ОСТРАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ И РОЛЬ ДИФфуЗНОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА

М. В. Самсонова, А. Л. Черняев, С. Н. Авдеев

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

Acute Interstitial Pneumonia and a Role of Diffuse Alveolar Lesion in Different Forms of Idiopathic Fibrosing Alveolitis

M. V. Samsonova, A. L. Chernyaev, S. N. Avdeyev

Research Institute of Pulmonology, Russian Ministry of Health

Гистологическим методом исследованы легкие людей, причиной смерти которых явился идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). Выделены различные гистологические варианты ИФА. Необходим индивидуальный клинико-рентгенологический и гистологический подход в диагностике ИФА с обязательным проведением открытой биопсии легких, бактериологического и вирусологического исследования. *Ключевые слова:* идиопатический фиброзирующий альвеолит.

The lungs from persons whose death cause had been idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) were histologically studied. Different histological types of IFA were identified. Individual clinical, X-ray, and histological approaches are required to diagnose IFA, by obligatorily performing open lung biopsy, bacteriological and virological studies. *Key words:* idiopathic fibrosing alveolitis.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) — одно из наиболее распространенных интерстициальных заболеваний легких неизвестной этиологии. Патологоанатомически выделяют несколько форм ИФА: обычная интерстициальная пневмония (ОИП) или идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), альвеоломакрофагальная (АМП) или десквамативная пневмония, респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких (РБИБЛ), криптогенная организующаяся пневмония (КОП), острая интерстициальная пневмония (ОсИП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) [1]. Для каждой из форм имеется определенный набор гистологических признаков, однако с клинической точки зрения иногда бывает довольно трудно выделить конкретную форму. В то же время каждая из перечисленных выше форм имеет различный прогноз выживаемости больных. К настоящему моменту в литературе довольно мало гистологических описаний ОсИП, в основе которых лежит диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [2–4]. Остается нерешенным вопрос об обострении ИФА, существуют различные точки зрения, согласно которым обостре-

ние развивается как вариант прогрессирования, не связанное с воздействием внешних факторов, или в результате присоединения вирусно-бактериальной инфекции, а также в связи с наличием сочетанной патологии в виде ишемической болезни сердца, тромбоэмболии легочной артерии, центрального рака легкого [5].

В основе ОсИП, обострения при ИФА и, в том числе криптогенной организующейся пневмонии (КОП) лежит диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), характеризующееся гистологически разнотипными изменениями в виде интерстициального и внутриальвеолярного отека, наличия гиалиновых мембран (рис. 1), формирования в альвеолах грануляционной ткани (рис. 2), пролиферации альвеолоцитов II типа, плоскоклеточной метаплазии альвеолярного эпителия (рис. 3), признаков облитерирующего и респираторного бронхиолита [6].

Однако остается малоизученным вопрос о сочетании ДАП с ОИП и КОП, а также имеют место лишь немногочисленные публикации о роли ДАП в развитии ОсИП.

Целью настоящего исследования явилось описание гистологических изменений при ОсИП и изучение роли ДАП при ОИП и КОП.

Рис. 1. Гиалиновые мембраны, выстилающие полости альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

Рис. 2. Фибрин и разрастание грануляционной ткани в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. X100.

Рис. 3. Плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, фиброз и лимфоидная инфильтрация интерстиция. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

Рис. 4. Множественные подплевральные микросоты. Окраска гематоксилином и эозином. X40.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили легкие 5-ти умерших (1 женщина и 4 мужчины) с клиническим диагнозом идиопатический фиброзирующий альвеолит.

При жизни всем больным были выполнены исследования функции внешнего дыхания, рентгенография и компьютерная томография. Во всех наблюдениях у больных быстро прогрессировала дыхательная недостаточность и гипоксемия, которые и явились непосредственными причинами смерти.

Кусочки легочной ткани брали из верхних, средних и нижних долей, фиксировали в 10% нейтральном формалине на буфере Лилли, по общепринятой методике приготавливали парафиновые блоки. Гистологические срезы, толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином.

Во время аутопсии во всех наблюдениях в стерильных условиях брали 3 кусочка для бактериологического исследования и по 2 мазка-отпечатка со среза легких для проведения цитобактериоскопии.

Результаты и обсуждение

Течение заболевания у 1 женщины и 2 мужчин в возрасте 77, 20 лет и 61 года, соответственно, характеризовалось быстрым острым началом с по-

вышением температуры тела до 38° С и выраженной одышкой, а длительность заболевания составила, соответственно, 3,5, 6 и 7 месяцев. При проведении компьютеротомографического исследования помимо диффузных изменений обоих легких по типу фиброза с подплевральными сотами имел место симптом «матового стекла», захватывающий 50–55% объема легких. Диффузионная способность была снижена до $45,4 \pm 4,3\%$ от должного, что соответствовало рестриктивному типу нарушений функции внешнего дыхания.

Макроскопически легкие были плотные, слегка бугристые, с поверхности красновато-синюшного цвета, на разрезе — с умеренной сетью белесоватой ткани, с поверхности разреза обильно стекала розовая пенная жидкость. Стенки бронхов были тонкие, не выступающие над поверхностью разреза, их просветы свободные. При гистологическом исследовании была выявлена деформация легочной ткани за счет умеренно выраженного фиброза с умеренной лимфоидной инфильтрацией значительной части межальвеолярных перегородок. В полостях отдельных альвеол имело место вращение грануляцион-

Рис. 5. Альвеолярный эпителий с признаками атипии, гиалиновые мембраны в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Рис. 6. Гигантская многоядерная клетка в просвете, отек межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

ной ткани, отек, в одном наблюдении — скопление организованного фибрина (см. рис. 2), в части полостей альвеол располагались альвеолярные макрофаги, десквамированный альвеолярный эпителий (альвеолоциты II типа). В двух наблюдениях в значительном числе альвеол были обнаружены гиалиновые мембраны, полностью выстилающие контуры. В части альвеол наблюдалась пролиферация альвеолоцитов II типа, а в двух из трех наблюдений — метаплазия альвеолярного эпителия в многослойный плоский (бронхиолизация альвеол) (см. рис. 3). В одном наблюдении в альвеолах обнаружено скопление сидерофагов. Во всех наблюдениях встречались подплевральные полости, по объему соответствующие 4–6 альвеолам, выстланные кубическим эпителием (рис. 4). В одном наблюдении в полостях альвеол обнаружены эпителиальные клетки с признаками клеточной и ядерной атипии, а также гигантские многоядерные клетки типа «клеток инородного тела» (рис. 5, 6). Значительная часть бронхиол была деформирована за счет разрастаний фиброзной ткани с десквамированным в просвет эпителием, при этом стенки бронхиол были тонкие, обычного строения без лимфоидной инфильтрации. В мелких ветвях легочной артерии имела место умеренно выраженная пролиферация интимы и гипертрофия мышечного слоя, практически без сужения просветов. В двух наблюдениях в части просветов ветвей легочной артерии были обнаружены обтурирующие организующиеся тромбы. При раздельном взвешивании сердца был определен желудочковый индекс, составивший 0,5, 0,5 и 0,6, соответственно, что не превышало нормальных значений.

Анализируя эти три наблюдения мы пришли к заключению, что представленные наблюдения следует расценивать как вариант ИФА — ОсИП (болезнь Хаммана-Рича) в разных фазах развития. Этот тип ИФА соответствует гистологической картине ДАП, который характеризуется этапностью развития. На ранних стадиях для ДАП присуще на-

личие внутривенного и внутриальвеолярного отека, гиалиновых мембран и фибрина. На более поздних стадиях происходят процессы организации с появлением грануляционной ткани в альвеолах, а также умеренно выраженного фиброза межальвеолярных перегородок с умеренной лимфоидной инфильтрацией, развитием плоскоклеточной метаплазии альвеолярного эпителия, формированием микросот и микротромбоза. Ни в одном из наблюдений в просветах альвеол или бронхиол не были обнаружены полиморфноядерные лейкоциты. При бактериологическом исследовании кусочков легочной ткани роста бактерий не зарегистрировано. В приведенных наблюдениях заболевание характеризовалось острым началом, быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности за счет остро-подострых изменений в интерстициальной ткани обоих легких разной степени выраженности без развития значимой легочной гипертензии. В одном из трех наблюдений, где в части альвеол обнаружен альвеолярный эпителий с признаками атипии и гигантские многоядерные клетки, нельзя исключить присоединение вирусной инфекции, усугубившей течение заболевания.

Следующие два наблюдения умерших мужчин 58 лет и 61 года характеризовались развитием заболевания в течение 1,5 месяцев с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. При проведении компьютерной томографии в обоих легких выявлены участки уплотнения легочной ткани в виде отдельных узелков диаметром до 10 мм или сливающихся, располагающиеся субплеврально или перибронхиально, захватывающих до 50% объема легких, очаги утолщения плевры, при наличии умеренно выраженных диффузных изменений. Ввиду тяжести состояния обоих пациентов, провести исследование функции внешнего дыхания не представлялось возможным. Заболевание развивалось постепенно, температура тела повышалась до 37,5–37,7° С, одышка нарастала постепенно, были жалобы

на продуктивный кашель с продукцией бесцветной мокроты, слабость и потливость. Аускультативно выслушивались распространенные «целлофановые» хрипы. Было отмечено снижение веса на 3 и 3,5 кг, соответственно. Антибактериальная и кортикостероидная терапии были неэффективны.

На аутопсии было выявлено уплотнение легких, с поверхности ткань их была синюшно-красной, на разрезе — лимонно-желто-серого цвета с чередованием участков темно-красного и серого цвета такой же плотности, диаметром 2—6 см. С поверхности разреза легких стекала мутноватая пенистая жидкость. При гистологическом исследовании выявлена значительно выраженная деформация легочной ткани за счет умеренного фиброза с лимфоидной инфильтрацией утолщенных межалвеолярных перегородок, с наличием расширенных полнокровных капилляров. В полостях альвеол отмечалось скопление альвеолярных макрофагов, фибрина и небольшого числа эритроцитов. В этих же зонах выявлены обтурирующие тромбы в мелких ветвях легочных артерий, что свидетельствует о наличии ДВС-синдрома. Часть полостей альвеол была полностью выполнена метаплазированным плоским эпителием, наблюдалась очаговая пролиферация альвеолоцитов II типа, встречались единичные гиалиновые мембраны (см. рис. 1). На значительном протяжении альвеолы были заполнены грануляционной тканью (см. рис. 2). Терминальные бронхиолы с десквамированным эпителием в просветах были сдавлены извне измененной легочной тканью. Мелкие ветви легочных артерий были обычного строения. Желудочковый индекс составлял 0,5 и 0,6, соответственно. Макро- и микроскопическая картина в представленных наблюдениях свидетельствовала о наличии КОП, как одной из форм ИФА в сочетании с ДАП. Непосредственной причиной смерти этих пациентов явилась дыхательная недостаточность.

Обзор приведенных наблюдений свидетельствует о том, что в основе ОсИП лежит ДАП разной степени выраженности в ранней и поздней стадии процесса. Прогноз при этом типе ИФА крайне не-

благоприятен, продолжительность жизни с момента развития заболевания часто не превышает 6 месяцев. При КОП прогноз более благоприятен. Однако в приведенных нами наблюдениях КОП сочеталась с ДАП, что может быть связано с присоединением вирусной инфекции, приведшей к усугублению заболевания и быстрому летальному исходу. У трех умерших с ОсИП возможно трактовать следующим образом: если у женщины 77 лет имели место несомненные признаки острой интерстициальной пневмонии, развившейся в течение 3 месяцев, то у мужчины 61 года с длительностью заболевания 6 месяцев была компенсированная форма обычной интерстициальной пневмонии, которая не была диагностирована ранее, а присоединение вирусной инфекции привело к обострению заболевания, связанного с ДАП. В пользу этого варианта ИФА свидетельствует выраженный интерстициальный фиброз с наличием сосовой дегенерации. В третьем наблюдении в легких были обнаружены проявления ДАП, характерные для ранней и поздней его стадии и выраженный интерстициальный фиброз с сосовой дегенерацией при отсутствии бактериального возбудителя и косвенных признаков вирусного поражения. Следовательно, в этом наблюдении имело место сочетание ДАП и ОИП, что можно трактовать как неинфекционное обострение ОИП, либо как прогрессирование интерстициального фиброза с захватом ранее неповрежденной легочной ткани.

Заключение

Существование различных гистологических вариантов ИФА и их течения требует индивидуального клинко-рентгенологического и гистологического подхода в диагностике с обязательным использованием открытой биопсии и проведения бактериологического и вирусологического исследования. Для установления причин обострения заболевания при ИФА, приводящих к летальному исходу, следует рекомендовать проведение тщательного аутопсийного исследования и накопление числа таких наблюдений.

Литература

1. Travis W., King T., Bateman E. et al. American thoracic society / European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277—304.
2. Hamman L., Rich A. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Trans Amer. Clin. Climat Assoc.* 1935; 51: 154—163.
3. Hamman L., Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull. Hopkins Hosp.* 1944; 74: 177—212.
4. Bonaccorsi A., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur. Resp. J.* 2003; 21: 187—191.
5. Panos R. J., Mortenson R. L., Niccoli S. A., King T. E. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: cause and assessment. *Am. J. med.* 1990; 4: 396—404.
6. Katzenstein A. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Ch. 2. Toronto: W. B. Saunders company; 1997. 14—47.

Поступила 20.09.05