



Давидовская Е.И.¹, Богуш Л.С.¹✉, Лукашевич А.А.², Юдина О.А.³, Дюсьмикеева М.И.¹,
Новская Г.К.¹, Тарасов О.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами
Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза (результаты клинической апробации)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Богуш Л.С., Лукашевич А.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Давидовская Е.И., Юдина О.А.; сбор материала – Дюсьмикеева М.И., Новская Г.К., Тарасов О.В.

Подана: 30.03.2023

Принята: 24.04.2023

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Выбор тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями представляет собой актуальную проблему современной пульмонологии, обусловленную сложностью прогнозирования их течения. Интерстициальные легочные болезни включают гетерогенную группу заболеваний, многие из которых характеризуются прогрессирующим легочным фиброзом, приводящим к дыхательной недостаточности и смерти. Исследователи полагают, что прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные легочные болезни имеют сходство в патогенетических механизмах, участвующих в фиброзном ремоделировании. Использование клинических, рентгенологических и рутинных морфологических методов исследования помогает только верифицировать диагноз интерстициальных легочных болезней и оценить степень поражения легких без уточнения прогноза. Применение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии биомаркеров имеет потенциал в решении задачи прогнозирования развития фиброза при интерстициальных легочных болезнях для выбора адекватного и своевременного лечения. В статье содержатся результаты клинической апробации разработанного алгоритма выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза (n=53). Алгоритм разработан с учетом наиболее распространенных и значимых клинических, рентгенологических, гистологических факторов, сопряженных с высоким риском прогрессирования фиброза легких, а также иммуногистохимических данных экспрессии фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста соединительной ткани (FGCT). В зависимости от полученных результатов дифференцирован прогноз развития фиброза легких (благоприятный/

неблагоприятный), который разделяет потенциальную тактику лечения на консервативную терапию (патогенетическая, симптоматическая) или терапевтический мост с динамическим наблюдением, симптоматическим лечением и постановкой пациента в лист ожидания трансплантации легких.

Ключевые слова: алгоритм выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза, идиопатическая интерстициальная пневмония, идиопатический легочный фиброз, гиперсенситивный пневмонит, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста соединительной ткани (FGCT)

Davidovskaya A.¹, Bohush L.¹, Lukashevich A.², Yudina O.³, Dziusmikeyeva M.¹, Novskaya G.¹, Tarasov O.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Algorithm of Choosing Treatment Tactic for Patients with Interstitial Lung Diseases with the Development of Pulmonary Fibrosis (results of clinical testing)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, text writing – Bogush L., Lukashevich A.; research concept and design, editing – Davidovskaya A, Yudina O.; material collection – Dyusmikeyeva M., Novskaya G., Tarasov O.

Submitted: 30.03.2023

Accepted: 24.04.2023

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

The choice of tactics for the treatment of patients with interstitial pulmonary diseases is an urgent problem of modern pulmonology, due to the complexity of predicting their course. ILDs include a large and heterogeneous group of diseases characterized by progressive pulmonary fibrosis leading to respiratory failure and death. Researchers believe that progressive fibrotic interstitial lung diseases have similarities in the pathogenetic mechanisms involved in fibrotic remodeling. The use of clinical, radiological and routine morphological research methods only helps to verify the diagnosis of interstitial lung diseases and assess the degree of lung damage without specifying the prognosis. The use of immunohistochemical studies with the determination of the expression of biomarkers has the potential to solve the problem of predicting the development of fibrosis in interstitial lung diseases for the selection of adequate and timely treatment. The article contains the results of clinical approbation of the developed algorithm for choosing tactics for the treatment of patients with interstitial pulmonary diseases with the development of fibrosis (n=53). The algorithm was developed according to account the most common and significant clinical, radiological, histological factors associated with a high risk of lung

fibrosis progression, as well as immunohistochemical data on the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), fibroblast growth factor 2 (FGF2), connective tissue growth factor (CTGF). Depending on the results obtained, the prognosis of the development of pulmonary fibrosis (favorable/unfavorable) is differentiated, which divides the potential treatment tactics into conservative therapy (pathogenetic, symptomatic) or therapeutic bridge with dynamic observation, symptomatic treatment and placing the patient on the waiting list for lung transplantation.

Keywords: algorithm for choosing treatment tactics for patients with interstitial pulmonary diseases with the development of fibrosis, idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitive pneumonitis, tumor necrosis factor- α (TNF- α), fibroblast growth factor 2 (FGF2), connective tissue growth factor (CTGF)

■ ВВЕДЕНИЕ

Выбор тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями (ИЛБ) представляет собой актуальную проблему современной пульмонологии, обусловленную сложностью прогнозирования их течения. ИЛБ – гетерогенная группа заболеваний, исходом которых может быть как полное восстановление архитектуры легочной ткани, так и развитие прогрессирующего легочного фиброза, приводящего к дыхательной недостаточности и смерти [1, 2]. Наиболее частым типом тяжелого интерстициального поражения легких с развитием быстро прогрессирующего легочного фиброза является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)), морфологический паттерн при этом соответствует обычной идиопатической интерстициальной пневмонии (ОИП) [3]. Однако и другие типы идиопатических интерстициальных пневмоний или заболеваний, протекающих с вовлечением легочного интерстиция, могут сопровождаться прогрессирующим фиброзом [4]. Исследователи полагают, что прогрессирующие фиброзирующие ИЛБ имеют сходство в патогенетических механизмах, участвующих в фиброзном ремоделировании при ИЛФ [5].

В 2013 г. Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS) была обновлена консенсусная классификация идиопатических интерстициальных пневмоний в соответствии с моделями развития заболевания. Были определены пять вариантов течения: обратимое и самокупирующееся (например, в случае респираторного бронхоолита), обратимое с риском прогрессирования (например, организирующаяся пневмония и десквамативная интерстициальная пневмония), стабильное с остаточными изменениями (например, некоторые неспецифические интерстициальные пневмонии), прогрессирующее необратимое с возможностью стабилизации и прогрессирующее необратимое, несмотря на проводимую терапию (например, ИЛФ) [6].

В дальнейшем, в ходе крупных исследований INBUILD и RELIEF изучалась возможность фармакотерапии прогрессирующих фиброзирующих фенотипов ИЛБ. Исследования были сосредоточены на характере течения заболевания, а не на конкретной причине их возникновения. Предполагалось сходство между патогенетическими

механизмами различных ИЛБ с развитием фиброза легких, которые поддаются схожим подходам в лечении [6–8]. По данным Selman M. et al. (2021), прогрессирующие фиброзирующие ИЛБ имеют много общих клеточных, молекулярных и структурных механизмов. При раннем проявлении фибротических изменений в легких общепринятой практикой является разделение по установленному диагнозу и по возможности применение этиотропного лечения. Однако в подгруппе пациентов, у которых специфические подходы не могут предотвратить прогрессирование фиброза, лечение должно фокусироваться на механизме заболевания, а не на его этиологии [9].

В последнем десятилетии произошли перемены в понимании патогенеза развития фиброза легких при ИЛБ от хронического воспалительного ответа к повторяющемуся повреждению альвеолярного эпителия, аномальной репарации и эпителиально-мезенхимальной трансформации [10, 11]. Эти достижения, и в частности одобрение антифибротических препаратов для лечения легочного фиброза при ИЛБ, стимулировали фундаментальные и клинические исследования по разработке методов оценки течения и прогноза фибротических изменений легочного интерстиция. В сегодняшней клинической практике терапия антифиброзными лекарственными средствами иницируется, только когда прогрессирование заболевания уже произошло. Поэтому прогностически представляется важным выбор общей стратегии ведения пациента и ИЛБ на основании оценки прогноза темпа прогрессирования заболевания.

Использование клинических, рентгенологических и рутинных морфологических методов исследования на сегодняшний день помогает только верифицировать диагноз ИЛБ и оценить степень поражения легких без уточнения прогноза. Применение иммуногистохимического (ИГХ) исследования с определением экспрессии определенных биомаркеров имеет потенциал в решении задачи прогнозирования развития фиброза при ИЛБ на этапе верификации диагноза для выбора адекватного и своевременного лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести клиническую апробацию алгоритма выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких.

■ ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких, медицинские карты стационарного больного, пациенты с ИЛБ (J 84), биоптаты легочной ткани.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании комплексного клинко-рентгенологического и морфологического исследования с применением ИГХ-исследования для выявления экспрессии антител TNF- α , CTGF и фактора роста фибробластов (FGF2) у пациентов с ИЛБ (n=80) выявлены наиболее распространенные и значимые факторы, сопряженные с высоким риском прогрессирования фиброза легких. Сформированы блоки данных и определена последовательность этапов.

Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями содержит следующие последовательные этапы:

- оценка блока клинических данных: форсированная жизненная емкость легких ниже 60%; результатов компьютерной томографии: фиброзные изменения в легких, субплевральные линейные тени, субплевральные интерстициальные изменения, симптом «матового стекла», «воздушные ловушки», кисты и участки сотовой перестройки, двусторонние патологические проявления в легких, большой объем поражения легочной ткани, паренхиматозные тяжи, ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы;
- оценка блока гистологических данных (повреждение эндотелия, повреждение перицитов, ремоделирование сосудов (наличие признаков легочной гипертензии), агрегация тромбоцитов, окклюзия альвеолярных капилляров, активация иммунных клеток (выраженность и распространенность круглоклеточной инфильтрации), разрушение альвеолярных перегородок, гиперплазия пневмоцитов II типа, легочный фиброз (паттерн и объем в образце);
- оценка блока иммуногистохимических данных (локализация и тип экспрессии для антител к TNF- α , FGF2 и CTGF: общий индекс интенсивности ИГХ-реакции (отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей);
- корреляционный анализ полученных результатов;
- дифференцированный прогноз развития фиброза легких (благоприятный/неблагоприятный) в зависимости от полученных результатов предыдущих этапов;
- этап выбора потенциальной тактики лечения при фиброзе легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями (консервативная терапия (патогенетическая, симптоматическая) или терапевтический мост с динамическим наблюдением и симптоматическим лечением, постановка в лист ожидания трансплантации легких).

В период с января по ноябрь 2022 г. в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии») проведена апробация алгоритма выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких ($n=53$). Предлагаемый алгоритм был применен в начале при анализе результатов первичного обследования пациентов с ИЛБ в момент госпитализации с целью верификации диагноза и проведения диагностической видеоассистированной торакоскопии (ВТС), затем при повторной госпитализации (при наличии показаний) и/или амбулаторном динамическом наблюдении 53 пациентов, ранее включенных в исследование. Период наблюдения был определен с даты постановки диагноза (проведение диагностической ВТС легкого) и составил от 1 до 9 лет, в среднем $4,42 \pm 2,21$.

В каждом случае было проведено сопоставление состояния пациента с выявленным отношением фиброза легкого к общей площади ткани легкого, клиническими данными (наличие дыхательной недостаточности, сухого и влажного кашля, одышки), данными физикального исследования (спирометрия, бодиплетизмография), радиологического исследования (наличие тяжисто-ячеистого рисунка, сотовых изменений, изменений по типу «матового стекла»).

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП Statistica 11.0. Полученные результаты обработаны с вычислением медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Для оценки характера распределения полученных данных использован критерий Колмогорова – Смирнова. Для сравнительной характеристики признаков использованы сравнение двух независимых выборок с помощью U-критерия Манна – Уитни, а также сравнение трех и более независимых выборок при помощи H-критерия Краскела – Уоллиса. Для выявления существования зависимости между двумя и более величинами (переменными), а также ее силы (r) использовали метод ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании клинического и инструментального обследований, а также морфологического исследования биоптатов ткани легкого у пациентов с ИЛБ были верифицированы: идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония у 20 (37,73%) пациентов, идиопатический фиброзирующий альвеолит / идиопатический легочный фиброз – у 18 (33,96%), гиперсенситивный пневмонит – у 3 (5,66%), гистиоцитоз – у 3 (5,66%) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика заключительных диагнозов у пациентов с интерстициальной легочной болезнью с развитием фиброза легких

Table 1

Characteristics of final diagnoses in patients with interstitial pulmonary disease with the development of pulmonary fibrosis

Заключительные диагнозы	Результаты
Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, абс. (уд. вес %)	20 (37,73)
Идиопатический фиброзирующий альвеолит / идиопатический легочный фиброз, абс. (уд. вес %)	18 (33,96)
Гиперсенситивный пневмонит, абс. (уд. вес %)	12 (22,64)
Гистиоцитоз, абс. (уд. вес %)	3 (5,66)
Всего, абс. (уд. вес %)	53 (100)

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с интерстициальной легочной болезнью с развитием фиброза легких

Table 2

General characteristics of patients with interstitial pulmonary disease with the development of pulmonary fibrosis

Характеристики	Результаты
Возраст на момент выполнения ВТС (M±m), лет	49,7±1,8
Мужчины, абс. (уд. вес %)	28 (52,83)
Женщины, абс. (уд. вес %)	25 (47,16)
Возраст мужчин на момент проведения ВТС (M±m), лет	48,2±2,96
Возраст женщин на момент проведения ВТС (M±m), лет	51,2±2,18
Всего, абс. (уд. вес %)	53 (100)

Согласно разработанному алгоритму выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких первым этапом проведена оценка блока клинических данных.

В оценку результатов блока клинических данных входил анализ гендерной принадлежности и возраста пациентов с ИЛБ, которым была проведена диагностическая ВТС в связи с наличием диссеминированного интерстициального процесса с признаками фиброза (по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР)) на фоне или без респираторных жалоб (табл. 2).

Анализ общих характеристик показал, что в представленной выборке мужчин было незначительно больше, чем женщин (52,83% против 47,16%), средний возраст пациентов с ИЛБ на момент выполнения ВТС составлял $49,77 \pm 1,8$ года. Средний возраст женщин на момент проведения ВТС статистически значимо не превышал возраст мужчин ($51,2 \pm 2,18$ против $48,2 \pm 2,96$; $p > 0,05$).

В рамках оценки результатов блока клинических данных проведен анализ встречаемости патологических рентгенологических симптомов (признаков) у пациентов с ИЛБ с развитием фиброза легких (табл. 3).

По данным КТВР понижение прозрачности легких или неспецифический симптом «матового стекла», отражающий патологические изменения в легочной ткани на уровне альвеол, встречался у 26 (49,05%) пациентов с ИЛБ с развитием фиброза легких. Субплевральные линейные тени дисковидных ателектазов и субплевральные интерстициальные изменения отмечались у 31 (58,49%) и у 38 (71,69%) пациентов соответственно. Участки пониженной плотности, или симптом «воздушной ловушки», на КТВР регистрировались у 12 (22,64%) пациентов. Наиболее патогномичный признак фиброзной трансформации легочной ткани при ИЛБ – кисты и участки сотовой перестройки / «сотовое» легкое – был найден у 5 (9,43%) пациентов. Диссеминированные двусторонние изменения отмечались у 41 (77,35%) пациента. Такие признаки фиброзной перестройки легочной ткани, как паренхиматозные тяжи

Таблица 3

Характеристика встречаемости патологических рентгенологических симптомов (признаков) у пациентов с интерстициальной легочной болезнью с развитием фиброза легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Table 3

Characteristics of the occurrence of pathological radiological symptoms (signs) in patients with interstitial pulmonary disease with the development of pulmonary fibrosis according to high-resolution computed tomography

Рентгенологический симптом (признак)	Результаты
Симптом «матового стекла», абс. (уд. вес %)	26 (49,05)
Субплевральные линейные тени, абс. (уд. вес %)	31 (58,49)
Субплевральные интерстициальные изменения, абс. (уд. вес %)	38 (71,69)
«Воздушные ловушки», абс. (уд. вес %)	12 (22,64)
Кисты и участки сотовой перестройки / «сотовое» легкое, абс. (уд. вес %)	5 (9,43)
Двусторонние патологические проявления в легких, абс. (уд. вес %)	41 (77,35)
Паренхиматозные тяжи, абс. (уд. вес %)	39 (73,58)
Ретикулярные изменения, абс. (уд. вес %)	45 (84,90)
Тракционные бронхоэктазы, абс. (уд. вес %)	29 (54,71)
Всего, абс. (уд. вес %)	53 (100)

и ретикулярные изменения, встречались у 39 (73,58) и у 45 (84,90%) пациентов соответственно. Тракционные бронхоэктазы в зоне легочного фиброза обнаружены у 29 (54,71%) пациентов.

При оценке блока гистологических данных биопсий 53 пациентов выделены следующие изменения в легочной ткани (табл. 4).

В группе пациентов с улучшением состояния (1-я группа) в легочной ткани превалировали воспалительные изменения над фибротическими (рис. 1). В 3 случаях отмечалось наличие разрастаний грануляционной ткани в альвеолярных ходах и альвеолах. Как правило, наблюдалось очаговое поражение легких с сохранением легочной структуры.

В группах пациентов со стабильным течением (2-я группа) или с незначительным ухудшением (3-я группа) фиброз легкого имел преимущественно монотонную, однообразную картину. Альвеолярная структура была преимущественно сохранена.

Таблица 4
Характеристика встречаемости морфологических признаков у пациентов с интерстициальной легочной болезнью с развитием фиброза легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения
Table 4
Characteristics of the occurrence of morphological signs in patients with interstitial pulmonary disease with the development of pulmonary fibrosis according to high-resolution computed tomography

Характеристики	Результаты
Нарушение альвеолярной архитектуры, абс. (уд. вес %)	43 (81,13)
Чередование фокусов фиброза с неизменной тканью легкого, абс. (уд. вес %)	18 (33,96)
Умеренно выраженная перифокальная круглоклеточная инфильтрация, абс. (уд. вес %)	35 (66,03)
Наличие фибробластических фокусов, абс. (уд. вес %)	16 (30,18)
Наличие изменений альвеолярной структуры по типу медовых сот, абс. (уд. вес %)	5 (9,43)
Утолщение стенок сосудов МЦР, абс. (уд. вес %)	24 (45,28)
Всего, абс. (уд. вес %)	53 (100)

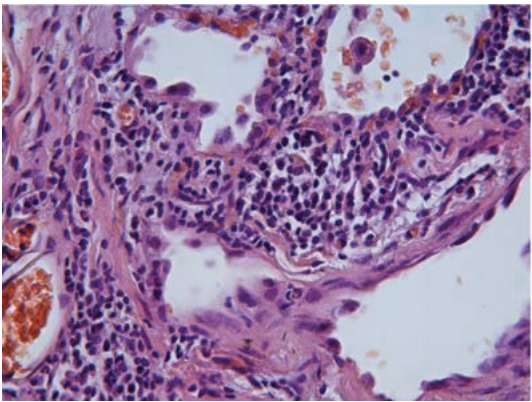


Рис. 1. Биопсия легкого пациента 1-й группы: круглоклеточная воспалительная инфильтрация в межалвеолярных перегородках, H&E, ×400
Fig. 1. Lung biopsy of group 1 patient: round-cell inflammatory infiltration in the interalveolar septa, H&E, ×400

Воспалительная инфильтрация имела слабо выраженный, а в некоторых случаях локализованный характер. Инфильтрация преимущественно была представлена лимфоцитами.

В группе пациентов с развившимися в результате тяжелыми последствиями (4-я группа) или смертью (5-я группа) фиброзные изменения преобладали над воспалительной инфильтрацией и характеризовались избыточным развитием и отложением коллагена. При этом тип распространения фибротических изменений был неоднородным, характеризовался чередованием участков соединительной ткани в межальвеолярных перегородках и в перибронхиальных областях с участками без нарушений альвеолярной архитектуры, что соответствовало паттерну фиброза с временной гетерогенностью. Отмечалось наличие множества фибробластических фокусов с наличием фибробластов, миофибробластов, нежно окрашиваемого межклеточного вещества и пролиферацией альвеолоцитов 2-го типа (рис. 2). Воспалительная инфильтрация была выражена от слабой до умеренной степени, представлена мелкими лимфоцитами с примесью плазматических клеток. У всех пациентов 5-й группы имелись кистозные образования по типу медовых сот в виде расширенных воздушных пространств, выстланных бронхиальным эпителием, заполненных слизью и клетками воспаления среди очагов фиброза. Также у всех пациентов 4-й и 5-й групп имелись признаки наличия легочной гипертензии.

Таким образом, при наличии выраженного воспаления в интерстициальной ткани пациенту показана симптоматическая терапия. В случае равномерно распространенной умеренно выраженной фиброзной трансформации легкого, без преобладания воспалительных изменений в интерстиции, пациент подлежит динамическому наблюдению. К гистологическим маркерам, указывающим на неблагоприятный прогноз развития ИЛБ и постановку пациента в лист трансплантации, относятся:

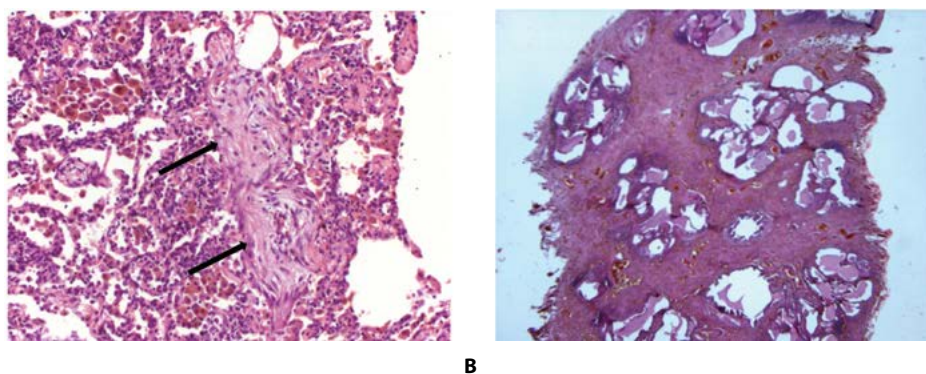


Рис. 2. Биопсия легкого пациента 5-й группы: А – фибробластические очаги (указаны стрелками) отмечались на границе между плотной рубцовой тканью и прилегающим участком неизмененного легкого, H&E, $\times 200$; В – изменение альвеолярной архитектуры по типу медовых сот, H&E, $\times 50$

Fig. 2. Lung biopsy of a patient of group 5: A – Fibroblastic foci (marked with arrows) were noted on the border between dense scar tissue and the adjacent area of the unchanged lung, H&E, $\times 200$; B – alveolar architecture change by the type of honeycomb, H&E, $\times 50$

наличие множества фибробластических фокусов, паттерн фиброза с временной гетерогенностью, наличие изменений альвеолярной архитектуры по типу медовых сот, признаки легочной гипертензии.

В ходе клинической апробации алгоритма выбора тактики лечения пациентов с ИЛБ было проведено морфологическое исследование с гистохимической окраской Martius Scarlet Blue 80 биоптатов. В соответствии с выявленной площадью фиброза пациенты были разделены на 4 группы (табл. 5).

В исследуемой группе (ИГ) 1 отмечалось наличие скудного фиброзного расширения альвеолярных стенок с преимущественно сохраненной альвеолярной архитектурой, наличием от слабо до умеренно выраженного межзачашечного воспаления. Условной единицей (у. е.) был принят окрашенный пиксель в поле зрения $\times 20$. Площадь фиброза составила от 15895406 у. е. до 59445304 у. е, среднее значение – $44472354,6 \pm 12622476,15$ у. е.

В ИГ 2, 3, 4 были представлены различные паттерны фиброза: фиброз с временной гетерогенностью, фиброз с равномерным вовлечением альвеолярных стенок, перибронхиальный фиброз, фиброз с изолированными звездчатыми рубцами, фиброз с сотообразованием, преимущественно субплевральный и парасептальный (рис. 2). Площадь фиброза в ИГ 2 составила от 61546335 у. е. до 75316774 у. е., среднее значение – $67560877,54 \pm 4994935,421$ у. е.; в ИГ 3 – от 76634514 у. е. до 9908182 у. е., среднее значение – $88499449 \pm 8213755,876$ у. е.; в ИГ 4 – от 104338240 у. е. до 129287805,5 у. е., среднее значение – $114458499,3 \pm 10424921,42$ у. е.

При оценке блока иммуногистохимических данных позитивное окрашивание диаминобензидином к TNF-а, FGF2, CTGF было выявлено во всех исследованных случаях. Тип экспрессии оценивали по данным измерений позитивности (отношение количества позитивных пикселей к общему числу пикселей), общего индекса интенсивности ИГХ-реакции (отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей).

Согласно полученным результатам наибольшая вариабельность с максимальной позитивностью экспрессии TNF-а до 47% была выявлена в ИГ 4 у пациентов с выраженной площадью фиброза, до 38% варьировала площадь экспрессии TNF-а в группах с менее выраженными площадями фиброза – ИГ 2, ИГ 3 и не превышала

Таблица 5
Распределение пациентов согласно площади фиброза легкого к общей площади легочной ткани
Table 5
Distribution of patients according to the area of lung fibrosis to the total area of lung tissue

Исследуемые группы (ИГ)	Отношение площади фиброза в мм ² на 1 мм ² легочной ткани	Характеристика выраженности фиброза	Количество пациентов, n	% от общего числа пациентов
1	0,11–0,4	Без фиброза	20	24,7
2	0,41–0,5	Слабо выраженный	23	30,0
3	0,51–0,69	Умеренно выраженный	25	30,9
4	0,7–0,86	Выраженный	12	14,8

36% в группе контроля. Различия групп фиброза по hot points позитивности экспрессии TNF-а были статистически достоверны ($p < 0,001$).

В группе пациентов с выраженным (ИГ 4) и слабо выраженным (ИГ 2) фиброзом площадь экспрессии TNF-а имела статистически значимые различия с таковой в группе без фиброза (ИГ 1) и была статистически недостоверна с группой умеренно выраженного фиброза (ИГ 3) ($p = 0,6$). Группы со слабой (ИГ 2), умеренной (ИГ 3) выраженностью площади фиброза и ИГ 4 статистически различались каждая между собой ($p < 0,001$).

Анализ интенсивности экспрессии TNF-а показал, что наибольшая вариабельность от слабой до выраженной с максимальной интенсивностью позитивных пикселей до 131 и 159 отмечалась в группах пациентов без фибротических изменений в легких (ИГ 1). В группе же пациентов с выраженным фиброзом (ИГ 4) интенсивность экспрессии TNF-а в иммунопозитивных участках изменялась в меньшей степени (от умеренно слабовыраженной до умеренно выраженной). Дисперсионный анализ hot points выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,001$). Анализ индекса интенсивности экспрессии TNF-а при комплексной оценке 10–13 случайных полей зрения в каждом случае в иммунопозитивных участках и общего индекса интенсивности выявил наибольшие показатели интенсивности экспрессии TNF-а в группе пациентов с умеренно выраженным фиброзом (ИГ 3) и наименьшие в группе пациентов с выраженным фиброзом (ИГ 4), которые имели значимые различия по данному показателю ($p < 0,001$).

Согласно полученным результатам различия групп фиброза по hot points позитивности экспрессии CTGF были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Группы со слабой (ИГ 2), умеренной (ИГ 3) выраженностью площади фиброза и ИГ 4 статистически не различались между собой ($p > 0,05$).

Анализ интенсивности экспрессии CTGF показал, что наибольшая вариабельность от слабой до выраженной с максимальной интенсивностью позитивных пикселей до 159 и 157 отмечалась в группах пациентов ИГ 3 и ИГ 4 соответственно. В группе же пациентов без фиброза (ИГ 1) интенсивность экспрессии CTGF в иммунопозитивных участках изменялась в меньшей степени. Дисперсионный анализ hot points выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,001$). Анализ индекса интенсивности экспрессии CTGF при комплексной оценке 10–13 случайных полей зрения в каждом случае в иммунопозитивных участках и общего индекса интенсивности выявил наибольшие показатели интенсивности экспрессии CTGF в группе пациентов с умеренно выраженным фиброзом (ИГ 3) и с выраженным фиброзом (ИГ 4), которые имели значимые различия по данному показателю ($p < 0,001$).

Различия групп фиброза по hot points позитивности экспрессии FGF-2 были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Группы со слабой (ИГ 2), умеренной (ИГ 3) выраженностью площади фиброза и ИГ 4 статистически не различались между собой ($p > 0,05$). Анализ индекса интенсивности экспрессии FGF-2 также не выявил статистически достоверных различий в исследуемых группах.

Согласно следующему этапу разработанного алгоритма выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза выполнено сопоставление результатов клинического обследования и рассчитанного показателя площади фиброза легочной ткани как результата комплексного морфологического исследования (табл. 6).

Таблица 6
Результаты корреляционного анализа показателя площади фиброза с данными клинического обследования
Table 6

Results of correlation analysis of the fibrosis area indicator with clinical examination data

Группы показателей	Величина коэффициента корреляции, r
Площадь фиброза – пол	–0,154
Площадь фиброза – возраст	0,180
Площадь фиброза – сухой кашель	0,041
Площадь фиброза – ФЖЕЛ <60%	0,157
Площадь фиброза – ДЛСО <50%	0,227
Площадь фиброза – симптом «матового стекла»	0,108
Площадь фиброза – «сотовое» легкое	0,769

Оценка тесноты корреляционной связи показала, что самая сильная и прямая связь в исследуемых группах показателей существует между площадью фиброза и рентгенологическим симптомом «сотовое» легкое ($r=0,769$). Остальные группы показателей (пол, возраст, сухой кашель, ФЖЕЛ <60%, симптом «матового стекла») с площадью фиброза были связаны слабо ($r<0,3$).

Подходы к лечению пациентов с ИЛБ должны являться персонифицированными. В некоторых случаях стабильного течения патологического процесса без ухудшения или в случаях улучшения общего состояния пациента выбирается тактика динамического наблюдения с проведением контрольных исследований функции внешнего дыхания и КТВР. У части пациентов с ИЛБ и выраженными признаками альвеолита используются противовоспалительные лекарственные средства, преимущественно глюкокортикоиды (ГКС), при неэффективности – цитостатики под контролем динамики состояния.

Справочно: пациентам с прогрессирующим фиброзирующим течением заболевания показана терапия патогенетическими антифиброзными препаратами, первый из которых в Республике Беларусь (МНН: пирфенидон) в настоящее время находится в стадии регистрации.

В случае прогрессирующего нарастания фиброзной трансформации ткани легкого к ведению пациента привлекается трансплантолог с целью решения вопроса о целесообразности постановки пациента с ИЛБ в лист ожидания трансплантации. На основании результатов обследования (клинического и морфологического) пациентов с ИЛБ в рамках первой госпитализации выделены 3 клинические группы различной тактики лечения пациентов с ИЛБ с развитием фиброза легких (табл. 7).

Согласно полученным результатам в исследуемой выборке в группе динамического наблюдения находилось 17 пациентов (32,07%), в группе консервативной терапии (ГКС-терапия) – 35 (66,03%). В симптоматической терапии и постановке в лист ожидания трансплантации легких нуждался 1 пациент (1,88%).

В период с января по ноябрь 2022 г. проведена комплексная оценка состояния пациентов с ИЛБ в динамике. Период наблюдения был определен с даты постановки диагноза (проведение диагностической ВТС легкого) и составил от 1 до 9 лет, в среднем $4,42\pm 2,21$ года. Проводилось повторное обследование пациентов с ИЛБ с оценкой результатов контрольных обследований.

Таблица 7

Характеристика распределения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких по группам тактики лечения

Table 7

Characteristics of the distribution of patients with interstitial pulmonary diseases with the development of pulmonary fibrosis by treatment tactics groups

Группы тактики лечения	Количество пациентов, n	% от общего числа пациентов
Динамическое наблюдение	17	32,07
Консервативная терапия (ГКС-терапия, цитостатики)	35	66,03
Терапевтический мост (симптоматическая терапия) и постановка в лист ожидания трансплантации легких	1	1,88
Всего	53	100

Таблица 8

Характеристика показателей динамики состояния пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких

Table 8

Characteristics of indicators of the dynamics of the condition of patients with interstitial pulmonary diseases with the development of pulmonary fibrosis

Характеристика состояния	Количество пациентов, n	% от общего числа пациентов
Положительная динамика	6	11,32
Стабильное течение	29	54,71
Отрицательная динамика	11	20,75
Постановка в лист ожидания трансплантации легких	4	7,54
Летальный исход	3	5,66
Всего	53	100

По результатам полученных данных сформировано 5 вариантов течения заболевания: улучшение состояния (отсутствие жалоб, улучшение показателей функциональных проб, положительная динамика радиологической картины легких), прежнее состояние (сохранение жалоб, объективного статуса пациента, радиологических данных на прежнем уровне), незначительное ухудшение (увеличение жалоб в пределах одного принятого пункта, отрицательная динамика объективного статуса и радиологической картины), ухудшение состояния – постановка в лист трансплантации (значительное ухудшение объективного статуса и радиологической картины легких), летальный исход. Распределение пациентов с ИЛБ по группам представлено в табл. 8.

Согласно полученным результатам в анализируемой выборке положительная динамика наблюдалась у 11,32% пациентов с ИЛБ; стабильное течение – у 54,71%; отрицательная динамика (в виде нарастания одышки, ухудшения показателей функции внешнего дыхания, нарастания фиброзной трансформации легочной ткани по данным КТВР) – у 20,75%; вопрос о постановке в лист ожидания трансплантации легких решался у 7,54%. За период наблюдения умерло 3 (5,66%) пациента.

Результаты оценки динамики состояния пациентов с ИЛБ с развитием фиброза легких позволили провести корреляционный анализ с данными клинического блока

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа показателя динамики интерстициальной легочной болезни с данными клинического обследования и площадью фиброза

Table 9

The results of the correlation analysis of the dynamics of interstitial pulmonary disease with the data of clinical examination and the area of fibrosis

Группы показателей	Величина коэффициента корреляции, r
Показатель динамики – клинические данные	
Показатель динамики – пол	–0,130
Показатель динамики – возраст на ВТС	0,087
Показатель динамики – степень ДН	–0,172
Показатель динамики – SpO ₂	–0,070
Показатель динамики – сухой кашель	0,032
Показатель динамики – ФЖЕЛ <60%	0,031
Показатель динамики – ДЛСО <50%	0,068
Показатель динамики – симптом «матового стекла»	0,133
Показатель динамики – «сотовое» легкое	0,875
Показатель динамики – ГКС-терапия	0,273
Показатель динамики – морфологические данные	
Показатель динамики – площадь фиброза	0,411

обследований и результатом комплексного гистологического и ИГХ-исследования – площадью фиброза (табл. 9).

На основании оценки тесноты корреляционной связи установлены: прямая сильная связь показателя динамики и рентгенологического симптома «сотового» легкого ($r=0,875$) и прямая связь средней степени силы показателя динамики и показателя площади фиброза ($r=0,411$). В остальных парах (показатель динамики и клинические данные) корреляционная связь практически отсутствовала или была очень слабой ($r<0,3$ при наличии прямой связи или $r>-0,3$ при наличии обратной связи).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинической апробации алгоритма выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза легких показали, что значимым прогностическим значением для развития фиброза обладают более ранние критерии определения морфологического паттерна ИЛБ, к более поздним относят известный рентгенологический симптом «сотовое» легкое.

Результаты ИГХ-исследования показали различные варианты позитивности и интенсивности экспрессии TNF- α и интенсивности экспрессии CTGF. Неблагоприятным фактором в оценке прогноза течения ИЛБ является высокая интенсивность экспрессии CTGF, что требует постановки пациента в лист трансплантации. При выраженной интенсивности экспрессии TNF- α пациентам показана консервативная терапия. При слабо выраженной интенсивности экспрессии TNF- α и CTGF прогноз у пациентов с ИЛБ благоприятный и позволяет продолжать динамическое наблюдение.

Применение комплексного морфологического исследования с использованием ИГХ способствует выявлению ИЗЛ с вероятным прогрессирующим типом фиброза легких на этапе первичной диагностики и позволяет персонифицировать тактику ведения пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. White E, Thomas M, Stowasser S. (2022) Challenges for Clinical Drug Development in Pulmonary Fibrosis. *Front. Pharmacol.*, vol. 13, p. 823085. doi:10.3389/fphar.2022.823085
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL (2018) Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.*, vol. 27, p. 180076. doi:10.1183/16000617.0076-2018
3. Behr J, Günther A, Bonella F (2020) German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie*, vol. 74, pp. 263–293.
4. Kreuter M, Müller-Ladner U, Costabel U (2021) The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*, vol. 118(9), pp. 152–162.
5. Wollin L, Distler J, Redente E (2019) Potential of Nintedanib in Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Eur Respir J*, vol. 54, p. 1900161. doi:10.1183/13993003.00161-2019
6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM (2013) 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*, vol. 188, pp. 733–748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
7. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*, vol. 381, pp. 1718–1727. doi:10.1056/NEJMoa1908681
8. Behr J, Prasse A, Kreuter M (2021) Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*, vol. 9, pp. 476–486. doi:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
9. Selman M, Pardo A (2021) When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*, vol. 58, pp. 2004507. doi:10.1183/13993003.04507-2020
10. Selman M, King T, Pardo A (2001) American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Chest Physicians Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about its Pathogenesis and Implications for Therapy. *Ann. Intern. Med.*, vol. 134, p. 136. doi:10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015
11. King T, Pardo A, Selman M. (2011). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lancet*, vol. 378, pp. 1949–1961. doi:10.1016/s0140-6736(11)60052-4