

М.М.Илькович, Л.Н.Новикова, М.Г.Королева

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ: ПРОТИВОРЕЧИЯ В СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) представляет заболевание легких неясной природы, характеризующееся нарастающей дыхательной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу.

Это заболевание в последние десятилетия привлекает все большее внимание не только клиницистов, но и врачей других медицинских специальностей: морфологов, специалистов по лучевой, функциональной диагностике, иммунологов, биохимиков, генетиков.

Интерес, проявляемый к этой проблеме учеными во всем мире, позволил в последние годы достичь значительных успехов в накоплении фактического научного материала благодаря широкому использованию самых современных методов исследования: высокоразрешающая компьютерная томография, морфогистохимические исследования, а в последние годы и методов молекулярной диагностики. Однако складывается впечатление, что этот богатый фактический материал пока не получил достойной оценки, глубокого системного анализа. Несмотря на многочисленные публикации последних лет, соответствующие "соглашения" (консенсусы), разработанные группами специалистов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, проблема остается открытой для обсуждения, так как противоречий в представлениях об этом заболевании меньше не становится.

Для того чтобы дать более рельефную характеристику существующим противоречиям, представляется целесообразным вспомнить основные вехи в изучении этой проблемы в историческом аспекте. *L.Hamman* и *A.Rich* [3,4] описали "острый диффузный интерстициальный фиброз легких" у 4 пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к летальному исходу в течение 4–6 мес. К настоящему времени эпонимический термин синдром Хаммена–Рича применяется лишь как синоним острого течения ИФА. В 1964 г. *J.Scadding* и *J.Gough* [8] был

предложен термин "фиброзирующий альвеолит". По нашему мнению, термин "фиброзирующий альвеолит" адекватно отражает суть того патологического процесса, который имеет место в легочной ткани. Термин "альвеолит" характеризует, во-первых, место поражения (не только стенка альвеолы, но и сама альвеола), во-вторых, это в широком понимании воспаление (естественно, не бактериальное), в котором участвуют соответствующие клетки-эффекторы и которое приводит к широкому спектру клеточной и тканевой дезорганизации. Определение "фиброзирующий" как нельзя лучше подчеркивает динамику этого заболевания и его исход. Понятие "идиопатический" вычленяет этот патологический процесс из целой группы фиброзирующих альвеолитов известной природы и вызванных, как правило, экзогенными аллергическими, аллерготоксическими или токсическими агентами.

Применение термина "идиопатический легочный фиброз", широко используемого в американской литературе, вряд ли можно считать удачным. Дословно этот термин говорит, что в легочной ткани имеется фиброз, развившийся по неизвестной причине. В то же время понятие "фиброз" — это не нозологическая форма, так же как не является нозологической формой понятие "рубец" (посттравматический или постоперационный).

В 1965 г. *A.Liebow* и соавт. [6] описали десквамативную интерстициальную пневмонию, а в 1968 г. *A.Liebow* и *D.Smith* [7] выделили 5 морфологических вариантов так называемой интерстициальной пневмонии:

- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония;
- облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией.

В "Статистической классификации болезней травм и причин смерти" (Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра, 1992 г.) понятием "пневмония" обозначаются патологические

процессы в легких инфекционного происхождения, т.е. вызванные бактериями или (и) вирусами. В разделе "Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань" (J-80 — J-84), перечислены заболевания, природа которых, как правило, неизвестна. Исключены заболевания, вызываемые бактериями, вирусами, в том числе вирусом иммунодефицита (ВИЧ), простейшими, паразитами, грибами, системные поражения соединительной ткани, а также поражения легких, вызванные известными внешними агентами, включая лекарственные препараты, бытовые или профессиональные химиотоксические вещества. Отсутствие в этом разделе термина "пневмония" представляется вполне логичным и оправданным.

Еще в 1967 г. *J.Scadding* и *K.Hinson* [9] считали, что десквамативная интерстициальная пневмония является не отдельной нозологической формой, а десквамативным вариантом фиброзирующего альвеолита. Все остальные формы интерстициальной пневмонии (представленные в классификации *A.Liebow*), при которых клеточная инфильтрация и десквамация в просвет альвеол не является преобладающим симптомом, было предложено называть муральным вариантом фиброзирующего альвеолита.

Тем не менее термин "интерстициальная пневмония" из классификации *A.Liebow* [7] переключивается во все последующие классификации, которые в той или иной мере уточняют, видоизменяют классификацию *A.Liebow*.

Мы предлагаем некоторые комментарии к самой классификации интерстициальных пневмоний *A.Liebow*. Гигантоклеточная интерстициальная пневмония в классификации *A.Liebow* была зарегистрирована лишь в единичных случаях и, как оказалось впоследствии, эти больные имели контакт с тяжелыми металлами (гиперчувствительность к кобальту). Это послужило основанием для исключения в последующем гигантоклеточной интерстициальной пневмонии из группы идиопатических интерстициальных пневмоний.

Определенные сомнения вызывает целесообразность включения в эту группу "облитерирующего бронхолита с интерстициальной пневмонией". Как показывает опыт многолетнего наблюдения в НИИ пульмонологии (Санкт-Петербург) около 500 больных ИФА (всего больных с интерстициальными заболеваниями легких более 2000), если в клинической картине доминируют признаки облитерирующего бронхолита, это, как правило, заболевание, вызванное экзогенными факторами (вдыхание агрессивных токсических газов, паров, дымов; у детей, как правило, вирусная инфекция). Соответственно такая патология легких не может относиться к "идиопатической". В то же время нам приходилось констатировать наличие признаков облитерирующего бронхолита в случаях далекозашедшего ИФА вследствие резкого нарушения архитектоники легких и формирования так называемого сотового легкого. Но вряд ли естественное течение болезни может служить основанием

для выделения отдельной ее формы. В какой-то мере можно было бы согласиться с другой формулировкой: интерстициальная пневмония с облитерирующим бронхолитом. И последнее возражение: если это облитерирующий бронхолит, то почему он входит в классификацию интерстициальной пневмонии? Только потому, что он с ней "ассоциирован"?

Еще меньше оснований для включения в эту классификацию термина "облитерирующий бронхолит с организирующей пневмонией", так как "организирующая пневмония" может развиваться вследствие бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, как реакция на лекарственные препараты, токсические вещества, при "коллагеновых сосудистых заболеваниях", экзогенных аллергических альвеолитах, хронической эозинофильной пневмонии, при бактериальных пневмониях на фоне хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктазов, муковисцидоза, аспирации и др. [2]. Вполне логично предположить, что если развилась "организирующая пневмония" вследствие перечисленных выше известных причин, то и "ассоциированный" с ней "облитерирующий бронхолит" развился в результате тех же причин.

В настоящее время вряд ли можно считать объективно обоснованным выделение и "лимфоцитарной интерстициальной пневмонии". Есть все основания полагать, что преобладание в исследуемом материале (лаважная жидкость, легочная ткань) лимфоцитов, плазматических клеток, серозной жидкости скорее говорит об активности (остроте) процесса, нежели о том, что мы имеем дело с какой-то особой формой ИФА. Доказано, что по мере прогрессирования фиброзирующего процесса в легких клеточный пейзаж, как в лаважной жидкости, так и в легочной ткани, меняется в сторону преобладания нейтрофилов.

Термин "десквамативная интерстициальная пневмония", строго говоря, не вполне отражает суть патологического процесса. Как теперь известно, при десквамативной интерстициальной пневмонии альвеолы заполнены преимущественно альвеолярными макрофагами и в меньшей степени десквамированными альвеолярными клетками. Тем не менее этот термин получил широкое распространение и менять его на "альвеолярно-макрофагальный пневмонит", как это предлагают некоторые авторы, вряд ли целесообразно.

В последующие годы, как уже упоминалось, классификация *A.Liebow* была модифицирована. В частности, *A.Katzenstein* и *J.Myers* [5] провели клинкоморфологические сопоставления и предложили выделять 4 варианта "идиопатического легочного фиброза":

- острая интерстициальная пневмония;
- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- неспецифическая интерстициальная пневмония.

Эта классификация привлекает своим более упрощенным видом, однако, кроме уже прозвучавших замечаний в отношении "идиопатического легочного фиброза", в ней нарушен классификационный прин-

цип: "острая интерстициальная пневмония" — это клиническое понятие, характеризующее течение болезни, а остальные 3 формы отражают морфологические особенности.

Под патронажем Европейского респираторного общества и Американского торакального общества ведущими учеными было разработано Международное соглашение по ИФА [1]. Авторы этого соглашения пришли к заключению, что "обычная интерстициальная пневмония" представляет собой гистопатологический паттерн, который следует отождествлять с "интерстициальным легочным фиброзом" (в принятой у нас терминологии с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом). Паттерны таких форм, как десквамативная интерстициальная пневмония, респираторная бронхиолитассоциированная интерстициальная болезнь легких, облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией, а также неспецифическая, лимфоцитарная и острая интерстициальная пневмония, должны обсуждаться как отдельные нозологические формы и должны быть исключены из группы пациентов с ИФА.

Вряд ли можно полностью согласиться со столь радикальным изменением в представлениях об ИФА (идиопатический легочный фиброз — в американской литературе, криптогенный фиброзирующий альвеолит — в британской).

Анализ наших 314 наблюдений пациентов с ИФА (в большинстве случаев диагноз подтвержден гистологически) дает нам основания высказать свою точку зрения, отнюдь не претендуя на истину в последней инстанции. Полагаем, что предположительность наших умозаключений об этом загадочном заболевании послужит стимулом для дальнейшего конструктивного обсуждения.

Итак, на основании данных литературы и собственного опыта идиопатический фиброзирующий альвеолит можно представить как своеобразный патологический процесс в легких, развивающийся в ответ на неизвестный причинный агент, который вызывает стереотипную реакцию в легочной ткани: в различной степени выраженные у разных больных интерстициальный и внутриальвеолярный отек, скопление эффекторных клеток, что приводит к дезорганизации структурной основы альвеол (альвеолоциты I, II и III типов, эндотелий капилляров, интерстициальные клетки). Изменение количественного и качественного состава сурфактанта ведет к коллабированию альвеол. В настоящее время доказано, что многие клетки, участвующие в процессе фиброзирования (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, моноциты, а также фибробласты), обладают свойством секретировать коллаген. Сравнительно короткий период жизни нейтрофилов, число которых резко увеличивается в легочной ткани больных ИФА, ведет при их гибели к гиперсинтезу протеолитических ферментов и, в первую очередь, коллагеназы, разрушающей коллаген, что приводит к усиленному ресинтезу патологического коллагена. По-видимому, избыточный синтез

фибробластами коллагена (и другими клетками, в норме не продуцирующими коллаген) стимулируется гипоксией, возникающей вследствие отека межклеточного вещества. Вырабатываемые лимфоцитами лимфокины в свою очередь способствуют пролиферации фибробластов, активируют секрецию коллагена альвеолярными макрофагами.

Таким образом, дезорганизация клеток, составляющих паренхиматозную основу альвеол, приводит, как уже упоминалось, к снижению выработки и изменению качественного состава сурфактанта, продуцируемого в норме альвеолярными клетками II типа, нарушению функции аэрогематического барьера, образуемого альвеолярными клетками I типа. Поражение эндотелиальных клеток приводит к нарушению их многогранных функций: защитной, трофической, метаболической, поддержания динамического равновесия системы брадикинин—ангиотензин и др. В последние годы доказана роль свободных радикалов кислорода в развитии фиброзирующего процесса в легких.

Эта упрощенная схема развития фиброзирующего патологического процесса в паренхиме легких представляет собой тот гипотетический путь, по которому болезнь развивается от интерстициального и альвеолярного отека через стадию альвеолита к интерстициальному фиброзу и формированию так называемого "сотового" легкого.

В зависимости от остроты патологического процесса и его стадии в клеточном пейзаже паренхимы легких могут преобладать альвеолярные макрофаги, десквамированные альвеолоциты, лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, интерстициальные клетки и др. Наконец, большинство авторов согласны с тем, что поражение легких при ИФА является мозаичным, а не диффузным. Поэтому вряд ли можно считать обоснованным выделение (даже на основе изучения материала открытой биопсии), например лимфоцитарной формы ИФА, так как за пределами исследуемого участка вполне возможно преобладают нейтрофилы, участки интерстициального фиброза и даже облитерирующего бронхиолита.

Таким образом, представляется, что ИФА следует рассматривать как единую нозологическую форму, клинические проявления которой и течение (острое, подострое или хроническое) зависят от выраженности экссудации и пролиферации в легочной ткани.

Выраженный отек легочной ткани, накопление в альвеолах серозной жидкости, альвеолярных макрофагов, десквамированных альвеолоцитов (так называемая десквамативная форма ИФА) характеризуются острым течением (резкая одышка, лихорадка, двусторонние крепитирующие хрипы, резко увеличенная СОЭ). Своевременное назначение адекватной дозы кортикостероидных препаратов приводит не только к быстрому улучшению состояния больных, но нередко к полному выздоровлению. Основная трудность заключается в том, что назначение кортикостероидных препаратов этим больным на практике является исключением. Правилom же является на-

значение массивных доз антибактериальных средств по поводу предполагающейся у них двусторонней бактериальной пневмонии. Именно это ведет к прогрессированию болезни и даже летальному исходу.

В тех случаях, когда экссудация выражена слабо и преобладает пролиферация фибробластов, гиперсинтез коллагена и уже с самого начала закладываются основы будущего интерстициального фиброза, болезнь проявляется незаметно возникшей инспираторной одышкой при умеренной физической нагрузке. Одышка постепенно прогрессирует. Эта форма болезни в литературе получила название "муральной". При применении лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная томография (в том числе высокоразрешающая) выявляется усиление легочного рисунка за счет интерстициальной ткани, преимущественно видимое в нижних легочных полях. В последующем формируется тяжистый пневмофиброз, прогрессирует дыхательная недостаточность. При исследовании функции внешнего дыхания определяется классический рестриктивный синдром. По мере прогрессирования болезни нарастает гипоксемия, повышается давление в легочной артерии. При муральной форме ИФА морфологические изменения более глубокие, чем при десквамативной, так как поражаются не только альвеолярные клетки, но и эндотелий капилляров, а также базальные мембраны. Слабовыраженный экссудативный компонент за счет преобладания пролиферативного компонента делает эту форму заболевания рефрактерной к проводимой терапии (принципы лечебной тактики мы оставляем за рамками этой работы) и прогностически неблагоприятной.

Между представленными двумя крайними проявлениями идиопатического фиброзирующего альвеолита существует целый ряд промежуточных форм, что подтверждается не только различной эффективностью лечения у каждого конкретного больного, но и прогнозом.

Таким образом, идиопатический фиброзирующий альвеолит можно представить как заболевание, возникающее в ответ на пока неизвестный фактор, вызывающий стереотипную реакцию легочной ткани в виде альтерации, экссудации и пролиферации. Острота клинических проявлений, особенности течения и прогноза зависят от преобладания упомянутых процессов у каждого конкретного больного, что ставит под сомнение обоснованность выделения самостоятельных морфологических форм болезни. Преобладание в легочной паренхиме процессов экссудации ассоциируется с острым, а пролиферации — с хроническим течением болезни. Промежуточные формы в клиническом плане соответствуют подострому течению. Такой подход принципиально важен и перспективен в плане разработки особенностей лечебной тактики и улучшения прогноза у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. ATS and ERS. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 160: 646–664.
2. Colby V. Update on idiopathic interstitial pneumonias: ATS postgraduate course. Toronto; 2000. May 6.
3. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 1935; 51: 154–163.
4. Hamman L., Rich A.R. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull. Johns Hopk. Hosp. 1944; 74: 177–204.
5. Katzenstein A., Myers J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1301–1315.
6. Liebow A.A., Steer A., Billingsley J.G. Desquamative interstitial pneumonia. Am. J. Med. 1965; 39: 369.
7. Liebow A.A., Smith D.E. New concepts and entities in pulmonary disease. In: von Liebow A.A., ed. The lung. Baltimore: Williams & Wilkins; 1968. 27–45.
8. Scadding J.G. Fibrosing alveolitis. Br. Med. J. 1964; 2: 686.
9. Scadding J.G., Hinson K. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs): correlation of histology at biopsy with prognosis. Thorax 1967; 22: 291–304.

Поступила 27.02.02

© ТИТОВА Е.А., 2003

УДК 616.379–008.64–06:616.2

Е.А. Титова

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Сахарный диабет (СД) — распространенное заболевание. По данным ВОЗ, сегодня на планете насчитывается более 120 млн больных СД. Современные технологии лечения позволяют продлить жизнь больному диабетом, а это приводит к необходимости диагно-

стики и лечения поздних нарушений в различных органах, которые развиваются через несколько лет после манифестации СД.

Неспецифические заболевания легких (НЗЛ) — распространенная группа заболеваний, удельный вес