



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК:616. 24-002.17

Ибадова Ольга Александровнаассистент кафедры внутренних болезней №3
Самаркандского Государственного медицинского
института. г. Самарканд, Узбекистан**Махматмуродова Наргиза Негматуллаевна**ассистент кафедры внутренних болезней №4
Самаркандского Государственного медицинского института.
г. Самарканд, Узбекистан**Курбанова Зухра Палвановна**ассистент кафедры внутренних болезней №3
Самаркандского Государственного медицинского института.
г. Самарканд, Узбекистан

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

For citation: Ibadova O.A. Makhmatmuradova N. N. Kurbanova Z.P. Potential risk factors in the development and progression of nonspecific interstitial pneumonia. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.72-76


<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-1-10>

АННОТАЦИЯ

В настоящее время резко возрос интерес ряда отечественных и зарубежных исследователей к проблеме своевременной диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) считалась орфанным заболеванием. В настоящее время наблюдается значительный рост этого патологического состояния, в частности связано это с пандемией коронавируса, где тяжелым осложнением является именно интерстициальная пневмония. Распространенность НСИП приблизительно такая же, как и ИЛФ и составляет около 40 больных на 100 тыс. населения. Потенциальные факторы риска это: вирусы, курение, сахарный диабет, гастроэзофагеальный рефлюкс, органическая и неорганическая пыль, наследственность и др. При НСИП хроническое воспаление и персистирующие вирусные инфекции могут синергично поддерживать аутоиммунные поражения, которые раньше описывали как ИЛФ/идиопатический фиброзирующий альвеолит. Однако причинные антигены при НСИП остаются до сих пор неизвестными.

Ключевые слова: неспецифическая интерстициальная пневмония, заболевания легких, факторы риска, признаки.

Ibadova Olga AleksandrovnaSamarqand davlat tibbiyot institutining 3-sonli
ichki kasalliklar kafedrası assistenti. Samarqand sh., O'zbekiston**Makhmatmuradova Nargiza Negmatullaevna**Samarqand davlat tibbiyot institutining 4-sonli
ichki kasalliklar kafedrası assistenti. Samarqand sh., O'zbekiston**Kurbanova Zuhra Palvanovna**Samarqand davlat tibbiyot institutining 3-sonli
ichki kasalliklar kafedrası assistenti. Samarqand sh., O'zbekiston

НOSPETSIFIK INTERSTITSIAL PNEVMONIYANING RIVOJLANISHI VA RIVOJLANISHIDAGI POTENSIAL XATARLAR OMILLARI

ANNOTATSIYA

Hozirgi vaqtda bir qator mahalliy va xorijiy tadqiqotchilarning nafas olish kasalliklarini o'z vaqtida tashxislash va davolash muammosiga qiziqishi keskin oshdi. Nospetsifik interstitsial interstitsial pnevmoniya (NPSI) orfan kasalligi deb hisoblangan. Hozirgi vaqtda ushbu patologik holatning sezilarli darajada o'sishi kuzatilmoqda, xususan, bu koronavirus pandemiyasi bilan bog'liq, bu erda interstitsial pnevmoniya jiddiy asorat hisoblanadi. NSIP larning tarqalishi taxminan ILF bilan bir xil. NSIP larning tarqalishi har 100 ming kishiga 40 bemorni tashkil etadi. Potentsial xavf omillari viruslar, chekish, qandli diabet, gastroezofagial refluks, organik va noorganik chang, irsiyat va boshqalar. NSIP bilan, surunkali yallig'lanish va doimiy virusli infektsiyalar ilgari ILF / idiopatik fibroz

alveolit deb ta'riflangan otoimmün shikastlanishlarni sinergistik qo'llab-quvvatlaydi. Biroq, NSIPdagi qo'zg'atuvchi antigenler noma'lum bo'lib qolmoqda.

Kalit so'zlar: nospetsifik interstitsial pnevmoniya, o'pka kasalliklari, xavf omillari, belgilar.

Ibadova Olga Alexandrovna

assistant of the Department of Internal Medicine No. 3
of the Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

Makhmatmuradova Nargiza Negmatullaevna

assistant of the Department of Internal Medicine No. 4
of the Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

Kurbanova Zuhra Palvanovna

assistant of the Department of Internal Medicine No. 3
of the Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

POTENTIAL RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

ANNOTATION

Currently, the interest of a number of domestic and foreign researchers in the problem of timely diagnosis and treatment of respiratory diseases has sharply increased. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) was considered an orphan disease. Currently, there is a significant increase in this pathological condition, in particular, it is associated with the coronavirus pandemic, where interstitial pneumonia is a serious complication. The prevalence of NSAIDs is approximately the same as that of ILF. The prevalence of NSIPs is about 40 patients per 100 thousand people. Potential risk factors include viruses, smoking, diabetes mellitus, gastroesophageal reflux, organic and inorganic dust, heredity, etc. With NSAIDs, chronic inflammation and persistent viral infections can synergistically support autoimmune lesions that were previously described as ILF / idiopathic fibrosing alveolitis. However, causative antigens in NSIP remain unknown.

Key words: nonspecific interstitial pneumonia, lung diseases, risk factors, signs.

Актуальность. Резко возрос интерес зарубежных и отечественных авторов к проблеме ранней диагностики и лечения заболеваний органов дыхания [2,3,9]. Ранее неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) считалась орфанным заболеванием. В настоящее время наблюдается значительный рост этого патологического состояния, в частности связано это с пандемией коронавируса, где тяжелым осложнением является именно интерстициальная пневмония. Распространенность НСИП приблизительно такая же, как и ИЛФ. Анализируя литературные данные, полученные в эпидемиологическом исследовании по ИЛФ [8], можно предполагать, что распространенность НСИП составляет в среднем около 40 больных на 100 тысяч населения. НСИП может быть идиопатической, именно эта форма входит в группу ИИП [1,2]. Следует учесть, что при НСИП персистирующие вирусные инфекции и спровоцированное ими хроническое воспаление могут взаимно провоцировать аутоиммунные поражения, которые раньше описывали как ИЛФ/идиопатический фиброзирующий альвеолит [7]. Однако, стоит отметить, что этиологические агенты при НСИП остаются неизвестными до сих пор.

Цель исследования. Установление потенциальных факторов риска развития и прогрессирования неспецифической интерстициальной пневмонии.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 84 пациентов с

неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП), находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии и аллергологии Самаркандского городского медицинского объединения за период 2010-2020 гг. Из них 24 пациента с ИЛФ, 8 - с НСИП, 8 - с лекарственной пневмонией (ЛП) и 12 - с коллагенозами (ССД, РА) У всех пациентов выполнен необходимый объем обследования с применением клинко-лабораторных методов, а также рентгенографии, компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ).

Результаты исследования. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что особое внимание необходимо уделять анамнезу, клинической картине, КТ-признакам и данным морфологического исследования. Эпидемиология НСИП на настоящий момент изучена недостаточно. Поэтому для системного мультидисциплинарного подхода, в современной клинической практике используется классификация ИИП АТО/ЕРО (American Thoracic Society/European Respiratory Society (Американское торакальное общество/Европейское респираторное общество)) обновленная 2013 г., в которой идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) объединяют несколько заболеваний из группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) таблица 1.

Таблица 1
Классификация ИИП АТО/ЕРО 2013

Основные идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):

- ✓ Идиопатический легочной фиброз (ИЛФ)
- ✓ Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
- ✓ Респираторный бронхит с интерстициальными заболеваниями легких (РБ ИЗЛ)
- ✓ Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)
- ✓ Криптогенная organizing пневмония (КОП)
- ✓ Острая интерстициальная пневмония (ОИП)

Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):

- ✓ Идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)
- ✓ Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ)

Неклассифицируемые интерстициальные пневмонии (ИИП)

Согласно последним исследованиям, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) наряду с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) является наиболее часто встречающейся формой ИИП и характеризуется сходными клиническими, рентгенологическими и морфологическими признаками, такими как [1,2]: неизвестная причина заболевания; непрерывно прогрессирующая одышка при физической нагрузке, в последующем, и в покое; непродуктивный, сухой кашель; крепитация «по типу липучки» при auscultации легких; при рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения - диффузные изменения в легких по типу «матового стекла»; превалирование рестрикций над обструкцией при спирографии, вентиляционные изменения, т.е. снижение легочных объемов; увеличение альвеоло-артериального градиента кислорода и снижение диффузионной способности легких.

Интерстициальное воспаление при неспецифической интерстициальной пневмонии, зачастую слабой или умеренной степени, характерно формирование сетчатого или плотного фиброза с относительной сохранностью эластичной стромы, при различной степени сочетания клеточности и фиброза, а так же гиперплазия альвеолоцитов II типа. Следует отметить, что морфологический и рентгенологический паттерн НСИП, может возникать и при поражении легких у больных коллагенозами, а именно: ревматоидном артрите, системной склеродермии, так же при гиперчувствительном пневмоните, радиационном пневмоните и иммунодефицитных пневмопатиях. НСИП описана у больных, принимавших нитрофураны, соли золота, метотрексат, симвастатин, амиодарон, и другие лекарственные препараты. Временная гомогенность морфологических изменений является основной особенностью гистологической картины НСИП, т.е. воспаление и фиброз появляются приблизительно в одно и то же время [4]. Не стоит отрицать, что данное заболевание было известно раньше под определениями “неклассифицируемая интерстициальная пневмония” и “клеточная интерстициальная пневмония” [5,6]. Поэтому исследования, ранее посвященные ИЛФ (идиопатическому фиброзирующему альвеолиту) должны быть рассмотрены с определенной осторожностью, так как включали и больных НСИП [7]. При ретроспективном анализе исследований проведенных ранее, 43% гистологических препаратов с ИЛФ/идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, соответствуют картине НСИП [7], а распространенность НСИП такая же, как и ИЛФ.

У обследуемых пациентов спектр морфологических изменений варьирует от изолированного воспаления до выраженного фиброза, при НСИП присутствует воспаление или фиброз примерно на одном этапе развития, по сравнению, например, с обычной интерстициальной пневмонией, при которой в разных участках паренхимы одновременно сосуществуют фиброз различной выраженности и воспаление. Морфологические изменения при НСИП носят диффузный характер. Исходя из этого, по гистологической картине НСИП можно разделить на три группы [1,2]: 1) клеточный вариант – с преобладанием паттерна воспаления; 2) фибротический вариант – с преобладанием паттерна фиброза; 3) смешанный вариант, при котором одновременно присутствуют и воспаление, и фиброз. Морфологическая картина определяет дифференцированный подход к лечению. При клеточном варианте в воспалительный процесс может вовлекаться интерстиций вокруг сосудов и дыхательных путей, плевры и междольковые перегородки, мононуклеарные клетки (в основном лимфоциты) инфильтрируют междольковые перегородки. Возможно наличие лимфоидных агрегатов и интраальвеолярной организации. Недостаточно четко описаны морфологические критерии фибротического

варианта НСИП, поэтому некоторые эксперты считают, что фибротический вариант НСИП зачастую становится “мусорной корзиной” для идиопатических легочных фиброзов. [3,4,5]. Диффузный гомогенный интерстициальный фиброз является основным признаком фибротического варианта НСИП. При НСИП практически не встречаются фокусы фибробластов [6,7,8]. Для НСИП не характерно субплевральное распространение изменений, свойственное для ИЛФ. “Сотовые” изменения при НСИП встречались довольно редко, исключение составляет фибротический вариант. Иногда при НСИП наблюдается скопление макрофагов в просвете альвеол, однако в отличие от десквамативной интерстициальной пневмонии, данный феномен имеет негомогенный, “пятнистый” тип распределения с превалированием интерстициального воспаления.

На практике гистологическая диагностика НСИП часто зависит от субъективной оценки морфолога. Описан случай, когда в Великобритании 10 экспертам-морфологам были представлены препараты биопсии легких, полученные у больных НСИП, в результате морфологический диагноз НСИП был установлен всего в половине случаев, а показатель согласованности мнений (κ) составил всего 0,32 [11,12]. Не является специфичным и цитологический профиль БАЛ при НСИП, хотя он сильно отличается от заболеваний, со сходной клинико-рентгенологической картиной (к примеру, от гиперчувствительного пневмонита). Преобладание лимфоцитов (около 41%), доля нейтрофилов не превышающая 4% и относительно высокое содержание эозинофилов (около 6-7%), отмечается в БАЛ при клеточном варианте НСИП. Интерпретация результатов БАЛ при фибротическом варианте НСИП провоцирует большие затруднения, так как по некоторым данным изменения в БАЛ неотличимы от ИЛФ [11]. В недавно проведенном исследовании было показано, что у больных ИЛФ содержание лимфоцитов достоверно меньше числа нейтрофилов в БАЛ чем при фибротическом варианте НСИП [10,11,12]. У пациентов с ИЛФ при нетипичной рентгенологической картине и лимфоцитозом в БАЛ чаще трактовали как НСИП (61%), чем ИЛФ (14%), сильным аргументом в пользу диагноза ИЛФ, а не НСИП, служило отсутствие лимфоцитоза (отношение шансов 12,7; $p < 0,001$) [1,2,3,12]. Негативные признаки: выраженный интерстициальный фиброз; отсутствие/редко встречающиеся «сотовые» изменения, отсутствие неорганической пыли; отсутствие выраженной эозинофильной инфильтрации; отсутствие микроорганизмов; отсутствие клеток Лангерганса свидетельствует в пользу НСИП.

Следует, однако, помнить, что НСИП может быть не только криптогенной (идиопатической), но и ассоциированной с экзогенными воздействиями. У наших пациентов мы выделили внешнесредовые и генетические факторы риска (ФР), которые при НСИП являются тесно взаимосвязанными. Аномальные реакции альвеолярного эпителия и развитие избыточного легочного фиброза у отдельных индивидуумов, реализуются в условиях геномных нарушений в совокупности с неблагоприятной ролью внешних ФР. Доказана достоверная связь табачного дыма с ИЗЛ, воздействие которого относится к одному из наиболее частых ФР. Показатель OR (отношение шансов) у курильщиков, страдающих ИЗЛ, по результатам мета-анализа 5 исследований, составил 1,58 (95% ДИ 1,27-1,97) [5]. Широкий спектр местных повреждений, формирование хронического воспаления это прямое токсическое воздействие табачного дыма на бронхолегочную систему как при активном, так и при пассивном курении табака (tobacco smoking – TS) [1,12]. Курение табака является ведущим фактором риска развития различных заболеваний респираторной системы, в частности ИЗЛ, и основной

причиной предотвратимой смертности. По инициативе American Thoracic Society/European Respiratory Society (Американское торакальное общество/Европейское респираторное общество) в 2013 году была выделена особая группа – ИЗЛ, связанных с TS (TS-ИЗЛ), поскольку накоплены данные о влиянии табачного дыма на формирование различных форм ИЗЛ [3,4,10]. В группу TS-ИЗЛ включают ИЗЛ с тесной эпидемиологической связью с TS, такие как респираторный бронхиолит (РБ), ассоциированный с ИЗЛ (РБ-ИЗЛ), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), идиопатический легочной фиброз (ИЛФ), синдром сочетанного легочного фиброза и эмфиземы (СЛФЭ), острая эозинофильная пневмония (ОЭП), ассоциированная с ревматоидным артритом НСИП, диффузное альвеолярное повреждение при синдроме Гудпасчера [1,5,7].

С внешнесредовым ингаляционным воздействием, не связанным с курением, ассоциируется повышенный риск развития ИЗЛ. Это воздействие включает широкий спектр неорганических и органических пылей, с которыми человек контактирует как в профессиональных, так и непрофессиональных условиях [5]. Риск формирования ИЗЛ возрастает в условиях промышленного производства при контакте с металлической (OR=2,43; 94% ДИ 1,73-3,39), древесной (OR=1,93; 94% ДИ 1,33-2,80) и каменной пылью (OR=1,96; 94% ДИ 1,089-3,54). В качестве потенциального ФР рассматривается ингаляционное воздействие в бытовых условиях и/или сельском хозяйстве органической пыли растительного или животного происхождения (OR=1,64; 94% ДИ 1,19-2,25).

Персистирующая вирусная инфекция не исключает своей возможной этиологической роли в развитии ИЗЛ и принадлежит эта роль различным вирусам (Эпштейн-Барр, цитомегаловирусы, вирусы гепатита С, герпес-вирусы, коронавирусы и др.). В настоящее время прослеживается прямая связь с COVID-19. Однако полученные результаты противоречивы, и требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Кроме того, оценка роли вирусов в развитии НСИП затрудняется в связи с их высокой распространенностью не только среди больных ИЗЛ, но и в целом в человеческой популяции. Широкое использование иммуносупрессивной терапии, к примеру, у больных с коллагенозами, позволяет рассматривать персистирующую вирусную инфекцию в качестве возможного осложнения терапии. В настоящее время невозможно дать корректную оценку роли вирусов в качестве ФР развития ИЗЛ, так как результаты исследований неоднозначны [1].

Высказано предположение о возможной роли гастро-эзофагеального рефлюкса (ГЭР), как ФР обострения ИЗЛ, с учетом повышенного содержания пепсина в жидкости

БАЛ у больных в период обострения. ГЭР ассоциируется с широким кругом заболеваний легких, включая легочный фиброз и НСИП, при котором показатель ОР составил 1,35 (94% ДИ 1,24-1,47) что позволяет рассматривать ГЭР в качестве ФР ИЗЛ.

Как независимый ФР ИЗЛ в последние годы рассматривается сахарный диабет. В частности, сахарный диабет II типа (аналогичные данные получены для инсулинзависимого диабета), отмечен у 11,2% больных ИЗЛ, тогда как в контрольной группе только в 2,8% случаев: OR 4,2 (94%ДИ 1,8–9,7).

Повышенная частота полиморфизма генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, ряд цитокинов, профибротические факторы, которая была показана при первоначальном изучении генетического компонента ИЗЛ, в дальнейшем не подтвердилась. Современные геномные исследования позволили оценить распространенность генетических мутаций, предрасполагающих к ИЗЛ. При семейном ИЛФ предполагается аутосомно-доминантное наследование гена легочного фиброза, что ассоциируется с повреждением эпителиоцитов и фиброгенезом. Роль сурфактанта в патогенезе НСИП привлекает всё большее внимание [11,12]. Доказано, что мутации в гене протеина сурфактанта ассоциированы с развитием и прогрессированием семейных форм интерстициальных пневмоний [9,10,11]. Поэтому на сегодняшний день высказывается гипотеза, что экспрессия мутантных форм сурфактанта приводит к накоплению пропептида протеина сурфактанта внутри альвеолоцитов II типа, что в свою очередь ведет к клеточному повреждению и выступает триггером в патогенезе НСИП.

Выводы. Проведенное нами исследование и анализ литературных данных свидетельствуют о том, что по клиническому течению неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) схожа с другими ИЗЛ. В целом прогноз при ИЗЛ в частности при НСИП неблагоприятный, однако, течение болезни может значительно различаться в зависимости от имеющихся потенциальных факторов риска. В ретроспективном многоцентровом исследовании 1-годовая смертность определялась в диапазоне 6–39%, 3-годовая смертность – в диапазоне 16–77% в прямой зависимости от наличия предполагаемых факторов риска. При проведении дифференциальной диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии и других заболеваний легких следует учитывать мультидисциплинарный подход к проблеме и необходимо особое внимание уделить анамнезу, анализу потенциальных факторов риска и клинической картине. Все, выше перечисленное, должно быть подтверждено рентгенологически ВРКТ.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение.// Изд-во МИА, Москва. – 2016. – 245 с.
2. Ибадова О.А., Аралов Н.Р. Диагностические трудности и различия в терминологии идиопатической фиброзирующей болезни легких// Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». - №2(56) – 2020. – Иваново, - с. 63-68.
3. Ибадова О.А., Аралов Н.Р., Курбанова З.П. Роль сурфактантного белка D (SP-D) в иммунном ответе при неспецифической интерстициальной пневмонии// Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». - №4(58) – 2020. – Иваново, - с. 45-50.
4. Махматмуратова Н.Н., Аралов Н.Р., Сафарова М.П. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифической интерстициальной пневмонии// Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». - №13 (54). – 2019. – Иваново, - с. 117-120.
5. Симонова, И.И. К вопросу о системном воспалении при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / И.И. Симонова, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук и др. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. -2016. - Том 67, №4. - с. 44-54.
6. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // Consilium medicum. - 2003. - Том 5. Ч № 4. - С.176-181.
7. Interstitial lung diseases. Ed. by D.Oliveri, R.M.du Bois. Eur.Resp.Monograph. 2000. - Vol.5. - Mon.14. 288 p.

8. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement // Am.J.Respir.Crit.Care Med. - 2000. - Vol. 161. - P. 646-664.
9. Johkoh T., Muller N.L., Colby T.V. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients // Radiology. – 2002. – Vol. 225. – P. 199-204.
10. Katzenstein A.L., Fiorelli R.F. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance // Am. J. Surg. Pathol. – 1994. – Vol. 18. – P. 136-147.
11. Makhmatmuradova N.N., Safarova M.P. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease// Международная научно-практическая интернет-конференция «Тенденции и перспективы развития науки. – 2019. - Выпуск №44. – Украина. - с. 510-512.
12. Silva C.I., Muller N.L., Fujimoto K. et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings // J. Thorac. Imaging. – 2007. – Vol. 22. – P. 221-229.