенологическая картина КОП иногда подобна бактериальной пневмонии, но заболевание не поддается традиционной антибактериальной терапии. При назначении глюкокортикостероидов у большинства пациентов наступает полное выздоровление.

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ (РБ-ИЗЛ). Близкие по характеру патоморфологических изменений в легких и клиническим проявлениям формы идиопатической интерстициальной пневмонии. Развиваются у курильщиков в возрасте 30–50 лет. РБ-ИЗЛ часто протекает малосимптомно, при ДИП начало подострое с постепенным нарастанием кашля и одышки. На КТВР ОГК во всех случаях выявляются распространенные субплевральные затенения по типу «матового стекла» в нижних отделах легких. Для РБ-ИЗЛ характерно утолщение стенок бронхов, признаки центрилобулярной эмфиземы в легких. Возможно формирование ограниченных субплевральных участ-

ков сотового легкого. При гистологическом исследовании при ДИП определяется наличие многочисленных пигментированных макрофагов в альвеолах, при РБ-ИЗЛ — альвеолярных макрофагов в стенках бронхиол. Отказ от курения приводит к клиническому улучшению примерно у 75 % пациентов. Тем пациентам, у которых улучшение не наступает, назначают глюкокортикостероиды или цитотоксические лекарственные средства.

Острая интерстициальная пневмония (ОИП). Редкая форма идиопатической интерстициальной пневмонии, обычно наблюдается в практике реаниматологов, поскольку вследствие тяжести состояния пациенты госпитализируются в отделение интенсивной терапии и реанимации с диагнозом острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Исключение возможных причин ОРДС позволяет заподозрить идиопатический характер заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

При системных заболеваниях соединительной ткани встречается поражение легких в форме интерстициальной пневмонии. В связи с этим при клинико-рентгенологической картине ИЛФ очень важен сбор анамнеза, осмотр пациента, использование лабораторных методов исследования и при необходимости консультация ревматолога для исключения данной группы заболеваний. Чаще всего легкие поражаются при ревматоидном артрите и системной склеродермии. В случае *ревматоидного артрита* легочным проявлениям предшествует длительный суставной синдром, при *системной склеродермии* поражение легких может доминировать в клинике заболевания или даже опережать клинические проявления со стороны других органов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Интерстициальное поражение легких с последующим развитием пневмофиброза возможно при применении некоторых лекарственных средств: амиодарона, нитрофуранов, препаратов золота, цитостатиков и др. Биологическая терапия, которая в настоящее время широко применяется для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний, в некоторых случаях также может вызвать повреждение легких.

Для лекарственного интерстициального поражения легких характерно подострое или хроническое течение, сопровождающееся субфебрилитетом, умеренной одышкой, непродуктивным кашлем. На КТВР ОГК выявляются признаки интерстициальной пневмонии: «матовое стекло», альвеолярные распространенные инфильтраты, участки утолщенной плевры. В процесс мо-

гут вовлекаться все зоны, часто верхние доли, апикальные области. При длительном течении развивается интерстициальный фиброз легких. *Основным диагностическим критерием* лекарственного поражения легких является временная зависимость между приемом лекарственных средств и возникновением клинических проявлений. Хронологическая связь также может быть установлена на основании анализа рентгенографии легких до начала приема препарата или улучшения клинико-рентгенологических симптомов после его отмены. Во многих случаях положительная динамика процесса в легких определяется после назначения глюкокортикостероидов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА С САРКОИДОЗОМ

Длительное волнообразное течение саркоидоза легких в некоторых случаях характеризуется развитием выраженного пневмофиброза и появлением признаков сотового легкого, напоминающих ИЛФ. Однако в случае саркоидоза данным изменениям предшествует длительный анамнез (10 лет и более). Для саркоидоза характерно наличие очаговой диссеминации. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхосудистых пучков, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая их неравномерное (четкообразное) утолщение. Изменения традиционно преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области.

Заключительная стадия саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией легочной ткани различной степени с формированием участков консолидации в прикорневых отделах, сотового легкого, тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы в верхних долях легких. Саркоидоз подтверждается выявлением неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулем в биоптате, которые проходят три стадии развития, связанные с течением заболевания: гиперпластическая, гранулематозная и фиброзно-гиалинозная.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА С ГИПЕРСЕНСИТИВНЫМ ПНЕВМОНИТОМ

Развитие гиперсенситивного пневмонита обусловлено иммуноопосредованной реакцией при повторном вдыхании пыли, содержащей белки животного или растительного происхождения или (реже) неорганические соединения. Хроническое течение гиперсенситивного пневмонита, особенно без адекватного лечения, приводит к развитию интерстициального фиброза легких, напоминающего не только по рентгенологическому, но и гистологическому паттерну ИЛФ. При дифференциальной диагностике гиперсенситивного пневмонита особенно большое значение имеет анамнез: длительный

контакт с органической пылью (болеют животноводы, сыровары, фермеры, работники деревообрабатывающей, текстильной промышленности и т. д.). Отличительными чертами гиперсенситивного пневмонита является преобладание симптома «матового стекла» над ретикулярными и сотовыми изменениями по данным КТ ОГК, а также более равномерное распределение патологических участков с захватом верхних долей легких. Преобладание участков сотовой дегенерации в верхних долях легких является характерным признаком гиперсенситивного пневмонита.

При подостром течении гиперсенситивного пневмонита при гистологическом исследовании в ткани легких выявляются признаки гранулематозного воспаления в интерстиции, бронхиолах и альвеолах. При длительном хроническом течении и отсутствии гранулем, наличии признаков сотового легкого морфологическая верификация диагноза затруднена.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Клинические фенотипы ИЛФ:

- быстро прогрессирующий ИЛФ (быстрое нуклонное снижение функциональных параметров и прогрессирование дыхательной недостаточности);
- медленно прогрессирующий ИЛФ (с минимальным ежегодным снижением функциональных параметров);
- ИЛФ с тяжелыми обострениями;
- ИЛФ/ХОБЛ; ИЛФ/легочная гипертензия.

Наиболее частый вариант — медленное, постепенное прогрессирование болезни в течение нескольких лет. У небольшой части пациентов состояние остается стабильным на протяжении достаточно длительного времени (требуется дополнительной дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ).

Наименее благоприятный вариант — быстрое прогрессирование заболевания.

При каждом из этих вариантов заболевания возможно развитие эпизодов острого ухудшения клинического состояния — обострений или осложнений ИЛФ.

Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ:

- дыхательная недостаточность;
- вторичная легочная гипертензия;
- формирование легочного сердца;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- вирусные и бактериальные инфекции;
- рак легкого;

- эмфизема легких (преимущественно в верхних отделах);
- ХОБЛ;
- гастроэзофагальный рефлюкс.

В случаях, когда причина острого ухудшения не установлена, используют термин «обострение ИЛФ». В настоящее время неясно, является обострение ИЛФ простым проявлением не диагностированного осложнения или представляет собой прогрессирование патологического процесса, лежащего в основе собственно ИЛФ.

Диагностические критерии обострения ИЛФ:

- установленный ранее диагноз ИЛФ;
- беспричинное нарастание одышки и гипоксемии (ухудшение газообмена) в течение 1 месяца;
- усиление кашля, повышение СОЭ и С-реактивного белка;
- на КТВР ОГК выявляются новые двусторонние изменения по типу «матового стекла» с участками консолидации на фоне легочного фиброза;
- ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с ИЛФ не должны получать монотерапию глюкокортикостероидами, а также лечиться комбинацией глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов. Не рекомендовано использование комбинации N-ацетилцистеина, азатиоприна и преднизолона в лечении пациентов с ИЛФ. Не выявлено положительных эффектов при применении у пациентов с ИЛФ: противоопухолевых, сосудорасширяющих, лекарственных средств, антикоагулянтов.

В настоящее время у пациентов с ИЛФ могут применяться следующие методы лечения:

1. У части пациентов с ИЛФ может быть эффективным **монотерапия N-ацетилцистеином перорально в больших дозах.**

2. В настоящее время для лечения ИЛФ **рекомендованы ингибитор тирозинкиназы, нинтеданиб и антифибротический препарат с активным веществом пирфенидоном.**

Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназы, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2 и FGFR3) и фактора роста тромбоцитов (PDGRF- α и PDGRF- β), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и диф-

ференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена).

3. Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний. Терапия легочной гипертензии (силденафил). Терапия гастроэзофагеального рефлюкса (ингибиторы протонной помпы или блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов). Использование антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств при развитии инфекций трахеобронхиального дерева. Бронхолитики и муколитики при наличии сопутствующей ХОБЛ.

4. Длительная кислородотерапия. Пациенты с ИЛФ и клинически значимой гипоксемией в покое (SpO_2 в покое $< 88\%$; $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст.) должны получать длительную кислородотерапию.

5. Трансплантация легких.

Легочная реабилитация. Программы легочной реабилитации включают кинезитерапию, обучающие лекции, нутритивную поддержку и психологическую помощь.

ПРОГНОЗ

ИЛФ — заболевание с неблагоприятным прогнозом. Медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет. У пациентов с сохранной легочной функцией при более ранней диагностике (наличие изменений только на КТВР ОГК) этот показатель может быть выше — около 6 лет. Различия продолжительности жизни в зависимости от времени появления первых симптомов или постановки диагноза свидетельствуют, с одной стороны, о гиподиагностике ИЛФ, а с другой — о возможной субклинической стадии заболевания, когда морфологические изменения опережают клинико-функциональные нарушения. Нарастающий фиброз легких является патобиологической основой прогрессирующего субъективного и объективного ухудшения функционального статуса пациентов вплоть до летального исхода, обусловленного дыхательной недостаточностью или другими осложнениями ИЛФ.

Клинико-функциональные параметры, рекомендуемые в качестве предикторов высокого риска смертности:

- снижение ФЖЕЛ на 10 % и более в течение 6–12 месяцев;
- $ДСЛ_{CO} \leq 40\%$ от должного значения или снижение в динамике на 15 % и более;

- при проведении теста с 6-минутной ходьбой снижение сатурации ниже 88 % на высоте физической нагрузки;
- среднее давление в легочной артерии больше 25 мм рт. ст. в покое.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

1. Составить план обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.
2. Провести сбор анамнеза у пациента с подозрением на ИЛФ.
3. Оценить функцию внешнего дыхания по данным спирографии.
4. Провести тест с 6-минутной ходьбой и оценить результаты.
5. Описать рентгенограмму пациента с интерстициальными заболеваниями легких.
6. Выявить КТ-признаки ИЛФ.
7. Выявить предикторы высокого риска смерти.
8. Составить план лечения пациента с ИЛФ.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Тесты

- 1. Какой рентгенологический синдром характерен для группы интерстициальных заболеваний легких:**
 - а) усиление и деформация легочного рисунка;
 - б) кольцевидная тень;
 - в) круглая тень;
 - г) очаговая тень.
- 2. Как называется наиболее распространенное и прогностически неблагоприятное заболевание из группы интерстициальных заболеваний легких:**
 - а) гистиоцитоз Х;
 - б) идиопатический легочный фиброз;
 - в) альвеолярный протеиноз;
 - г) саркоидоз.
- 3. Для пациентов какого возраста наиболее характерен идиопатический легочный фиброз:**
 - а) только молодого возраста;
 - б) молодого и среднего возраста;
 - в) старше 50 лет;
 - г) младше 30 лет.

- 4. Выберите наиболее характерную жалобу для пациентов с ИЛФ:**
- а) кровохарканье;
 - б) кашель с мокротой;
 - в) лихорадка;
 - г) одышка;
 - д) боль в груди.
- 5. Характерным аускультативным признаком для ИЛФ является:**
- а) крепитация, которую сравнивают с треском целлофана;
 - б) свистящие хрипы;
 - в) крупнопузырчатые хрипы;
 - г) ослабление дыхания.
- 6. Рентгенологическими признаками ИЛФ являются:**
- а) преобладание изменений в базальных, кортикальных отделах легких;
 - б) диффузные ретикулярные изменения;
 - в) сотовое легкое;
 - г) тракционные бронхоэктазы;
 - д) все выше перечисленное верно.
- 7. К определяющим диагностическим критериям ИЛФ относятся все, кроме:**
- а) лабораторных;
 - б) клинических;
 - в) морфологических;
 - г) рентгенологических.
- 8. Назовите характерные рентгенологические признаки сотового легкого при ИЛФ:**
- а) группа воздушных кист различного размера;
 - б) группа воздушных кист сходного размера от 2–3 до 10 мм;
 - в) группа воздушных кист хаотично расположенных;
 - г) группа воздушных кист, расположенных субплеврально и имеющих четко очерченные стенки.
- 9. Изменения показателей какого метода исследования является наиболее ценным признаком при идиопатическом легочном фиброзе:**
- а) спирометрии;
 - б) бодиплетизмография с определением $ДСЛ_{CO}$;
 - в) эхо-КГ;
 - г) спирометрии с бронходилатационным тестом.
- 10. Наиболее частой причиной смерти пациентов с ИЛФ является:**
- а) дыхательная недостаточность;
 - б) легочное кровотечение;
 - в) пневмоторакс;
 - г) ТЭЛА.

Ответы: 1 – а; 2 – б; 3 – в; 4 – г; 5 – а; 6 – д; 7 – а; 8 – б, г; 9 – б; 10 – а.

Задачи

Задача 1

Пациент П., 71 год, поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на одышку в покое, сухой кашель, слабость. При уточнении анамнеза снижение толерантности к физической нагрузке, появление одышки при быстрой ходьбе, сухой кашель появились около года. Пациент отмечает нарастание одышки за год. Начало заболевания не связывает ни с чем. Стаж курения около 45 пачко-лет. Работал бухгалтером. Сопутствующая патология АГ I P II. Принимает эналаприл.

Объективное обследование. При поступлении — состояние средней тяжести. Акроцианоз. Изменения концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек. Грудная клетка цилиндрической формы, ригидная. ЧДД — 24 в минуту. При аускультации легких выслушивалось ослабленное дыхание, преимущественно в нижних отделах, над всеми участками легочных полей — грубая инспираторная крепитация. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 100 ударов в минуту., АД — 140/90 мм рт. ст. Температура тела — 36,4 °С. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: все показатели соответствуют норме. В биохимическом анализе крови выявлено повышение ЛДГ сыворотки крови до 618 Ед/мл.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определяется эмфизема верхних отделов обоих легких, в плащевидной зоне выраженная сетчато-ячеистая деформация легочного рисунка со сгущением в наддиафрагмальной области. Корни легких не расширены, структурные. Органы средостения занимают срединное положение. Синусы свободные.

На КТ органов грудной клетки в базальных отделах определяется симптом сотового легкого, тракционные бронхоэктазы; ретикулярные изменения выявлены по периферии легочных полей, в нижних отделах на фоне ретикулярных изменений определяются участки «матового стекла».

При исследовании функции внешнего дыхания были выявлены следующие изменения: FVC — 51 %, FEV1 — 47 %, TLC — 78 %, FRC — 97 %, DL_{CO} — 27 %, DL_{CO}/Va — 39 %. Газовый анализ артериальной крови отражал умеренную гипоксемию и гипокапнию: PaO_2 — 64 мм рт. ст., $PaCO_2$ — 32 мм рт. ст., pH — 7,46, SaO_2 — 92 %.

Вопросы:

1. Дайте заключение по функции легких.
2. Дайте трактовку клинико-рентгенологическим изменениям.
3. Установите клинический диагноз.

Задача 2

Пациент П., 39 лет. Изменения в легких выявлены при прохождении профилактического осмотра. Последнее обследование органов грудной клетки более 5 лет назад. Работает инженером в ЖЭУ. Не курит.

При уточнении жалоб пациент отмечает боли в грудной клетке, сухой кашель.

При поступлении состояние удовлетворительное. Температура тела — 36,8 °С. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 130/70 мм рт. ст., ЧСС = 76 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Общий анализ и биохимический анализ крови без отклонений от нормы.

Проба Манту с 2 ТЕ отрицательная.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Корни легких расширены, не структурные. Отмечается усиление и деформация легочного рисунка в прикорневых отделах с обеих сторон.

КТ ОГК. Бронхопульмональные трахеобронхиальные лимфатические узлы увеличены до 2,5 см. В прикорневых отделах определяются множественные мелкие очаги, которые располагаются вдоль бронхосудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное (четкообразное) утолщение интерстициальных структур легких. Очаги визуализируются вдоль хода лимфатических сосудов. Бронхи проходимы.

Спирография. ЖЕЛ — 96,6 %, ОФВ₁ — 96,2 %, ПОВ — 84,6 %, МОС₂₅ — 86,5 %, МОС₅₀ — 91,2 %, МОС₇₅ — 87,3 %, МВЛ — 88,1 %.

Проведена видеоассистированная торакоскопия с биопсией лимфатического узла. В исследуемом материале ткань лимфатического узла замещена эпителиоидноклеточными гранулемами без казеозного некроза с клетками инородных тел.

Вопросы:

1. Дайте клинико-рентгенологическую оценку изменениям.
2. Поставьте предварительный диагноз.
3. С какими болезнями необходимо провести дифференциальную диагностику?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Внутренние болезни* / под ред. А. А. Бова — Министерство здравоохранения Республики Беларусь, БГМУ. В 2-х ч. Ч. 2. Минск : Тирас-Н, 2013. 359 с.

Дополнительная

2. *Авдеев, С. Н.* Идиопатический легочный фиброз : новые международные клинические рекомендации / С. Н. Авдеев, С. Ю. Чикина, О. В. Нагаткина // Пульмонология. 2019. № 29 (5). С. 525–552.

3. *Амосов, В. И.* Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В. И. Амосов, А. А. Спиранская. Санкт-Петербург : Элби, 2015. 176 с.

4. *Внутренние болезни* : учебник в 2 т. / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. Т. 2. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 896 с.

5. *Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ): современный подход к классификации и диагностике* / М. Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 27 (2). С. 1–7.

6. *Илькович, М. М.* Интерстициальные и орфанные заболевания легких: библиотека врача-специалиста / М. М. Илькович, А. Н. Богданова, О. П. Баранова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 560 с.

7. *Пульмонология* : национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2016. 772 с.

8. *Идиопатический легочный фиброз* : Клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 29, одобрен 5 октября 2017 года. Москва, 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://diseases.medelement.com>. Дата доступа : 23.03.2021.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Мотивационная характеристика темы | 3 |
| Идиопатический легочный фиброз | 4 |
| Эпидемиология, Этиология и патогенез | 5 |
| Клиника | 6 |
| Диагностика | 6 |
| Диагностические критерии идиопатического легочного фиброза | 11 |
| Дифференциальная диагностика | 12 |
| Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза с другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний | 12 |
| Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза с системными заболеваниями соединительной ткани | 14 |
| Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза с лекарственным поражением легких | 14 |
| Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза с саркоидозом | 15 |
| Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза с гиперсенситивным пневмонитом | 16 |
| Клиническое течение и осложнения | 16 |
| Лечение | 17 |
| Прогноз | 18 |
| Задания для самостоятельной работы студентов | 19 |
| Самоконтроль усвоения темы | 19 |
| Тесты | 19 |
| Задачи | 21 |
| Список использованной литературы | 24 |

ISBN 978-985-21-0996-3

