

А. А. Лукашевич¹, О. А. Юдина^{1,2}, А. Г. Кадушкин¹

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫХ БОЛЕЗНЯХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский клинический медицинский центр
Управления делами Президента Республики Беларусь»²

В настоящей работе рассмотрена роль биопсии легких в диагностике и оценке прогрессирующего фиброзного фенотипа у 80 пациентов с интерстициальными легочными болезнями. Установлены морфологические паттерны, имеющие различные воспалительные и фибротические характеристики. Выявленные различия были соотнесены с клиническими данными 2-х групп пациентов, имеющих прогрессирующий фиброз (n = 42) и благоприятное течение (n = 38). Определены морфологические характеристики паттерна с вероятным прогрессирующим фенотипом фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями, что имеет прикладное значение в отношении ведения пациентов.

Ключевые слова: интерстициальные легочные болезни, прогрессирование фиброза, биопсия легких.

A. A. Lukashevich, O. A. Udina, A. G. Kadushkin

IDENTIFICATION OF THE MORPHOLOGICAL PATTERN OF PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS IN INTERSTITIAL LUNG DISEASES

In the current work we examined the role of lung biopsy in the diagnosis and evaluation of the progressive fibrotic phenotype in 80 patients with interstitial lung diseases. Morphological patterns with different inflammatory and fibrotic characteristics have been identified. The identified differences were correlated with the clinical data of 2 groups of patients with progressive fibrosis (n = 42) and a favorable course (n = 38). The morphological characteristics of a pattern with a probable progressive phenotype of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases were determined. This has practical implications for patient management.

Key words: interstitial lung diseases, progression of fibrosis, morphogenesis, lung biopsy.

Фиброзирующие интерстициальные легочные болезни (ИЛБ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различными этиологией и течением, но схожими подходами к лечению. В Республике Беларусь в соответствии с действующим клиническим протоколом, утвержденным Министерством здравоохранения, пациенты с ИЛБ получают противовоспалительные лекарственные средства (глюкокортикостероиды и цитостатики), дезагреганты, антиоксидантную терапию. Однако в части случаев, несмотря на проводимое лечение, фиброз легких продолжает прогрессировать. В этой связи была выделена отдельная группа пациентов с «прогрессирующим фиброзирующим фенотипом» ИЛБ [10]. Показано, что на долю указанного фенотипа ИЛБ, не связанных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), приходится около 30 % случаев [7].

Термин «прогрессирующий фиброзирующий фенотип» позволяет объединить ряд различных нозологий ИЛБ со сходным самоподдерживающимся фиброзом, снижением функции легких, ухудшением качества жизни и ранней смертностью [10]. Появились сведения, подвергающие сомнению пользу противовоспалительной терапии [6], а в случае ИЛФ и не ИЛФ-заболеваний с «прогрессирующим фиброзирующим фенотипом» – данные, указывающие на ухудшение состояния пациентов в результате ее проведения [2]. Результаты компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) не позволяют оценить баланс между воспалительным и фиброзным компонентами, что является ключевым в выборе тактики лечения ИЛБ [9]. С появлением новых рекомендаций по лечению прогрессивного преобладающего паттерна патологических изменений в легком является ключевой в междис-

циплинарном подходе к выбору тактики терапии. Выявление случаев «прогрессирующего фиброзирующего фенотипа» при ранней биопсии легкого может позволить сделать прогноз в отношении течения ИЛБ и стандартизировать алгоритм ведения пациента.

Целью работы явилось определить морфологические паттерны фиброза в биоптатах легких пациентов с ИЛБ и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов, находившихся на стационарном лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в возрасте от 29 до 83 лет. С целью верификации диагноза ИЛБ всем пациентам выполнялась видеоассистированная торакоскопия из двух или более долей легкого с последующей морфологической оценкой. Диагноз ИЛБ был установлен на основании комплексного обследования пациентов согласно рекомендациям ведущих пульмонологических ассоциаций ATS (Американского торакального общества) и ERS (Европейского респираторного общества).

Ретроспективно были проанализированы анамнестические данные, результаты клинического, функционального, рентгенологического обследований и данные КТВР 80 пациентов. Наблюдение за пациентами с ИЛБ и мониторинг их клинического состояния осуществлялся в течение 48 месяцев в полном объеме с оценкой динамики заболевания, результатов лечения, сопоставлением клинических, рентгенологических и морфологических данных. Признаками прогрессирования являлись: снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на ≥ 10 %; относительное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) на ≥ 15 %; ухудшение симптомов и/или отрицательная динамика по данным КТВР, сопровождающаяся относительным снижением ФЖЕЛ на ≥ 5 – < 10 %.

В зависимости от наличия признаков ухудшения клинических и рентгенологических признаков пациенты были разделены на две группы: с фенотипом прогрессирующего фиброза (исследуемая группа, $n = 42$, 52,5 %) и без прогрессирующего фиброза (группа сравнения, $n = 38$, 47,5 %). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Биоптаты, полученные при видеоассистированной торакокопии, фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина, подвергали спиртовой

проводке и заливке в парафин по общепринятым методикам. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гистологическими красителями (гематоксилином и эозином, трихромом по Массону).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа с прогрессирующим фиброзом ($n = 42$)	Группа без прогрессирующего фиброза ($n = 38$)
Возраст (лет), $M \pm m$	48,1 \pm 13,2	44,4 \pm 14,2
Мужской пол, % (n)	47,6 (20)	65,8 (25)
Дыхательная недостаточность I степени, % (n)	42,9 (18)	44,7 (17)
Снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 %, % (n)	61,9 (26)	34,2 (13)
Наличие сопутствующей патологии, % (n)	73,8 (31)	57,9 (22)

Для морфологической идентификации фиброзирующих паттернов и реклассификации ИЛБ проведена гистологическая оценка биоптатов легких всех пациентов, включенных в исследование. В каждом случае оценивалась топография образца, его альвеолярная, бронхиолярная и сосудистая архитектура, воспалительный инфильтрат. Грейдирование изменений проводилось с использованием системы, разработанной E. Stacher и соавторами, для оценки воспаления при легочной гипертензии [4], с некоторой модификацией (0 – отсутствие признака; 1 – признак выражен слабо и/или локально (очагово); 2 – признак выражен умеренно и/или многоочагово (до половины поля зрения на малом увеличении); 3 – признак выражен значительно и/или диффузный (более половины поля зрения на малом увеличении). Также оценивалось наличие фибробластических очагов в периальвеолярных пространствах (0 – отсутствие признака; 1 – наличие фибробластических очагов).

Для морфометрического исследования площади фиброза микропрепараты были сканированы, в ходе программного анализа интенсивность сиреневой окраски (окрашенные волокна соединительной ткани) измерялась программой Aperio Image Scope v12.4.3.5008 автоматически. Определены следующие параметры: площадь фиброза к общей площади ткани легкого, средняя площадь 10 случайных полей зрения в мм^2 , отношение площади фиброзированной ткани легкого ко всей ткани легкого в 10 полях зрения, площадь фиброза в мм^2 на 1 мм^2 ткани легкого. В соответствии с выявленной площадью фиброза пациенты были разделены на 4 группы (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов согласно площади фиброза легкого к общей площади легочной ткани

№ группы	Отношение площади фиброза в мм ² на 1 мм ² легочной ткани	Характеристика выраженности фиброза	Количество пациентов, <i>n</i>	% от общего числа пациентов
1	0,11–0,3	Без фиброза	20	25,0
2	0,31–0,5	Слабо выраженный	23	28,75
3	0,51–0,7	Умеренно выраженный	25	31,25
4	0,71–0,86	Выраженный	12	15,0

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием лицензионного программного пакета IBM SPSS Statistics 22.0 в соответствии с современными требованиями к проведению медико-биологических исследований. Математическая обработка данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей с использованием критерия Шапиро-Уилка и оценкой асимметрии кривых распределения. Влияние морфологических характеристик на показатель паттерна фиброза определяли методом дисперсионного анализа (ANOVA). Грейдированные морфологические признаки были использованы при кластерном анализе с помощью метода *k*-средних. Для установления различий между двумя независимыми выборками использовали *U*-критерий Манна-Уитни. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

На основании результатов оценки трех морфологических признаков (площадь фиброза легочного интерстиция, степень выраженности воспаления, наличие фибробластических очагов) определена вероятность попадания в группу различных паттернов фиброза. Величина эффекта каждой независимой переменной (x_1, x_2, x_3) в разбросе значений зависимой переменной (паттерн фиброза) определена с помощью коэффициента детерминации:

$$\eta^2 = \frac{\text{межгрупповая дисперсия}}{\text{общая дисперсия}}, \%$$

Коэффициент детерминации отражает долю влияния факторов, которые были положены в основу группировки. В адекватной модели коэффициент детерминации равен не менее 50 %. При этом модели с коэффициентом детерминации более 80 % считаются «хорошими».

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что показатели площади фиброза и выраженности воспаления достоверно (на 75,4 %) влияют на формирование определенного паттерна фиброза, а при учёте предиктора «наличие фибробластических очагов» – на 82,5 %.

Используя статистические методы группировки, в том числе метод *k*-средних, были построены радарные диаграммы с определенной площадью заполнения, на основании которых определены 4 возможных варианта комбинаций морфологических признаков фиброза легких у пациентов с ИЛБ (рис. 1).

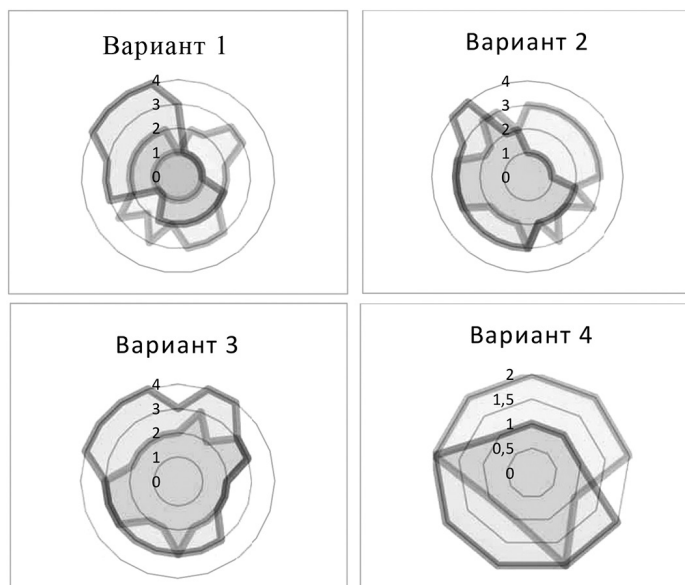


Рис. 1. Построение радарных диаграмм паттернов фиброза легких на основании влияющих факторов: воспаление – оранжевый цвет, синий – площадь фиброза, серый – наличие фибробластических очагов

Выделенные морфологические критерии на 74,2 % ($p = 0,007$) определяют характер и формирование 4 морфологических паттернов фиброза и возможность попадания в определенную группу:

Паттерн 1 – случаи ИЛБ с гетерогенной картиной альвеолярной архитектуры (участками фиброза легкого, прилегающими к интактной ткани) и наличием фибробластических очагов (23 случая, 28,75 %);

Паттерн 2 – случаи ИЛБ с воспалительными изменениями преобладающими над фибротическими и отсутствием фибробластических очагов (28 случаев, 35 %);

Паттерн 3 – случаи ИЛБ с выраженным фиброзом легкого, отсутствием фибробластических очагов и слабо выраженным воспалительным компонентом (20 случаев, 25 %);

Паттерн 4 – случаи ИЛБ без фибротических изменений на момент проведения биопсии (9 случаев, 11,25 %).

С помощью дисперсионного анализа (ANOVA) проведена оценка влияния полученных паттернов фиброза легких на прогрессирование фиброза. Различия между уровнем прогноза (благоприятный или неблагоприятный) и соответствующим ему значением паттерна оказались статистически достоверными ($p < 0,001$). Критерий однородности дисперсии Ливиня ($p = 0,154$) показал, что дисперсии для каждой из групп достоверно не различаются. Это означает корректность проведенного анализа (ANOVA). Результаты корреляционного анализа показали наличие сильной обратной связи ($R = -0,728$) между паттерном фиброза и фактором прогрессии фиброза. При этом прогрессирова-

ние фиброза чаще наблюдалось у пациентов с паттерном гетерогенной картины альвеолярной архитектуры и наличием фибробластических фокусов.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа указывают на высокую вероятность прогрессирования фиброза легких у пациентов с морфологическим паттерном гетерогенной картины альвеолярной архитектуры и наличием фибробластических фокусов, что сопоставимо с данными, полученными в другой лаборатории [5]. Пациенты с указанным паттерном на момент диагностики фиброзирующего ИЛБ имели больший риск прогрессирования по сравнению с другими морфологическими паттернами.

Прогностическая значимость проведения биопсии легких подтверждается результатами исследований, описывающих гистологические закономерности развития ИЛБ [1], в которых морфологические различия (например, между ИЛФ и неспецифической интерстициальной пневмонией) могут иметь сходное прогностическое значение в контексте диагностики и ведения пациентов с ИЛБ с прогрессирующим фиброзным фенотипом мультидисциплинарной командой. Использование отдельных гистологических параметров имеет низкую прогностическую ценность и не является общепринятым [8].

Паттерн с гетерогенной картиной альвеолярной архитектуры характеризовался наличием областей фиброза различной степени выраженности, прилегающих к области легкого нормального строения. Признаки фиброза имели неоднородное распределение: наличие участков соедине-

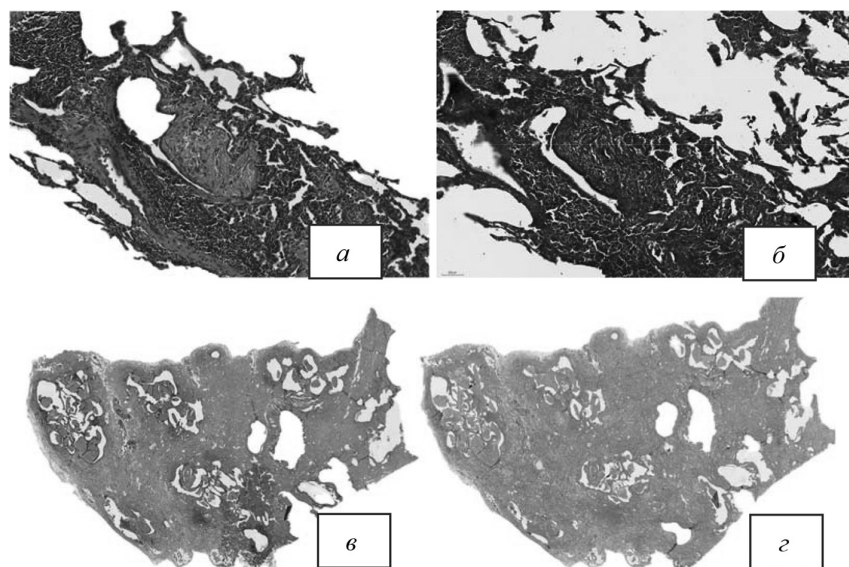


Рис. 2. Морфологическое исследование биоптатов легких пациентов с интерстициальными легочными болезнями (паттерн с гетерогенной картиной альвеолярной архитектурой): а – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – Окраска по Массону, $\times 200$; в – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; г – Окраска по Массону, $\times 40$

тельной ткани высокой плотности и «более молодых» фибробластических очагов – явление «временной гетерогенности» (рис. 2 а, б). Количество фибробластических очагов было различным. Степень выраженности воспаления варьировала от слабой до умеренной, инфильтрат был преимущественно круглоклеточным. Распространение фиброза отмечалось в основном субплеврально и парасептально. Структура альвеолярной архитектуры была нарушена (рис. 2 в, г). Нарушение легочной архитектоники по типу «сотого легкого» характеризовалось увеличенными воздушными пространствами с бокаловидной метаплазией. Кроме того, наблюдались гипертрофия гладких мышц, облитерирующий эндартериит, плоскоклеточная метаплазия и гиперплазия пневмоцитов II типа.

Кроме ИЛФ, паттерн с гетерогенной картиной альвеолярной архитектуры включает следующие нозологии: неспецифическую интерстициальную пневмонию, десквамативную интерстициальную пневмонию, гиперчувствительный пневмонит, лангергансаклеточный гистиоцитоз и криптогенную организирующую пневмонию.

Заключение

Морфологическое исследование играет важную роль в диагностике и прогностической оценке ИЛБ с прогрессирующим фенотипом. Паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических фокусов развивается у пациентов с ИЛФ и у значительной части пациентов с другими фиброзными ИЛБ. Он связан с более высоким риском прогрессирования по сравнению с другими морфологическими паттернами.

Паттерн с гетерогенной картиной альвеолярной архитектуры характеризуется наличием 4 признаков: очаговый плотный фиброз, его субплевральное и/или парасептальное распространение и ремоделирование архитектуры легких, фибробластические очаги, отсутствие признаков, указывающих на альтернативный диагноз.

Выявление прогрессирующего фиброзного фенотипа повышает важность первоначальной гистологической оценки ИЛБ для определения тактики ведения пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ, № договора М23КИТГ-002 (№ ГР 20230882).

Литература

1. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias* / W. D. Travis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188. – P. 733–748.
2. *Cottin, V. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin* / V. Cottin, C. Valenzuela // *Presse Med.* – 2020. – Vol. 49. – Art. 104021.

3. *Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis* / M. Ghazipura [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2022. – Vol. 19, № 6. – P. 1040–1049.

4. *Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension* / E. Stacher [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 3. – P. 261–272.

5. *Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model* / C. J. Ryerson [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 1465145. – P. 723–728.

6. *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis* / G. Raghu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1968–1977.

7. *Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study)* / M. Nasser [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 57, № 2002718. – P. 1–11.

8. *Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease* / S. L. F. Walsh [et al.] // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13, № 241. – P. 1–8.

9. *The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia* / R. Brownell [et al.] // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72. – P. 424–429.

10. *What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same* / A. U. Wells et al. // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, 1800692. – P. 1–12.

References

1. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias* / W. D. Travis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188. – P. 733–748.

2. *Cottin, V. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin* / V. Cottin, C. Valenzuela // *Presse Med.* – 2020. – Vol. 49. – Art. 104021.

3. *Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis* / M. Ghazipura [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2022. – Vol. 19, № 6. – P. 1040–1049.

4. *Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension* / E. Stacher [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 3. – P. 261–272.

5. *Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model* / C. J. Ryerson [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 1465145. – P. 723–728.

6. *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis* / G. Raghu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1968–1977.

7. *Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study)* / M. Nasser [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 57, № 2002718. – P. 1–11.

8. *Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease* / S. L. F. Walsh [et al.] // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13, № 241. – P. 1–8.

9. *The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia* / R. Brownell [et al.] // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72. – P. 424–429.

10. *What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same* / A. U. Wells et al. // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, 1800692. – P. 1–12.

Поступила 24.07.2024 г.