ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ. РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

А.Л. Юдин, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии

Ю.А. Абович, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии

Н.И. Афанасьева, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. CORRECTION OF ERRORS

A.L. Yudin, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Diagnostic Radiology and Therapy;
orcid.org/0000-0002-0310-0889

Yu.A. Abovich, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Chair of Diagnostic Radiology and Therapy;
orcid.org/0000-0002-9446-2163

N.I. Afanas'eva, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Chair of Diagnostic Radiology and Therapy;
orcid.org/0000-0003-2203-989X

Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

За последнее время в концепцию диагностики идиопатического легочного фиброза были внесены существенные изменения. Пересмотрены концепция патогенеза заболевания, патоморфологические критерии диагностики обычной интерстициальной пневмонии. Признаны неэффективными все использовавшиеся до 2011 г. методы лечения идиопатического легочного фиброза. В данной статье проанализированы существующие в настоящее время компьютерно-томографические критерии диагностики и дифференциальной диагностики идиопатического легочного фиброза, рассмотрены частые причины ошибок и возможности усовершенствования имеющихся рентгенологических критериев.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; компьютерная томография.

Для цитирования: Юдин А.Л., Абович Ю.А., Афанасьева Н.И. Идиопатический легочный фиброз. Работа над ошибками. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (5): 269–78. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-5-269-278

Для корреспонденции: Абович Юлия Александровна;
E-mail: abovich@mail.ru

Поступила 30.01.2018

Принята к печати 06.02.2018

Substantial changes have been recently made in the concept of the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. The concept of disease pathogenesis and the pathomorphologic criteria for diagnosing usual interstitial pneumonia have been revised. All idiopathic pulmonary fibrosis treatments that existed prior to 2011 have been found to be ineffective. This article analyzes the currently existing computer tomographic criteria for the diagnosis and differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and considers the common causes of errors and the possibilities of improving the existing X-ray criteria.

Index terms: idiopathic pulmonary fibrosis; usual interstitial pneumonia; computed tomography.

For citation: Yudin A.L., Abovich Yu.A., Afanas'eva N.I. Idiopathic pulmonary fibrosis. Correction of errors. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (5): 269–78 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-5-269-278

For correspondence: Yuliya A. Abovich; E-mail: abovich@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received January 30, 2018

Accepted February 6, 2018

Введение

Интерес к диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), а также интерстициальных пневмоний в целом значительно вырос в последние годы. Гистологическим паттерном ИЛФ является обыч-

ная интерстициальная пневмония (ОБИП). Однако ОБИП не синоним ИЛФ, а диагноз идиопатического легочного фиброза является клиническим и требует исключения всех известных этиологических факторов. В 2002 г. была опубликована модифициро-

ванная классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), которая включала обычную интерстициальную пневмонию, неспецифическую и десквамативную интерстициальную пневмонию, респираторный бронхиолит, ассоциированный

с интерстициальной болезнью легких, криптогенную организующую пневмонию, острую и лимфоидную интерстициальную пневмонию [1]. В 2011 г. на основе международного консенсуса помимо изменений в классификации были коренным образом пересмотрены подходы к патогенезу, лечению и диагностике ИЛФ, включающие как новые рентгенологические (компьютерно-томографические), так и патоморфологические критерии [2, 3].

До недавнего времени хронический воспалительный процесс легочной ткани считался главным механизмом, лежащим в основе ИЛФ. Однако за последнее десятилетие произошла смена концепции патогенеза ИЛФ. В настоящее время принята эпителиально-фибробластическая теория [4–6]. Она предполагает начальное повреждение клеток эпителия, которое приводит к дальнейшей миграции (пролиферации) фибробластов, а также их трансформации в миофибробласты. Воспалительный компонент выражен слабо и наблюдается в зонах отложения коллагена, редко включает неизмененные альвеолярные перегородки. Утверждение о том, что ИЛФ начинается с воспаления, не подтверждено данными различных исследований.

У пациентов с ИЛФ наблюдается крайне разнообразное течение заболевания. На любой стадии болезни (и при медленном, и при быстром прогрессировании патологического процесса) может отмечаться состояние внезапного резкого ухудшения или обострения заболевания (фаза ускоренного ухудшения – phase of accelerated deterioration). Данное состояние представляет собой внезапное ускорение заболевания, приводящее к уровню смертности до 85% во время или сразу после обострения [1, 7, 8]. На компьютерных томограммах при этом отмечают появление двусторонних изменений по типу «матового стекла» и/или зон

консолидации (не выявляемых ранее) на фоне существующих ретикулярных изменений и участков «сотового легкого». В работах многих авторов [9–12] вирусная инфекция рассматривается как потенциальная причина ускоренного ухудшения ИЛФ.

В связи с изменением концепции патогенеза ИЛФ, согласно которой в основе заболевания лежат эпителиально-мезенхимальные репаративные нарушения без предшествующего воспаления, были пересмотрены и подходы к лечению пациентов с ИЛФ. В 2011 г. на основе международного консенсуса было заявлено, что с 1996 по 2010 г. убедительные доказательства эффективности лечения ИЛФ не выявлены [2, 6, 13, 14]. В частности, применение комплексной и/или изолированной терапии глюкокортикоидами, иммуномодуляторами, иммуносупрессантами, ингибиторами синтеза коллагена признано неэффективным. Наступила новая эра противофиброзных препаратов. В настоящее время показана эффективность двух препаратов для лечения ИЛФ – nintedanib и pirfenidone, они оказывают выраженный антифиброзный эффект, а также обладают противовоспалительными свойствами, позволяя контролировать иммунное воспаление в легочной паренхиме при ИЛФ [15–17]. Однако остается спорным вопрос о применении препаратов во время фазы внезапного ухудшения при ИЛФ, а также при фиброзном варианте неспецифической интерстициальной пневмонии и интерстициальных изменениях при системных болезнях соединительной ткани.

Компьютерно-томографические признаки ИЛФ

Проявлением клинического диагноза «идиопатический легочный фиброз» на компьютерных томограммах является картина (паттерн) ОБИП. Типич-

Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента с обычной интерстициальной пневмонией (клинический диагноз «идиопатический легочный фиброз»). В нижних долях обоих легких субплеврально определяется умеренно выраженный симптом «сотового легкого» (стрелка)

ные КТ-признаки ОБИП включают симптом «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы с преобладанием выявляемых изменений в нижних и периферических (субплевральных) отделах легких, ретикулярную исчерченность. На томограммах может определяться и небольшое увеличение лимфатических узлов (обычно не более 15 мм по короткой оси).

Симптом «сотового легкого» (рис. 1) представляет собой отдельные кистозные воздушные пространства диаметром около 3–10 мм, обычно с неравномерно утолщенными стенками (1–3 мм), расположенные в несколько рядов субплеврально [18].

В недавних исследованиях было установлено, что «сотовое легкое» при патоморфологическом исследовании и симптом «сотового легкого», выявляемый при КТ, имеют разное прогностическое значение. Так, пациенты, у которых при КТ были обнаружены признаки «сотового легкого», имели худший прогноз и показатели выживаемости, чем те, у кого «сотовое легкое» было обнаружено только при патоморфологическом исследовании [19]. Кроме того, симптом «сотового легкого» неспецифичен и может наблюдаться и при других типах легочного фиброза.

В последнее время появились сведения о значительном количе-

стве ложноположительных диагнозов ОБИП, связанных с гипердиагностикой «сотового легкого» [20]. Его проявления могут быть спутаны с проявлениями парасептальной эмфиземы. Парасептальная эмфизема представляет собой тонкостенные кистовидные структуры, также расположенные субплеврально, но чаще в один ряд, и не должна приниматься за участки «сотового легкого» [21] (рис. 2). Сложность дифференциальной диагностики состоит в том, что зоны субплевральной парасептальной эмфиземы могут быть окружены зонами интерстициального фиброза, ассоциированного с курением, но являющегося совершенно другой нозологической единицей, нежели ИЛФ. Также парасептальная эмфизема трудно отличима от «сотового легкого» в зонах проявления гипостатического эффекта.

Характерным признаком при ОБИП является ретикулярная исчерченность, вызванная утолщением (фиброзом) в большей степени внутридолькового интерстиция, а также междольковой интерстициальной ткани. Утолщение внутридолькового интерстиция вызывает появление на компьютерных томограммах нерегулярной линейной сетчатости, исчерченности. Причем ретикулярная исчерченность в большинстве случаев сочетается с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами.

Существенные изменения произошли в интерпретации симптома «матового стекла». Ранее этот симптом рассматривался главным образом как следствие умеренно выраженных изменений альвеолярных перегородок, заполнения альвеол лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами. В течение многих лет считалось, что «матовое стекло» является показателем активности и обратимости патологического процесса [22, 23]. В настоящее время симптом «матового стекла», наблюдаемый в зонах, при-

Рис. 2. Фрагменты компьютерных томограмм органов грудной клетки:

а – пациент с обычной интерстициальной пневмонией, в задних субплевральных отделах правого легкого определяется симптом «сотового легкого» – множественные мелкие кистозные воздушные полости с неравномерно утолщенными стенками (стрелки); *б* – пациент с внутридольковой эмфиземой, в базальных субплевральных отделах правого легкого визуализируются множественные воздушные полости (участки внутридольковой эмфиземы) без видимых стенок (стрелки), утолщение внутридолькового интерстиция не выявлено

Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента с начальными проявлениями обычной интерстициальной пневмонии, аксиальная проекция и сагиттальная реконструкция. В задненижних отделах легких визуализируется симптом ретикулярной исчерченности, выраженный на периферии (черные стрелки). В зонах фиброзных изменений можно проследить тракционные бронхоэктазы (белые стрелки). Симптом «сотового легкого» не выявляется

лежащих к фиброзным изменениям, патоморфологически объясняется фиброзом междольковых перегородок, то есть соответствует микроскопическому «сотовому легкому» (эффект матовости визуализируется за счет усреднения денситометрических показателей), а не воспалитель-

ной внутриальвеолярной инфильтрации (рис. 3). В подтверждение этого следует отметить, что пациенты с ИЛФ практически не реагируют на лечение противовоспалительными препаратами. По результатам проведения КТ у пациентов с ИЛФ в динамике можно отметить, что

зоны «матового стекла», выявляемые во время начальных исследований, прослеживаются и в дальнейшем, несмотря на проводимую гормональную терапию. В большинстве случаев интерстициальные изменения прогрессируют, постепенно охватывая новые участки неизменной легочной паренхимы. При этом развиваются дополнительные зоны «матового стекла».

Если же симптом «матового стекла» возникает в легочной ткани независимо от ретикулярной исчерченности, не граничит с фиброзными изменениями, имеет диффузный или пятнистый характер, то в таком случае должна рассматриваться версия острого ухудшения (рис. 4), присоединившейся инфекции или аспирации [24]. М. Akira et al. (1997 г.) установили, что распространенные диффузные и мультифокальные изменения по типу «матового стекла» являются предвестниками худшей выживаемости у пациентов с внезапным обострением ИЛФ по сравнению с «матовым стеклом», выраженным только на периферии легочных полей [24].

Симптом консолидации не характерен для ОБИП. Ранее зоны субплевральной консолидации, часто клиновидной формы, при ОБИП были расценены в работах зарубежных и отечественных авторов как сопутствующие проявления организующей пневмонии [1, 25–27]. Патоморфологически образование этих участков консолидации вызвано разрастанием грануляционной ткани в просвете альвеол. Однако согласно последним рекомендациям [2], наличие зон сегментарной или субсегментарной консолидации, выявляемых на КТ, полностью исключает диагноз ОБИП. При этом не стоит забывать, что зоны консолидации являются характерным признаком при внезапном обострении ИЛФ [24, 28]. Остается неясным вопрос о том, как расценивать

Рис. 4. Ускоренное ухудшение идиопатического легочного фиброза:

а – компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с обычной интерстициальной пневмонией: преимущественно в задних субплевральных отделах обоих легких определяются выраженный симптом ретикулярной исчерченности, резко деформированные просветы бронхов (тракционные бронхоэктазы), умеренно выраженные зоны «матового стекла»; *б* – компьютерная томограмма органов грудной клетки того же пациента с обычной интерстициальной пневмонией в стадии ускоренного ухудшения спустя 5 мес: отмечаются появление дополнительных распространенных зон «матового стекла» (стрелки) на месте относительно сохранной ранее легочной ткани, увеличение тракционных бронхоэктазов, дальнейшее нарастание ретикулярных изменений

зоны консолидации на фоне типичных проявлений ОБИП: либо как проявления ускоренного ухудшения, либо как другое заболевание (не ИЛФ).

В 2011 г. в международных рекомендациях было выделено три варианта заключений, которые может давать рентгенолог на основании анализа компьютерных томограмм у пациентов с подозрением на ОБИП [2]: 1) КТ-картина соответствует ОБИП (ОБИП-паттерн); 2) КТ-картина может соответствовать ОБИП (возможный паттерн ОБИП); 3) КТ-картина противоречит ОБИП (несоответствие паттерну ОБИП).

Важным изменением современной концепции 2011 г. является установление таких КТ-признаков, при которых диагноз ОБИП не вызывает сомнений и не требует патоморфологического подтверждения и дальнейшего проведения открытой легочной биопсии. При этом условием для подобного уверенного компьютерно-томографического заключения должно быть наличие четырех обязательных признаков: «сотовое легкое», ретикулярная исчерченность, поражение базальных и субплевральных отделов и отсутствие других, не характерных для ОБИП симптомов (табл. 1, рис. 5). При вто-

ром и третьем вариантах заключения (возможно ОБИП и картина, исключающая ОБИП), согласно рекомендациям Международной междисциплинарной комиссии, а также Федеральным клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, по-прежнему требуется гистологическая верификация [12]. Внимательное изучение таблицы 1 показывает, что рентгенологический симптом «сотового легкого» считается ключевым и обязательным для уверенной постановки диагноза.

Различить начальные проявления «сотового легкого» и тракционные бронхоэктазы порой чрезвычайно затруднительно. Да и является ли это столь необходимой задачей? Каждый из этих симптомов сам по себе коррелирует с неблагоприятным прогнозом и служит плохим прогностическим признаком независимо от состояния остальных отделов легочной паренхимы. К сожалению, пациенты с тракционными бронхоэктазами и не установленными рентгенологически признаками «сотового легкого» попадают в группу «возможно ОБИП». Для пациентов из данной группы обязательна биопсия [2] и не рекомендовано лечение противофиброзными препаратами.

Компьютерно-томографические критерии для диагностики обычной интерстициальной пневмонии [2]

ОБИП (обязательно наличие всех четырех признаков)	Возможно ОБИП (обязательно наличие всех трех признаков)	Признаки, противоречащие диагнозу ОБИП (достаточно выявления любого из критериев)
Преимущественное распределение выявляемых изменений в субплевральных и базальных отделах легких. Ретикулярная исчерченность. «Сотовое легкое» с наличием тракционных бронхоэктазов или без них. Отсутствие симптомов, расцененных как противоречащие ОБИП и предполагающие альтернативный диагноз (см. столбец 3)	Преимущественное распределение выявляемых изменений в субплевральных и базальных отделах легких. Ретикулярная исчерченность. Отсутствие симптомов, расцененных как противоречащие ОБИП и предполагающие альтернативный диагноз (см. столбец 3)	Преимущественное распределение выявляемых изменений в верхних и средних отделах легких. Преимущественное перибронховаскулярное распределение выявляемых изменений. Распространенное «матовое стекло» (симптом выражен больше, чем ретикулярная исчерченность). Распространенные мелкие очаги (двусторонние, преимущественно в верхних долях). Отдельные кисты (множественные, двусторонние, в отдалении от зон «сотового легкого») Диффузное мозаичное повышение воздушности – участки воздушной ловушки (двусторонние, в трех или более долях). Консолидация, занимающая один или несколько сегментов легочной ткани

J.F. Gruden в своем исследовании предлагает внести изменения и дополнения в критерии диагностики ОБИП [29]. Он утверждает, что распространенность и выраженность такого КТ-симптома, как тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, для диагностики ОБИП не уступает в информативности выявлению «сотового легкого». Автор предлагает изменить формулировку «сотовое легкое с наличием или без тракционных бронхоэктазов» на «сотовое легкое *или* тракционные бронхоэктазы».

Действительно, известно, что у пациентов с ОБИП и «сотовое легкое», и тракционные бронхоэктазы являются показателями происходящих фиброзных процессов в легочной паренхиме, располагаются в периферических, чаще субплевральных, отделах с характерной локализацией в нижних долях (рис. 6). Противоречие заключается в том, что нашей целью остается выявление ИЛФ (паттерна ОБИП) на ранней стадии, когда лечение наиболее эффективно. В то время как КТ-признаком, подтверждающим диагноз ОБИП, является обязательное выявление симптома «сотового легкого», то есть свидетельство далеко зашедшего фиброзного процесса, так называемого фиброза в последней стадии [30].

Рис. 5. Компьютерные томограммы пациента с типичными проявлениями ОБИП, не требующими дальнейшей морфологической верификации. Симптом «сотового легкого» (черные стрелки) в базальных субплевральных отделах, ретикулярные изменения также выражены на периферии легочных полей. Отдельные участки «матового стекла» (белые стрелки), а также участки сохранной легочной паренхимы (двойные стрелки) в передних и центральных отделах свидетельствуют о временной разнородности выявляемых изменений (симптом временной гетерогенности)

Рис. 6. Компьютерные томограммы пациента с ОБИП в отсутствие симптома «сотового легкого», аксиальная проекция и сагиттальная реконструкция. В нижней доле правого легкого выявляются выраженные фиброзные изменения в виде распространенного симптома ретикулярной исчерченности, тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов (белые стрелки), участков «матового стекла», преимущественно на фоне ретикулярных изменений. Данная симптоматика в наибольшей степени представлена в базальных и субплевральных отделах легких. Изменения разнородны по времени. Отмечается вовлечение в фиброзный процесс и верхних долей (черная стрелка)

**Модифицированные компьютерно-томографические критерии
для диагностики обычной интерстициальной пневмонии [29]**

Определенно ОБИП (обязательны все четыре критерия: 1+2+3+4)	Вероятный паттерн ОБИП (обязательны все три критерия: 1+2+4)	Возможный паттерн ОБИП (критерии в комбинациях: 3+1+2, 3+2+4, 3+1+4)	Маловероятный паттерн ОБИП (достаточно выявления любого из критериев)
<p>1. Преимущественное распределение выявляемых изменений в субплевральных и базальных отделах легких, но с обязательным вовлечением в процесс верхних(ей) долей(ли).</p> <p>2. Ретикулярная исчерченность с нарушением структуры вторичной доли и несегментарным распространением.</p> <p>3. «Сотовое легкое» или тракционные бронхоэктазы.</p> <p>4. Разнородные по времени (гетерогенные) проявления как на одном изображении, так и в исследовании в целом</p>	<p>1. Преимущественное распределение выявляемых изменений в субплевральных и базальных отделах легких, но с обязательным вовлечением в процесс верхних(ей) долей(ли).</p> <p>2. Ретикулярная исчерченность с нарушением структуры вторичной доли и несегментарным распространением.</p> <p>4. Разнородные по времени (гетерогенные) проявления как на одном изображении, так и в исследовании в целом</p>	<p>3. «Сотовое легкое» или тракционные бронхоэктазы + <i>наличие любых двух из нижеперечисленных критериев:</i></p> <p>1. Преимущественное распределение выявляемых изменений в субплевральных и базальных отделах легких, но с обязательным вовлечением в процесс верхних(ей) долей(ли).</p> <p>2. Ретикулярная исчерченность с нарушением структуры вторичной доли и несегментарным распространением.</p> <p>4. Разнородные по времени (гетерогенные) проявления как на одном изображении, так и в исследовании в целом</p>	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие любых двух симптомов из столбца 1. Другие симптомы, предполагающие альтернативный диагноз: <ul style="list-style-type: none"> преимущественное распределение выявляемых изменений в верхних и средних отделах легких; преимущественное перибронховаскулярное распределение выявляемых изменений; распространенное «матовое стекло» (симптом выражен больше, чем ретикулярная исчерченность); распространенные мелкие очаги (двусторонние, преимущественно в верхних долях); отдельные кисты (множественные, двусторонние, в отдалении от зон «сотового легкого»); диффузное мозаичное повышение воздушности – участки воздушной ловушки (двусторонние, в трех или более долях); консолидация, занимающая один или несколько сегментов легочной ткани

Известно, что во многих случаях проведение открытой легочной биопсии невозможно из-за возраста больного, а также различных сопутствующих заболеваний [6]. Кроме того, есть вероятность ускоренного ухудшения ИЛФ после биопсии. Интересное исследование провели C.D. Fell et al. (2009 г.): авторы попытались проанализировать, есть ли такие клинические и рентгенологические признаки, которые характерны именно для идиопатического легочного фиброза и позволили бы избежать проведения открытой легочной биопсии [31]. При этом в исследование не включались пациенты с симптомом «сотового легкого» на томограммах, то есть фиброзный индекс которых был в диапазоне от 0,2 до 1. Авторы выявили, что увеличение возраста пациентов и относительно высокий интерстициальный индекс (0,8–1,0) в совокупности были существенными факторами-предвестниками наличия ИЛФ. Например, у паци-

ентов 55 лет и старше при наличии выраженных ретикулярных изменений (фиброзный индекс 0,8–1,0) положительный предсказательный индекс PPV был равен 100%, что в дальнейшем подтверждено при биопсии [31].

Вообще, в работах многих отечественных и зарубежных исследователей подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода, включающего совместное обсуждение пульмонологом, рентгенологом и патоморфологом каждого случая, когда имеют место нетипичные клинико-рентгеноморфологические проявления заболевания. Клинические данные у пациента с интерстициальным заболеванием легких чрезвычайно важны при определении прогноза, поскольку идиопатический процесс обычно имеет худший прогноз, чем патологический процесс, развивающийся на фоне заболевания соединительной ткани [24, 32, 33].

Отдельное внимание необходимо уделить такому КТ-симп-

тому, как разнородность изменений по времени. В некоторых отечественных и зарубежных исследованиях была показана его важность для диагностики ОБИП [20, 34–36] (см. рис. 5). Данные изменения расцениваются как микроскопические очаги повреждения и восстановления легочной паренхимы. Однако в настоящий момент столь важный, на наш взгляд, симптом временной гетерогенности исключен из типичных для ОБИП проявлений при компьютерной томографии (см. табл. 1), однако при этом остался обязательным для гистологической верификации [2].

С учетом многочисленных морфорентгенологических сопоставлений в недавних исследованиях было показано, что для уверенной постановки диагноза ОБИП патологический процесс (ретикулярные изменения) должен наблюдаться в той или иной степени в верхних долях легких, чаще в передних сегментах верхней доли [37]. Кроме того, рети-

кулярные изменения при ОБИП нарушают структуру вторичной долики и имеют несегментарное распространение. Модифицированные КТ-критерии диагностики ОБИП, предложенные J.F. Gruden [29], представлены в таблице 2 (см. рис. 6).

Вопросы дифференциальной диагностики ИЛФ

Наличие мелких очагов, зон «воздушной ловушки», воздушных кист (не формирующих симптом «сотового легкого»), распространенных зон «матового стекла», участков консолидации, а также преимущественно перибронховаскулярная локализация выявленных изменений противоречат диагнозу ОБИП [2, 12]. Выявление на томограммах хотя бы одного из данных признаков предполагает рассмотрение альтернативного диагноза: другие виды ИИП, хронический гиперсенситивный пневмонит, саркоидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, лимфангиолейомиоматоз и т. д.

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП) является нозологией, которую наиболее часто приходится дифференцировать от ИЛФ. НсИП менее распространена, чем ОБИП, но является одной из часто встречающихся форм ИИП. При НсИП могут определяться различные соотношения фиброзного и воспалительного компонента. На основании этого в 2008 г. W.D. Travis et al. предложили выделять клеточный и фиброзный варианты НсИП [38]. Клеточный вариант характеризуется хроническим интерстициальным воспалением с невыраженными проявлениями фиброза. В то время как для фиброзного НсИП типично утолщение внутридолевой и междолевой интерстициальной ткани при достаточно сохранной архитектонике легочной паренхимы.

При наличии у пациента фиброзного варианта НсИП КТ-при-

знаки будут максимально приближены к компьютерно-томографической семиотике ОБИП (ИЛФ) с умеренно выраженными проявлениями фиброзных изменений (без или с минимально выраженным симптомом «сотового легкого») (рис. 7). Многими исследователями [20, 26, 34, 36, 39] были сопоставлены КТ-признаки ОБИП с минимальными проявлениями «сотового легкого» и фиброзного варианта НсИП. В последнем случае было отмечено преобладание зон «матового стекла» над ретикулярными изменениями, то есть имелся высокий показатель альвеолярного индекса. Выявление зон организующей пневмонии (субплевральной консолидации) также свидетельствовало в пользу НсИП.

В работе C.I. Silva et al. был отмечен еще один признак, который может быть полезен в дифференциальной диагностике упомянутых выше заболеваний [39]. У пациентов с НсИП имели место недостаточные (скудные) патологические проявления в субплевральных отделах легких, тогда как субплевральная локализация выявляемых изменений была преобладающим симптомом у пациентов с ОБИП. Симптом разнородности изменений по времени в совокупности с другими признаками также может оказаться решающим в дифференциальной диагностике НсИП и ОБИП. В отличие от ОБИП для НсИП характерна временная гомогенность выявляемых изменений (см. рис. 7). То есть симптомы, определяемые на компьютерных томограммах, должны иметь относительно одинаковую давность возникновения. К сожалению, есть пациенты, у которых КТ-признаки предполагают наличие НсИП, а при открытой легочной биопсии обнаружен паттерн ОБИП. Поэтому дальнейшие исследования этого вопроса по-прежнему актуальны и требуют тщательной проработки.

Рис. 7. Компьютерная томограмма пациента с неспецифической интерстициальной пневмонией (фиброзный вариант). В базальных отделах обоих легких визуализируются распространенные ретикулярные изменения, выраженный симптом «матового стекла», тракционные бронхоэктазы (белые стрелки), выраженные меньше, чем на изображениях с ОБИП, относительная сохранность субплевральных отделов легочных полей (черные стрелки), а также однородность (по времени появления) имеющихся изменений

Также ОБИП необходимо дифференцировать с хроническим гиперсенситивным пневмонитом (ГП). При этом проводить дифференциальную диагностику между ИЛФ и ГП принципиально важно, поскольку иммуносупрессивная терапия, входящая в состав комплексного лечения ГП, при ИЛФ неэффективна, а иногда даже опасна.

Гиперсенситивный пневмонит, также называемый экзогенным аллергическим альвеолитом, представляет собой иммунологически индуцированное воспаление паренхимы легкого в ответ на воздействие при вдыхании большого количества антигенов, прежде всего органического происхождения, к которым пациенты гиперчувствительны и ранее были сенсибилизированы. Дифференцировать поздние стадии хронического ГП от ИЛФ чрезвычайно трудно. При КТ типичными признаками хронического ГП являются зоны гетерогенных легочных изменений, преимущественно верхне- и среднедолевая локализация выявленных изменений, зоны «матового стекла» (рис. 8), а также

нетипичные для интерстициальных пневмоний центрлобулярные узелки и зоны «воздушной ловушки» в пределах вторичных долек (наилучшим образом определяемые при исследовании на выдохе) [39].

Выше уже упоминалось о сложностях дифференциальной диагностики ОБИП с парасептальной эмфиземой, окруженной зонами сопутствующего фиброза (не ИЛФ). Однако в настоящее время выделено патологическое состояние, которое представляет собой комбинацию двух нозологических единиц – идиопатического легочного фиброза (паттерн ОБИП) и эмфиземы (рис. 9). Интересно, что данная комбинация не является редкостью и наблюдается в 25–30% всех случаев ИЛФ [40, 41].

С клинической точки зрения важно оценить наличие и распространенность эмфиземы. Формированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) используется в качестве индикатора во всех недавних клинических исследованиях. Низкие исходные значения, а также 6- и 12-месячные показатели снижения ФЖЕЛ коррелируют с показателями смертности. Снижение ФЖЕЛ на 10% и более является достоверным прогностическим фактором смертельного исхода при ИЛФ.

Однако прогностическая ценность ФЖЕЛ у пациентов с сопутствующей эмфиземой (особенно если она охватывает более 10% легочной паренхимы) значительно снижается. В случаях комбинированного поражения ухудшение результатов функциональных исследований обусловлено наличием сопутствующей эмфиземы, а не прогрессированием легочного фиброза. Таким образом, КТ в этих случаях является важным дополняющим функциональные тесты прогностическим инструментом [29].

Очевидно, что понимание КТ-семиотики таких комбинированных изменений является чрезвычайно важной задачей. Необ-

Рис. 8. Компьютерные томограммы пациента с гиперсенситивным пневмонитом (экзогенным аллергическим альвеолитом), аксиальная проекция и фронтальная реконструкция. Прозрачность легочной паренхимы снижена за счет распространенных зон «матового стекла». Можно отметить умеренно выраженные ретикулярные изменения, малоинтенсивные центрлобулярные очажки, участок «воздушной ловушки» в парамедиастинальных отделах средней доли правого легкого (стрелки)

Рис. 9. Компьютерные томограммы пациента с комбинированным поражением – легочный фиброз в сочетании с эмфиземой, аксиальная проекция и сагиттальная реконструкция. Преимущественно в нижней доле левого легкого определяются множественные эмфизематозные буллезные полости, между которыми можно проследить участки легочной паренхимы. В правом легком на фоне эмфизематозных полостей отмечаются распространенные тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы (белые стрелки), ретикулярные изменения, в задних субплевральных отделах – невыраженные признаки «сотового легкого» (черные стрелки)

ходима разработка критериев количественного определения эмфиземы на фоне ИЛФ, что поможет лечащим врачам правильно оценивать прогноз и эффективность лечения.

Выводы

1. Повышенный интерес к диагностике и лечению ИЛФ, а также интерстициальных пневмоний в целом привел к пересмотру классификации ИИП в 2012 г. Изменились и взгляды на патогенез ИЛФ. Распростра-

нение получила новая эпителиально-фибробластическая концепция развития ИЛФ, доказывающая, что воспалительный компонент не выражен и не является пусковым фактором патологического процесса. Таким образом, зоны «матового стекла» при КТ не соответствуют зонам воспалительной инфильтрации и не являются показателем активности и обратимости патологического процесса.

2. Все существовавшие до 2010 г. методы лечения ИЛФ

признаны неэффективными. Получил развитие новый терапевтический подход к лечению пациентов с ИЛФ. В клиническую практику внедряются новые противофиброзные препараты (nintedanib и pirfenidone). Однако вопросы применения данных препаратов в фазе ускоренного ухудшения ИЛФ, а также при фиброзном варианте НсИП и интерстициальных пневмониях на фоне системных заболеваний соединительной ткани так и остаются открытыми.

3. На международном совещании представителей торакальных обществ (2011 г.) предложены новые критерии патоморфологической и рентгенологической (КТ) диагностики ИЛФ. Выявления на КТ «сотового легкого», ретикулярной исчерченности, поражения базальных и субплевральных отделов в отсутствие других не характерных для ОБИП симптомов достаточно для постановки уверенного диагноза ОБИП. Дальнейшая морфологическая верификация не требуется. Однако, по мнению некоторых авторов, уверенная постановка диагноза возможна и в отсутствие «сотового легкого», но при наличии на КТ тракционных бронхоэктазов и симптома временной гетерогенности, который был исключен из современных рентгенологических критериев.

4. Ускоренное ухудшение может возникнуть на любом этапе и при любом течении ИЛФ. Данное состояние связано с резким увеличением смертности. КТ-признаками острого ухудшения могут быть зоны «матового стекла» вдали от ранее выявленных изменений, а также зоны консолидации (как проявление организующей пневмонии). Остается открытым вопрос о выявлении зон консолидации у пациентов с ИЛФ без признаков острого ухудшения: это предвестники обострения или же другое интерстициальное заболевание легких (не ИЛФ)?

5. Наличие мелких очагов, зон «воздушной ловушки», воздуш-

ных кист (не формирующих симптом сотового легкого), распространенных зон «матового стекла», участков консолидации, а также преимущественно перибронховаскулярная локализация выявленных изменений противоречат диагнозу обычной интерстициальной пневмонии. Однако КТ-признаки фиброзного варианта НсИП зачастую сложно дифференцировать от ИЛФ с умеренно выраженными фиброзными проявлениями. Полезными в данном случае могут оказаться недостаточные (скудные) патологические проявления в субплевральных отделах легких и симптом разнородности изменений по времени. При выраженных фиброзных изменениях ИЛФ прежде всего приходится дифференцировать с хроническим гиперсенситивным пневмонитом. КТ-признаками хронического ГП являются зоны гетерогенных легочных изменений преимущественно в верхних и средних отделах легких, а также нетипичные для ИЛФ центрлобулярные узелки и зоны «воздушной ловушки» в пределах вторичных долек.

6. Комбинированное поражение в виде сочетания эмфиземы легких и ИЛФ наблюдается в 25–30% всех случаев ИЛФ. Поскольку сопутствующая эмфизема значительно ухудшает результат функциональных исследований, измерение ФЖЕЛ у таких пациентов не является показательным. Компьютерная томография в этих случаях оказывается более чувствительным инструментом, чем функциональные тесты. Необходима разработка критериев количественного определения эмфиземы на фоне ИЛФ, что помогло бы врачам правильно оценивать прогноз и эффективность лечения у таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература [References]

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrcm.165.2.ats01
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL
3. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу (часть II). *Клиническая практика.* 2016; 4: 58–64. [Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. From idiopathic fibrosing alveolitis to idiopathic pulmonary fibrosis (part II). *Klinicheskaya Praktika (Clinical Practice).* 2016; 4: 58–64 (in Russ.).]
4. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–51. DOI: 10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015
5. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S., Utz J.P. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (8): 1130–42. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.03.016
6. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброз легких: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (12): 103–8. DOI: 10.17116/terarkh20168812103-108 [Shmelev E.I. Idiopathic pulmonary fibrosis: the current state of the problem. *Terapevticheskiy Arkhiv (Therapeutic Archive).* 2016; 88 (12): 103–8 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168812103-108]
7. Ley B., Collard H.R., King T.E. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 431–40. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI
8. Oda K., Ishimoto H., Yamada S., Kushima H., Ishii H., Imanaga T. et al. Autopsy analysis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2014; 15: 109–17. DOI: 10.1186/s12931-014-0109-y
9. Hyzy R., Huang S., Myers J., Flaherty K., Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 132: 1652–8. DOI: 10.1378/chest.07-0299
10. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J., Jenkins G., Kondoh Y., Lederer D.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 265–75. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI
11. Juarez M.M., Chan A.L., Norris A.G., Morrissey B.M., Albertson T.E. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – a review of current and novel pharmacotherapies. *J. Thorac. Dis.* 2015;

- 7 (3): 499–519. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.17
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines. *Pul'monologiya (Russian Pulmonology)*. 2016; 26 (4): 399–419 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419]
13. Richeldi L., Davies H., Ferrara G., Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD002880. DOI: 10.1002/14651858.CD002880
14. Raghu G., Behr J., Brown K., Egan J.J., Kawut S.M., Flaherty K.R. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158: 641–9. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003
15. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glasspole I., Glassberg M.K. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2083–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582
16. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y., Ogura T., Azuma A., Suga M. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 821–9. DOI: 10.1183/09031936.00005209
17. Udwadia Z.F., Mullerpattan J.B., Balakrishnan C., Richeldi L. Improved pulmonary function following pirfenidone treatment in a patient with progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Lung India*. 2015; 32: 50–2. DOI: 10.4103/0970-2113.148451
18. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Muller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712
19. Chung J.H., Lynch D.A. The value of a multidisciplinary approach to the diagnosis of usual interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: radiology, pathology, and clinical correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (3): 463–71. DOI: 10.2214/AJR.15.15627
20. Akira M., Inoue Y., Kitaichi M., Yamamoto S., Arai T., Toyokawa K. et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009; 251: 271–9. DOI: 10.1148/radiol.2511080917
21. Arakawa H., Honmaz K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR*. 2011; 196: 773–82. DOI: 10.2214/AJR.10.4873
22. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B., Cullinan P., Black C.M., du Bois R.M. et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1076–82. DOI: 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.1076
23. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J., Copin M.C., Gosselin B., Duhamel A. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993; 189: 693–8. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234692
24. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 372–8. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC
25. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Юматова Е.А. Лучевая диагностика организующей пневмонии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2010; 4 (10): 4. [Yudin A.L., Afanas'eva N.I., Abovich Yu.A., Yumatova E.A. Radiation diagnostics of organizing pneumonia. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii (Vestnik of the Russian Sciences Center of Roentgenology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation)*. 2010; 4 (10): 4 (in Russ.).]
26. Johkoh T., Müller N., Cartier Y., Kavanagh P.V., Hartman T.E., Akira M. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999; 211 (2): 555–60. DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma01555
27. Cordier J. Organising pneumonia. *Thorax*. 2000; 55: 318–28. DOI: 10.1183/09031936.06.00013505
28. Sokai A., Tanizawa K., Handa T., Kubo T., Hashimoto S., Ikezoe K. et al. Asymmetry in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *E.R.J. Open Research*. 2017; 3 (2): 00036–02016. DOI: 10.1183/23120541.00036-2016
29. Gruden J.F. CT in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: diagnosis and beyond. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (3): 495–507. DOI: 10.2214/AJR.15.15674
30. Cottin V., Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23: 106–10. DOI: 10.1183/09059180.00008613
31. Fell C.D., Martinez F.J., Liu L.X., Murray S., Han M.K., Kazerooni E.A. et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 832–7. DOI: 10.1164/rccm.200906-0959OC
32. Петров Д.В., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Гаус О.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог. *Практическая пульмонология*. 2016; 3: 55–60. [Petrov D.V., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Gaus O.V. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: multidisciplinary discussion of pulmonologist, roentgenologist, and pathologist. *Prakticheskaya Pul'monologiya (Practical Pulmonology)*. 2016; 3: 55–60 (in Russ.).]
33. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Об интерстициальных пневмониях: ответы на вопросы профессора М.М. Ильковича и рассуждения на актуальную тему. *Пульмонология*. 2014; 5: 111–3. [Chernyaev A.L., Samsonova M.V. About interstitial pneumonias: answers to Prof. M.M. Il'kovich's questions and discussion. *Pul'monologiya (Russian Pulmonology)*. 2014; 5: 111–3 (in Russ.).]
34. Elliot T.L., Lynch D.A., Newell J.D. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J. Comp. Assist. Tom.* 2005; 29: 339–45. DOI: 10.1097/01.rct.0000162153.55253.d3
35. Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O., Tazelaar H.D., Colby T.V. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000–2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR*. 2013; 200: W458–W467. DOI: 10.2214/AJR.12.9437
36. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Георгиади С.Г. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. *Медицинская визуализация*. 2002; 4: 40–8. [Yudin A.L., Afanas'eva N.I., Abovich Yu.A., Georgiadi S.G. High resolution CT in the diagnosis of interstitial pneumonias. *Meditsinskaya Vizualizatsiya (Medical Visualization)*. 2002; 4: 40–8 (in Russ.).]
37. Тюрин И.Е. Рентгенологическое исследование больных идиопатическим легочным фиброзом: Методические рекомендации для врачей-рентгенологов, пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики. М.: РМАПО, РАР, ОТП; 2016. [Tyurin I.E. Radiology of idiopathic pulmonary fibrosis: Guidance manual, for roentgenologist, pulmonologist, therapist. Moscow; 2016 (in Russ.).]
38. Travis W.D., Hunninghake G.K., Talmadge E.L., David A.C., Thomas V.G., Jeffrey R.B. et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2008; 177 (12): 1338–47. DOI: 10.1164/rccm.200611-1685OC
39. Silva C.I., Mueller N.L., Lynch D.A., Curran-Everett D., Brown K.K., Lee K.S. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008; 246: 288–97. DOI: 10.1148/radiol.2453061881
40. Ryerson C.J., Hartman T., Elicker B.M., Ley B., Lee J.S., Abbritti M. et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144: 234–40. DOI: 10.1378/chest.12-2403
41. Schmidt S.L., Nambiar A.M., Tayob N., Han M.K., Nambiar A., Gross B.H. et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 176–83. DOI: 10.1183/09031936.00114010