

Острая интерстициальная пневмония

С.Н. Авдеев, А.Л. Черняев

Острая интерстициальная пневмония (ОИП) входит в группу **идиопатических интерстициальных пневмоний** (ИИП). Эти диффузные паренхиматозные заболевания легких характеризуются многими сходными чертами (неизвестная этиология, близкие клинические и рентгенологические признаки), однако имеют и достаточно различий, в первую очередь морфологических, а также разные подходы к терапии и прогноз, чтобы считать каждую из форм ИИП обособленной нозологической единицей (табл. 1) [1].

Первые упоминания об ОИП относятся к 1935 г., когда L. Hamman и A.R. Rich описали 4 больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН), приведшей к смерти в течение 6 мес от начала болезни. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание “острый диффузный интерстициальный фиброз легких” [2]. Длительное время синдромом Hamman–Rich назывались и заболевания с хроническим течением (в первую очередь, идиопатический легочный фиброз – ИЛФ), однако сейчас только ОИП можно отнести к этому синдрому [3]. В 1990 г. аутопсийные препараты больных, описанных Hamman и Rich, были пересмотрены, и оказалось, что морфологическая картина полностью соответствует критериям ОИП [4].

В самостоятельную нозологическую единицу ОИП была выделена в

лишь в 1986 г. [5]. В современных руководствах ОИП рассматривается как заболевание, характеризующееся прогрессирующей ДН, приводящей в большинстве случаев к летальному исходу. Клиническая картина напоминает **острый респираторный дистресс-синдром** (ОРДС), однако при ОИП неизвестна причина заболевания и отсутствует вовлечение в процесс других систем организма (полиорганная недостаточность) [6]. В мире описано менее 150 случаев ОИП, что связано не столько с редкостью заболевания, сколько со сложностью его диагностики, поэтому даже сообщения об одном случае ОИП представляют значительный клинический интерес [7–10].

Морфологическая картина

Морфологической основой ОИП является ранняя и поздняя (организующаяся) стадии **диффузного альвеолярного повреждения** [11].

Поражение легких носит диффузный характер. В ранней фазе ОИП в легких преобладают экссудативные

изменения в виде интерстициального и внутриальвеолярного отека, кровоизлияний, скоплений фибрина в альвеолах, в последующем появляются **гиалиновые мембраны и интерстициальное воспаление** [4, 5] (рис. 1). Гиалиновые мембраны – гомогенные эозинофильные ленты, повторяющие контуры альвеол. Их наличие сочетается с фибриноидным экссудатом в просветах альвеол с единичными нейтрофилами. Гиалиновые мембраны образуются в конце первых суток от начала заболевания, достигают максимальной выраженности к 4–5-м суткам и сохраняются до 2 нед.

Интерстициальный воспалительный инфильтрат в межальвеолярных перегородках состоит из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Воспаление возникает в конце 2-х суток, достигая своего максимума к 10–11-м суткам. В этот же период в капиллярах межальвеолярных перегородок и в мелких ветвях легочной артерии встречаются фибриновые тромбы разной степени организации. В последующем в течение 3–7 сут от момента повреждения развивается

Таблица 1. Гистологическая и клиническая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний [1]

Гистологическая картина	Клинический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический легочный фиброз (синоним: криптогенный фиброзирующий альвеолит)
Альвеолярная макрофагальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит – интерстициальное заболевание легких
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся пневмония (синоним: идиопатический облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией)
Диффузное альвеолярное повреждение	Острая интерстициальная пневмония
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зав. лаб. дыхательной недостаточности и интенсивной терапии НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России.

Андрей Львович Черняев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России.

гиперплазия альвеолоцитов II типа, наблюдающаяся в конце острой стадии и имеющая место на всем протяжении стадии организации [4]. В этот период большинство альвеол выстлано однородным слоем кубовидных клеток, появление в просвете альвеолярных макрофагов приводит к фагоцитозу гиалиновых мембран и клеточных обломков. Часть альвеолярного экссудата накапливается в межальвеолярных перегородках, имитируя наличие гиалиновых мембран в них, иногда гиалин определяется в цитоплазме альвеолоцитов II типа [12].

В период прогрессирования процесса развивается **фиброз** вокруг альвеолярных ходов. Этот фиброз вначале характеризуется накоплением фибробластов, миофибробластов, моноцитов при минимальном отложении коллагеновых волокон. При электронной микроскопии описано преобладание пролиферации фибробластов, коллапс и изменение конфигурации альвеол [5]. Спадение альвеол, реэпителизация и пролиферация альвеолоцитов II типа приводят к утолщению межальвеолярных перегородок [4]. В острой фазе встречаются тромбы разной степени организации, которые можно наблюдать и в последующем. Кроме того, в поздней стадии развивается фиброз интимы и гипертрофия мышечной оболочки мелких ветвей легочной артерии и артериол с сужением их просветов вплоть до полной облитерации [13]. При тяжелом диффузном альвеолярном повреждении в течение нескольких недель за счет фиброза происходит реструктуризация легочной ткани вплоть до образования "сот" (рис. 2). Морфологические изменения при ОИП обычно носят относительно гомогенный характер, что отражает быстрое течение заболевания [5].

Для морфологической верификации диагноза возможно проведение **открытой или торакоскопической биопсии легкого** [14]. Однако из-за крайне тяжелого состояния больных с ОИП проведение этих диагностических процедур чаще всего бывает невозможно. Все описанные в литерату-

ре морфологические изменения при ОИП основаны на данных открытой биопсии легких, выполненной во время проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), или данных аутопсии. В ряде случаев морфологическая диагностика ОИП может быть основана на материале, полученном при трансбронхиальной биопсии [8].

Цитологическая картина **бронхоальвеолярного лаважа** (БАЛ) характеризуется повышенным числом клеточных элементов с преобладанием нейтрофилов (37–74%). Также в БАЛ могут быть обнаружены атипичные эпителиальные клетки с признаками вакуолизации цитоплазмы, часто эпителиальные клетки собраны в кластеры, возможно присутствие в БАЛ цианофильного экстрацеллюлярного материала (признак диффузного альвеолярного повреждения) [15].

Причины ОИП

Среди потенциальных причинных факторов ОИП рассматривают воздействие **инфекционных факторов или токсинов, генетическую предрасположенность** либо комбинацию этих факторов [16]. В пользу генетической основы ОИП может свидетельствовать развитие морфологически идентичного поражения легких при некоторых **системных заболеваниях соединительной ткани** (СЗСТ) – системной красной волчанке, дерматомиозите, ревматоидном артрите и др. [17]. Возможно, ОИП становится первым проявлением СЗСТ в виде изолированного поражения легких, а вовлечение других органов просто не успевает развиться, так как больной погибает от ДН. Антиядерные антитела были обнаружены у 3 из 6 больных ОИП, у которых проводился этот анализ [18]. С другой стороны, у тех единичных больных, которые выжили после ОИП, пока не описано развитие каких-либо СЗСТ, хотя это может быть связано с продолжавшейся активной противовоспалительной терапией.

Клиническая картина

Заболевание может развиваться в любом возрасте: ОИП описана у боль-

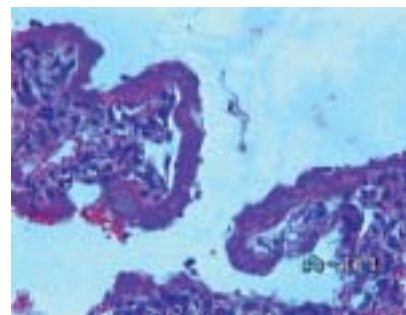


Рис. 1. ОИП: гиалиновые мембраны и интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

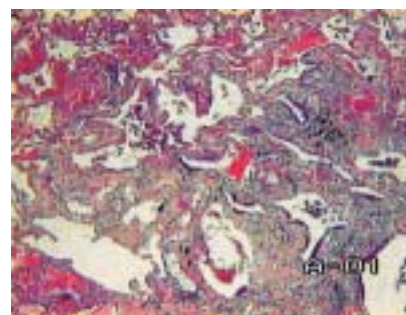


Рис. 2. ОИП: участок фиброза с микрокистами. Окраска гематоксилином и эозином. ×40.

ных в возрасте от 13 до 83 лет [5], встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Для ОИП характерно очень **быстрое нарастание симптомов**. Время от появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью у большинства больных составляет не более 3 нед и очень редко превышает 2 мес [4, 5, 14, 15, 18].

У большинства больных начало заболевания сопровождается гриппоподобным синдромом. Наиболее частыми симптомами ОИП служат непродуктивный кашель и диспноэ. Лихорадка также встречается довольно часто – у 35–75% больных. Среди других неспецифических симптомов ОИП описывают миалгии, головную боль, слабость. При осмотре обнаруживают тахипноэ, тахикардию, цианоз, в легких выслушивается крепитация (у 70% пациентов), реже сухие свистящие хрипы (около 30%) [18].

Функциональное обследование

Результаты функциональных тестов неспецифичны. Обнаруживаются



Рис. 3. Рентгенограмма легких больной с ОИП: двусторонние ретикулонодулярные тени, преимущественно в нижних и средних отделах легких.

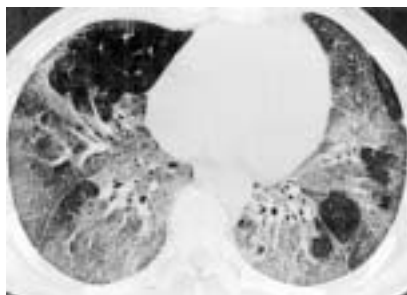


Рис. 4. КТ легких больной с ОИП: распространенные изменения по типу «матового стекла» и консолидации, утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, уменьшение объема нижних долей легких.



Рис. 5. КТ легких больного с ОИП: двусторонние симметричные изменения по типу «матового стекла» и консолидации, утолщение междольковых перегородок, расширение бронхов.

нарушения, характерные для диффузных паренхиматозных заболеваний легких, – снижение легочных объемов и диффузионной способности легких, однако из-за тяжести состояния больных полноценное функци-

ональное обследование удается провести далеко не всегда [18]. Характерным признаком ОИП служит выраженная гипоксемия, часто рефрактерная к кислородотерапии (вследствие развития истинного шунта справа налево) [10, 15]. Средний уровень сатурации гемоглобина кислородом составляет 77% [18], и большинству больных требуется проведение ИВЛ.

Рентгенологическая картина

При рентгенографии легких у больных ОИП выявляют двусторонние пятнистые ретикулонодулярные тени, распространяющиеся практически на все легочные поля, за исключением реберно-диафрагмальных синусов, и плотные инфильтраты (консолидацию) (рис. 3) [1]. Легочные поля могут быть уменьшены в размерах, в 30% случаев имеется небольшой плевральный выпот [19].

Типичными находками при компьютерной томографии (КТ) легких служат участки пониженной прозрачности паренхимы по типу «матового стекла» (более 90% случаев), расширение бронхов и нарушение легочной архитектоники. Изменения по типу «матового стекла» чаще всего имеют пятнистое распространение («географическая карта»), причем редко имеют субплевральную локализацию [20]. Участки консолидации при КТ выявляются в 70–90% случаев, обычно в нижних отделах легких (рис. 4, 5). Часто обнаруживают утолщение междольковых перегородок (75%) и интралобулярные ретикулярные затемнения (70%). На поздних стадиях заболевания (в фазу организации) наблюдается деформация архитектоники легких, появление тракционных бронхоэктазов (80%) и реже – кистозных изменений (12%) [19]. Наличие у больного ОИП участков консолидации или «матового стекла» в комбинации с тракционными бронхоэктазами считают предиктором плохого прогноза [21]. В отличие от ОРДС у больных с ОИП при КТ чаще наблюдаются утолщение междольковых перегородок и «сотовые» изменения [22].

Течение и прогноз

ОИП характеризуется фульминантным течением, прогноз плохой, летальность крайне высока – в среднем 70% (от 12,5 до 100%) [4, 18].

У больных ОИП, выживших после острой ДН, в дальнейшем возможны следующие исходы:

- 1) полное восстановление функции легких;
- 2) стабильное состояние с персистирующими нарушениями функции легких;
- 3) прогрессирующий легочный фиброз;
- 4) рецидив ОИП [16].

У больных, выживших после эпизода ОИП, наблюдалось стабильное состояние в течение как минимум 2 лет наблюдения; у некоторых больных было отмечено стойкое снижение функциональных показателей [4]. В другой работе у выживших пациентов также имелось благоприятное течение заболевания: отсутствовали симптомы, сохранялись легкие рестриктивные нарушения [14].

Эти данные контрастируют с наблюдениями других авторов [18], которые отмечали стойкие функциональные нарушения у 5 из 6 выживших больных, причем у 3 пациентов развился рецидив ОИП с летальным исходом в течение ближайших 4 лет. В целом прогноз при ОИП не отличается существенно от прогноза при ОРДС, при котором летальность составляет около 50% [23].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ОИП чаще всего проводится с двусторонней бактериальной пневмонией, ОРДС, ИЛФ, криптогенной organizing пневмонией, острой эозинофильной пневмонией [6].

При ОРДС, как правило, известна причина (сепсис, тяжелая травма, шок и т.д.), кроме того, ОРДС чаще всего бывает одной из составных частей полиорганной недостаточности [6, 23].

ИЛФ характеризуется (табл. 2) медленно прогрессирующим течением, морфологические изменения соответствуют картине обычной интерсти-

Таблица 2. Сравнительные характеристики ОИП и ИЛФ

Характеристики	ОИП	ИЛФ	Обострение ИЛФ
Начало заболевания	Острое (1–2 нед)	Хроническое (>6 мес)	Острое на фоне хронического
Рентгенография легких	Диффузные двусторонние затемнения	Диффузные ретикулярные затемнения в нижних зонах, сотовые изменения	Новые очаги затемнения на фоне диффузных ретикулярных изменений, прогрессирование консолидации
КТ легких	Диффузные затемнения по типу “матового стекла”, консолидации	Нерегулярные линейные тени, тракционные бронхоэктазы, “сотовые” изменения, преимущественно субплеврально, в нижних зонах	Новые тени по типу “матового стекла” на фоне диффузных ретикулярных изменений, прогрессирование консолидации
Морфология	Гомогенное диффузное альвеолярное повреждение, фокальные гиалиновые мембраны	Обычная интерстициальная пневмония: гетерогенные очаги субплеврального фиброза, фокусы фибробластов, “сотовые” изменения	Сочетание диффузного альвеолярного повреждения и обычной интерстициальной пневмонии
Лечение	ИВЛ, ГКС, цитостатики	ГКС + цитостатики	Повышение дозы ГКС и цитостатиков
Летальность	75% в течение 6 мес	50% в течение 5 лет	50% в течение 1 мес

циальной пневмонии (фиброз легочной паренхимы, кистозные изменения, фокусы фибробластов, вовлечение периферической части ацинуса, пятнистый тип распределения морфологических изменений) [24–26]. Средняя продолжительность жизни при ИЛФ составляет около 3–4 лет [25, 26].

Большие сложности может представлять разграничение ОИП от **обострения ИЛФ** (см. табл. 2). Обострение ИЛФ обычно определяют при помощи следующих критериев: нарастание диспноэ в течение периода менее 1 мес; появление новых диффузных изменений на рентгенограмме легких; снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови на 10 мм рт. ст. и более; отсутствие связи обострения с инфекцией или сердечной недостаточностью. Морфологические изменения при обострении ИЛФ сочетают картину обычной интерстициальной пневмонии с диффузным альвеолярным повреждением без формирования гиалиновых мембран [27]. Часть больных с обострением ИЛФ может отвечать на терапию системными **глюкокортикостероидами**

(ГКС), однако летальность достигает 50% в течение 1 мес.

Терапия

Эффективной терапии ОИП в настоящее время не существует. В большинстве описанных случаев ОИП больные получали высокие дозы **ГКС**, но, несмотря на это, летальность остается очень высокой. Относительно недавно была показана эффективность метилпреднизолона у больных с фибропролиферативной фазой ОРДС (позже 5–10 сут от начала заболевания): отмечено уменьшение повреждения легких, полиорганной недостаточности и улучшение выживаемости больных в течение 60 дней [28]. Но несмотря на сходную морфологическую картину, ОИП и ОРДС имеют различный патогенез, что, вероятно, может объяснить различную эффективность терапии ГКС – при ОИП очень часто ГКС не приводят к улучшению [18]. Тем не менее эксперты рекомендуют использовать при ОИП метилпреднизолон внутривенно в дозе 2 мг/кг/сут [16].

В ранних работах при быстро прогрессирующем легочном фибро-

зе была отмечена эффективность внутривенной комбинированной терапии преднизолоном (250 мг/сут), циклофосфамидом (1,5 г/сут) и винкристином (2 мг/сут) [29]. Описан случай эффективной терапии больного с ОИП комбинацией циклоспорины, азатиоприна и преднизолона [9]. Недавно представлен положительный опыт использования интерферона- γ (50–100 мкг 3 раза в нед) у пациента с ОИП, индуцированной кармустином и лучевой терапией [30].

Обязательными компонентами лечения ОИП служат **кислородотерапия и респираторная поддержка**. Тактика респираторной поддержки не отличается от принятой в настоящее время при ОРДС – проводится протективная вентиляция легких [10]. Не исключено, что смогут улучшить прогноз при ОИП новые препараты – экзогенный сурфактант, антицитокиновые антитела, оксид азота [17]. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81166.