

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

которых в структуре причин обращаемости за медицинской помощью составляет более 60% [14]. Ежегодно в РФ регистрируется около 500 тыс. больных пневмонией. Причем официальная статистика не досчитывает более 1 млн больных [15]. Все это, а также тяжелое течение НЗЛ у больных СД делает актуальным рассмотрение данного вопроса.

Осложнения СД

Учение о поздних осложнениях СД достаточно широко освещено в современной литературе [3,4,7,8] и основывается на нарушениях углеводного обмена, приводящих к микро- и макроангиопатиям: диабетические нефропатия, ретинопатия, гангрена, ишемическая болезнь сердца (ИБС), которые приводят к инвалидизации и преждевременной смерти больных.

НЗЛ и СД

СД способствует тяжелому течению пневмонии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктатической болезни [14]. Главным фактором, способствующим утяжелению НЗЛ при СД, вероятно, является нарушение микроциркуляции. Выявленные нарушения нервной регуляции [16,28], механики дыхания [27], проницаемости сосудов [25] оказывают негативное влияние на течение НЗЛ при СД. Имеются данные об иммунных нарушениях, однако строгие научные доказательства о влиянии иммунитета на ангиопатии при СД отсутствуют [5].

Пневмония и СД

Наиболее полно сегодня представлены данные о течении пневмонии при СД. Современные рекомендации по пневмонии выделяют СД как важный фактор риска ее тяжелого течения [9]. Частота пневмоний выше у больных СД [37]. В США больные диабетом, умершие в возрасте 25–64 лет, чаще болели пневмонией, чем пациенты, не страдавшие СД [41]. В отделениях интенсивной терапии у пациентов с СД частота пневмоний выше, чем у лиц без диабета, — 13,1% против 3,2% [37]. По данным Т.А. Гончаровой и соавт. [6] и другим данным литературы [19,23,38], у больных СД пневмония имела тяжелое течение в 31% случаев и крайне тяжелое — у 17% пациентов, а также затяжное, осложненное течение [19]. Так, у 25% больных пневмонией диабетиков развилось ее затяжное течение, у 18% — диагностировали плеврит, а у 10,3% — абсцедирование [1]. Р.М. Севериненко и соавт. [13] отмечают, что пневмония на фоне СД протекает с выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью, нередко двусторонним поражением легких.

СД определяет смертность больных пневмонией [21,26]. По данным *National Mortality Followback Survey* [41], 10,3% умерших от пневмонии и гриппа в 1986 г. в США страдали СД, которая увеличивает риск послеоперационных легочных инфекционных осложнений после аортокоронарного шунтирования [20,40].

Морфологические изменения в легких при СД

Подробно изучены морфологические изменения в легких при СД у животных. D. Порров и соавт. [32,33] выявили специфические изменения при стрептококковом диабете у хомяков и мышей. Через 6 нед после развития диабета у животных появились значительные сужения 28–35% капилляров и 25–30% альвеол, гиперплазия экстрацеллюлярного матрикса и коллагеновых волокон. В капиллярах определялась адгеренция макрофагов, что указывало на воспаление. Эндотелий капилляров характеризовался хорошо развитым синтетическим аппаратом (эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи). Эндотелий венул был богат тельцами *Weibel-Palade*.

У пациентов с СД толщина базальной мембраны бронхиального эпителия клетки была больше, чем у лиц без СД [42]. Утолщение базальной мембраны альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров наблюдалось наряду с утолщением базальной мембраны гломерулярного капиллярного эндотелия и ренальных канальцев, причем утолщение базальной мембраны не зависело от типа СД [43]. D.K. Najmutdinova и соавт. [30] выявили нейтрофильную инфильтрацию и уменьшение функции макрофагов и легких при экспериментальном диабете. Результаты этих исследований свидетельствуют о развитии специфических морфологических изменений в легких при СД.

Окислительный стресс

Неферментное аутоокислительное гликозилирование и окислительный стресс, вызванные нарушением углеводного обмена, наряду с генетической предрасположенностью сегодня рассматриваются как важное звено в патогенезе сосудистых осложнений СД [3]. Наличие маркеров окислительного стресса (*N(epsilon) — carboxymethyl lysine*) в легких подтверждает вовлечение легочных сосудов в этот процесс при СД [36].

Окислительный стресс лежит в основе эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется нарушением баланса факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, тромбогенеза и роста мышечных клеток [18]. Легочная эндотелиальная дисфункция, выявленная S. Nagamachi и соавт. [29], зависела от тяжести СД.

Iodine-123-MIBG рассматривается как биохимический маркер легочной эндотелиальной дисфункции. Увеличение его содержания предположительно указывает на легочную эндотелиальную дисфункцию и ишемию при диабете [39].

R.D. Russ и B.W. Tobin [34,35] выявили изменения легочной гемодинамики при стрептококковом диабете у крыс. У крыс-диабетиков общее легочное сосудистое сопротивление было выше по сравнению с контролем. Увеличение сопротивления происходило на уровне малых легочных вен. Кроме того, сосудистое сопротивление переместилось из артериол в вены.

Развитие нейропатии в легких и механика дыхания при СД

На развитие нейропатии в легких при СД указывает повышение активности мускариновых рецепторов у крыс, что при дистальной электрической стимуляции приводит к развитию бронхоконстрикции и гиперинфляции [16]. *M. Mancini и соавт.* [28], изучая механику дыхания, функцию дыхательной мускулатуры и вентиляционный контроль у пациентов с СД 1 типа, выявили нормальные или незначительно сниженные легочные объемы и диффузионную способность легких, снижение динамической растяжимости, высокий центральный респираторный драйв и нейровентиляционную диссоциацию. Связи с изменениями периферических дыхательных путей выявлено не было.

В других исследованиях [27,31] были установлены уменьшение насыщения крови кислородом у пациентов с хронической гипергликемией, значительные респираторные нарушения, снижение диффузионной способности. Пациенты с близким к норме уровнем глюкозы в меньшей степени были подвержены этим изменениям [31]. Выявлено, что изменение диффузионной способности легких связано с появлением протеинурии. Авторы делают вывод, что развитие ренальных и легочных осложнений имеет схожие нарушения микроциркуляции [27].

Проницаемость сосудов

Развитие микроангиопатии при СД связывают с повышенной проницаемостью и плазматическим пропитыванием сосудов [11]. *Y. Kim и соавт.* [25] выявили при увеличении проницаемости эндотелия на фоне СД и респираторного дистресс-синдрома взрослых повышение эндотелиального фактора роста.

Иммунитет

В патогенезе диабетических ангиопатий играют роль и иммунологические аспекты [5]. Так, в состав иммунных комплексов, повреждающих сосудистую стенку, входят IgG, β -липопротеиды, комплемент [11,12]. В патогенезе развития диабетических ангиопатий большое значение имеет система цитокинов, определяющих тип и длительность иммунного ответа, ангиогенез, воспаление и другие процессы. Цитокины вызывают экспрессию адгезивных молекул на лейкоцитах, эндотелиальных клетках и тромбоцитах [10]. У пациентов с легочными и миокардиальными осложнениями после аортокоронарного шунтирования было выявлено увеличение нейтрофил-эндотелиальной клеточной адгезии [20]. Возможно, нарушения в иммунной системе играют определенную роль в развитии тяжелого, осложненного течения легочных заболеваний и прежде всего пневмонии при СД [6,13].

СД и бронхиальная астма

Особенное положение при рассмотрении вопроса диабет — легкие, занимает бронхиальная астма

(БА). Пациенты, страдающие БА, болеют СД 2 типа либо стероидным диабетом. С другой стороны, диабетики болеют БА не реже, чем в общей популяции [2]. *J. Cick и B. Rogala* [24] провели ретроспективный анализ за 1988–1997 гг. в двух польских клиниках и выявили 18 пациентов (0,3% госпитализированных больных), страдавших одновременно БА и СД 2 типа. У большинства пациентов БА была выявлена на несколько лет раньше, чем СД, т.е. развитие СД 2 типа не было связано с приемом глюкокортикостероидов.

Введение инсулина крысам-диабетикам способствует развитию гиперреактивности бронхов [17]. У детей с СД 1 типа, получающих инсулин, имеются симптомы астмы [22], т.е. на фоне снижения уровня инсулина наблюдается снижение реактивности бронхов, а при его введении появляется гиперреактивность. Гиперреактивность бронхов может способствовать развитию тяжелого течения легочных заболеваний при СД.

Заключение

Итак, СД оказывает негативное влияние на течение НЗЛ. Нарушения микроциркуляции, имеющие морфологическое подтверждение и, возможно, нервной регуляции приводят к изменениям механики дыхания, легочной гемодинамики, иммунного ответа и гиперреактивности бронхов. Легочные изменения протекают параллельно с развитием диабетической нефропатии. Это дает основание предполагать по аналогии с диабетической нефропатией, ретинопатией развитие в легких при СД диабетической пневмопатии. Ее клиническим проявлением является тяжелое течение НЗЛ, и прежде всего пневмонии, как при поражении стопы — гангрена. Небольшое число исследований, сложности прямого изучения микроциркуляции легких оставляют на сегодняшний день нерешенными теоретические и практические вопросы этой проблемы. Однако распространенность СД и НЗЛ, их взаимное влияние на смертность, экономические затраты на лечение тяжелого течения НЗЛ делают актуальным рассмотрение проблемы диабетической пневмопатии.

Таким образом, изучение закономерностей нарушения легочных функций, в первую очередь микроциркуляции, поможет создать новый подход к профилактике и лечению НЗЛ при СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Асаулюк И.К.* К вопросу лечения пневмоний у больных сахарным диабетом с тяжелым течением. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 283.
2. *Бабаджанова Г.Ю.* Популяционно-генетический подход к прогнозированию сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 3: 80–82.
3. *Балаболкин М.И., Кремская В.М.* Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Тер. арх. 1999; 10: 12–17.
4. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М.* Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета. Там же 2000; 10: 10–13.

5. Галенок В.А., Жук Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза диабетических ангиопатий. Там же 1998; 10: С.5–10.
6. Гончарова Т.А., Игнатова Г.Л., Волкова Э.Г., Антонов В.Н. Особенности течения пневмоний у больных сахарным диабетом. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 267.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. М.: Медицина; 2000.
8. Клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с сахарным диабетом. Отчет экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета Американской ассоциации сахарного диабета. Рус. Мед. Журн. 2001; 9 (9): 344–347.
9. Консенсус по пневмонии. Медицинская газета 1995; 2 июня.
10. Кочемасова Т.В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете. Сахар. диабет 2000; 3: 59–61.
11. Салтыков Б.Б., Беликов В.К. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии. Арх. пат. 2000; 2: 5–9.
12. Салтыков Б.Б., Беликов В.К. Динамическое морфологическое наблюдение за развитием диабетической микроангиопатии. Там же 2000; 6: 42–46.
13. Севериненко Р.М., Шестакова Н.В., Герасименко М.И. Особенности течения пневмоний при сахарном диабете. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 286.
14. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население): приложение к приказу МЗ РФ / Под ред. А.Г.Чучалина. М.; 1998.
15. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Тер. арх. 2001; 8: 28–33.
16. Belmonte K.E., Jacoby D.B., Fryer A.D. Increased function of inhibitory neuronal M2 muscarinic receptors in diabetic rat lungs. Br. J. Pharmacol. 1997; 127 (7): 1287–1294.
17. Belmonte K.E., Fryer A.D., Costello R.W. Role of insulin in antigen-induced airway eosinophilia and neuronal M2 muscarinic receptor dysfunction J. Appl. Physiol. 1998; 85 (5): 1708–1718.
18. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. J. Coron. Artery Dis. 1999; 10: 241–256.
19. Cassiere H.A., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia. Dis. Mon. 1998; 44 (11): 613–675.
20. Chello M., Mastroroberto P., Cirillo F. et al. Neutrophil-endothelial cells modulation in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. Eur. J. Cardiothorac Surg. 1998; 14 (4): 373–379.
21. Crabtree T.D., Pelletier S.J., Gleason T.G. et al. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. J.A.M.A. 1999; 282 (22): 2143–2148.
22. Douek I.F., Leech N.J., Gillmor H.A. et al. Children with tip-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. Lancet 1995; 353 (9167): 1850.
23. Ewig S., Torres A. Severe community-acquired pneumonia. Clin. Chest. Med. 1999; 20 (3): 575–587.
24. Glck J., Rogala B. Coexistence of bronchial asthma and diabetes mellitus type 2 — retrospective analysis. Pol. Arch. Med. Wewn. 1999; 101 (1): 39–43.
25. Kim Y., Imdad R.Y., Stephenson A.H. et al. Vascular endothelial growth factor m RNA in pericytes is upregulated by phorbol myristate acetate. Hypertension 1998; 31 (1): 511–515.
26. Leelarasamee A., Dhiraputra C., Hunnangkul S. Severe pneumococcal infection at a Thai hospital. Int. J. Infect. Dis. 1999; 3 (2): 147–152.
27. Ljubic S., Metelko Z., Car N. et al. Reduction of diffusion capacity for carbonyl monoxide in diabetic patients. Chest 1998; 114 (4): 1033–1035.
28. Mancini M., Filippelli M., Seghieri G. et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. Ibid 1999; 115 (6): 1553–1562.
29. Nagamachi S., Jinnouchi S., Flores L.G. et al. 123 I-MIBG lung uptake in patients with diabetes mellitus. Kaku Igaku 1997; 34 (9): P.797–805.
30. Najmutdinova D.K., Saatov Z. Lung local defense in experimental diabetes mellitus and the effect of 11, 20-dihydroxyecdysone in combination with maninil. Arch. Insect. Biochem. Physiol. 1999; 41 (3): 144–147.
31. Niranjana V., Me Brayer D.G., Ramirez L.C. et al. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus Am. J. Med. 1997; 103 (6): 504–513.
32. Popov D., Hasu M., Costache G. et al. Capillary and aortic endothelia interact in situ with nonenzymatically glycated albumin and develop specific alterations in early experimental diabetes. Acta Diabetol. 1997; 34 (4): 285–293.
33. Popov D., Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1850–1858.
34. Russ R.D., Tobin B.W. Differential pulmonary vascular effects of streptozotocin diabetes in male and female rats. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1998; 217 (1): 74–80.
35. Russ R.D., Tobin B.W. Pancreatic islet transplantation, but not intensive insulin therapy, corrects the pulmonary vascular complications of streptozotocin diabetes. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1998; 16 (4): 407–417.
36. Schleicher E.D., Wagner E., Nerlich A.G. et al. Increased accumulation of the glycoxidation product N (epsilon)-(carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. J. Clin. Invest. 1997; 99 (3): 457–468.
37. Segado Soriano A., Lypez Gonzblez Cobos C., Granda Martyn M.I. et al. Infections pathology in diabetic patients cared for in an emergency department. An. Med. Interna 1999; 16 (1): 3–7.
38. Taylor S.N., Sanders C.U. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. Am. J. Med. 1999; 107 (1a): 12S–27S.
39. Unl M., Inanir S. Prolonged lung retention of iodine-123 — MIBG in diabetic patients. J. Nucl. Med. 1998; 39 (1): 116–118.
40. Uuorisalo S., Haukipuro K., Pokela R., Syrjälä H. Risk features for surgical site infections in coronary artery bypass surgery. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1998; 19 (4): 240–247.
41. Valdez R., Narayan K.M., Geiss L.S., Engelgay M.M. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non — Hispanic black and white US adults. Am. J. Publ. Hlth 1999; 89 (11): 1715–1721.
42. Watanabe K., Senju S., Toyoshima H., Yoshida M. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. Respir. Med. 1997; 91 (7): 406–410.
43. Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. Respiration 1999; 66 (1): 14–19.

Поступила 14.01.02