

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗ ЛЕГКИХ ОПИСАНИЕ БОЛЕЗНИ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. DESCRIPTION OF THE DISEASE AND CLINICAL CASE

УДК 619:616.24

М.В. Назарова **M. Nazarova**
ветеринарный врач-кардиолог, анестезиолог *DVM*
(*m_nazarova@list.ru*)

С.В. Кириллова **S. Kirillova**
ветеринарный врач-лаборант *DVM*

Центр ветеринарной малоинвазивной хирургии и диагностики «Комондор» *Veterinary Center of Minimal Invasive Surgery and Diagnostics «Komondor»*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**KEY WORDS**

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗ ЛЕГКИХ *IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS* •
• ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ • ГИДРОТОРАКС *LUNG HYPERTENSION • HYDROTHORAX* •
• БАББЛ-ТЕСТ • ДИРОФИЛЯРИОЗ *BUBBLE-TEST • DIROFILARIOSIS*

АННОТАЦИЯ

Идиопатический фиброз легких – тяжелое прогрессирующее заболевание паренхимы легких невыясненной природы с плохим прогнозом. Одним из ключевых моментов является выявленная генетическая предрасположенность в семейных линиях у людей и среди собак из группы терьеров (в особенности вест хайленд вайт терьеров).

В настоящее время не существует лечения данной болезни, единственной мерой спасения является трансплантация легких (доступная лишь в гуманной медицине).

SUMMARY

Idiopathic lung fibrosis is a difficult, progressive lung disease with undefined ethiology and poor prognosis. The key moment is that there are genetic predisposition that is seen in some family lines and beyond terrier breeds (especially westies). Currently, there is no effective therapy for that disease, only lung transplantation (that is available in human medicine).

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) – заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим замещением внутритканевого коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса легких, приводящее к фиброзу, который неизменно завершается дыхательной недостаточностью и смертью, несмотря на различные современные терапевтические возможности; единственной лечебной мерой является трансплантация легких (в гуманной медицине – *прим. автора*) [1].

Встречаемость у человека

Заболеваемость ИФЛ растет в промышленных городах с каждым годом, в США в настоящее время насчитывается более 150000 заболевших, и более 5000 новых случаев ежегодно регистрируется в Великобритании.

Биолого-медицинские исследования молекулярных и генетических механизмов фиброза легких расширили понимание процессов, ведущих к фиброзу, но проведенная работа не привела к желаемому улучшению качества жизни больных ИФЛ. Более того, к настоящему моменту нет ни одного лекарства с доказанной эффективностью, направленного на продление жизни.

Ключевым моментом в понимании возникновения и развития болезни должно стать изучение модели течения ИФЛ у животных, которые разделяют общую с человеком среду обитания. Изучение фиброза легких у собак, кошек и лошадей может ускорить развитие эффективных стратегий предотвращения и лечения ИФЛ у человека [1].

Активную поддержку в изучении данной проблемы в гуманной медицине оказывает организация Westie Foundation of America – некоммерческая структура, целью которой является обеспечение финансовой и иной помощи исследованиям, направленным на лечение и улучшение качества жизни собак породы вест хайленд вайт терьер (ВХВТ), а также на дальнейшее расширение знаний и обмен информацией среди заводчиков, владельцев и ветеринаров, занимающихся данной породой.

Порода ВХВТ является одной из наиболее предрасположенных к ИФЛ, у людей же отмечено распространение заболевания внутри семейных линий. Эти факты свидетельствуют в пользу генетической предрасположенности к проявлению заболевания.

Этиология и патогенез

Идиопатический фиброз легких относится к заболеваниям невыясненной природы. Для установления причин и механизмов развития этой болезни проводится множество исследований.

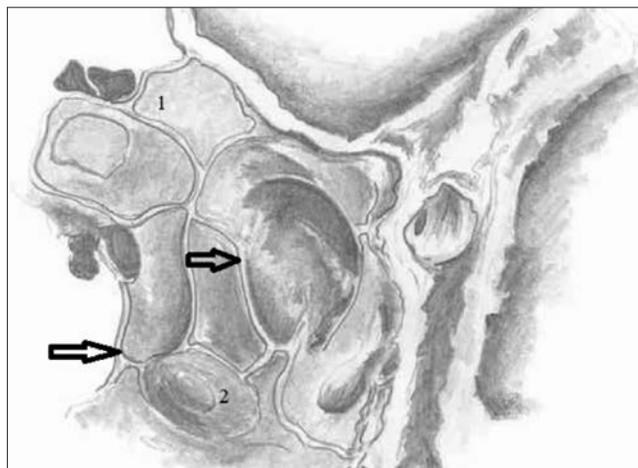


Рис.1 Строение альвеолы (рисунок с микрофотографии).

1. Альвеолоцит 1-го порядка.

2. Альвеолоцит 2-го порядка.

Стрелка указывает на межклеточные соединения

В статье «Роль эпителиальных клеток в идиопатическом фиброзе легких» [2] авторы описывают множество патологических механизмов, возникающих при данном заболевании.

В норме эпителиальный компонент альвеолы представлен альвеолоцитами 1-го и 2-го порядков (Рис. 1). 90% из них составляют альвеолоциты 1-го порядка – это крайне тонкие клетки, связанные с капиллярами, основной их задачей является газообмен. Альвеолоциты 2-го порядка составляют остальную часть и представляют собой крупные округлые клетки, расположенные в углах альвеол. Они осуществляют несколько задач, таких как синтез и секрет сурфактанта, возобновление альвеолоцитов 1-го порядка (клетки 2-го порядка – это предшественники клеток 1-го порядка), транспорт натрия для уменьшения количества внутриальвеолярной жидкости, а также участие в иммунном ответе.

При воздействии повреждающих факторов клетки 2-го порядка начинают размножаться и мигрировать к месту патологического воздействия, формируя защитный барьер (так как альвеолоциты 1-го порядка крайне хрупкие, в то время как клетки 2-го порядка устойчивы к воздействиям и в норме обеспечивают регенерацию эпителия после повреждения). По окончании воздействия повреждающего фактора клетки 2-го порядка должны дифференцироваться, и соотношение альвеолоцитов 1-го и 2-го порядков должно вернуться к нормальному, чего при ИФЛ не происходит.

Кроме того, активированные эпителиальные клетки продуцируют множество медиаторов, создавая профибротическое окружение в легких, а также демонстрируют дефект в высвобождении некоторых ан-

тифибротических медиаторов, таких как простагландин-2 (Рис. 2).

Таким образом, этот каскад процессов при ИФЛ, однажды начавшись, уже является необратимым, и изменения в легком прогрессируют и охватывают все больший и больший объем органа, приводя в конечном итоге к несовместимой с жизнью дыхательной недостаточности.

К возможным факторам, провоцирующим развитие ИФЛ, относят вирусы (у человека это вирус герпеса, вирус Эпштейн-Барра и цитомегаловирус), табачный дым

и тяжелые металлы. Но несомненно то, что должна быть еще и генетическая предрасположенность, некий дефект, который приведет к сбою нормального ответа на воздействие повреждающего агента.

Клинические симптомы и диагностика

Симптомы заболевания неспецифичны – обычно это прогрессирующая одышка и тахипноэ, непереносимость нагрузок, кашель. При аускультации обычно вы-

О ПЕРСПЕКТИВАХ



Валентин Герке

КОЛОНКА НАУЧНОГО РЕДАКТОРА

Сотрудничество специалистов ветеринарной медицины и медицины человека – важный фактор взаимного роста. Так, из гуманной медицины в ветеринарию заимствуется диагностический подход, технологии, современное оборудование. В свою очередь, исследования в ветеринарии помогают понять и изучить ряд болезней человека, определить наиболее эффективные способы профилактики. Исследования в области ветеринарии, а особенно совместные исследования ветеринарного и гуманного направлений очень важны как для улучшения качества ветеринарной помощи, так и (что более важно) для увеличения уровня жизни населения и оценки экологии в целом.

Дыхательная система организма, способная к быстрому реагированию, находится в постоянном контакте с окружающей средой и оказывается наиболее чувствительна к изменениям экологической обстановки. Пульмонологические болезни собак и кошек во многом сходны с таковыми болезнями у человека, что

делает особенно актуальным сотрудничество в этом вопросе.

Пульмонология, как отдельное направление в ветеринарной практике, на сегодняшний день не развита, но накопление знаний в области болезней дыхательной системы, несомненно, приближает нас к необходимости формирования еще одной специализации ветеринарного врача.

В медицине человека пульмонология начала развиваться в конце 19 века. В 1884 году был выделен пневмококк, перед этим крупозную пневмонию определили как нозологическую единицу. В то же время Пирогов Н.И. дал описание повреждений легких при контузии грудной клетки. В конце 19 – начале 20 века велись масштабные изучения физиологии и патофизиологии респираторной системы. Сейчас в гуманной медицине определена отдельная специализация врача, занимающегося болезнями дыхательной системы, – пульмонолог.

В ветеринарии вопросы пульмонологии решают специалисты различных направлений. Отдельными вопросами болезней легких занимаются инфекционисты и аллергологи, реаниматологи, кардиологи, а в вопросах хирургии – торакальные хирурги. Наиболее развитое направление из перечисленных – кардиологическое, в связи с чем, пульмонологию и приписывают к подразделу кардиологии. Тем более, что клинические признаки дыхательной и сердечной недостаточности похожи и тесно взаимосвязаны.

В представленной статье подробно рассмотрены основные аспекты фиброза легких. Это и есть та самая болезнь, изучение которой столь актуально для медицины человека. Эта болезнь встречается гораздо чаще, чем поставленный нами диагноз, т.к. для подтверждения этого диагноза требуются высокотехнологические исследования. Благодаря взаимной заинтересованности в этом вопросе ветеринарных врачей и специалистов гуманной медицины можно говорить о перспективности этого направления.

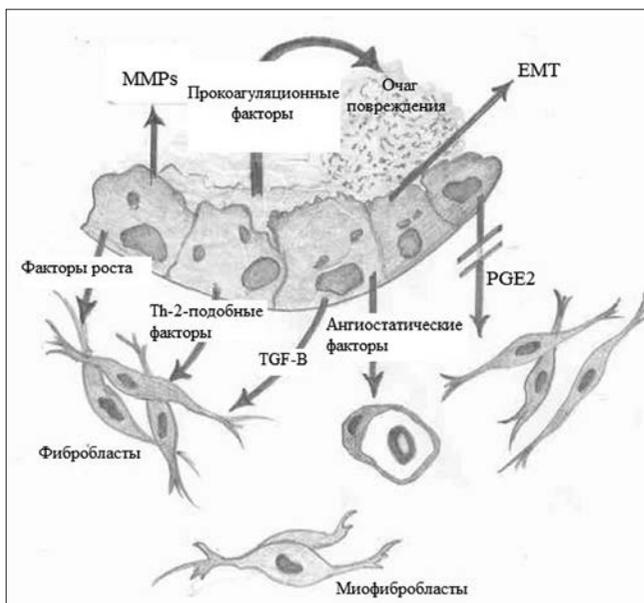


Рис.2 Активированные эпителиальные клетки секретируют ряд медиаторов, создающих профибротическую среду в легких с ИФЛ. MMPs – межклеточные металлопротеиназы. EMT – эпителиально-мезенхимальное перемещение. PGE2 – простагландин-2. TGF-β – трансформирующий фактор роста-β («бэтта»). Th2 – клетка Т-хелпер, тип 2

являются звуки «треска» (связаны с коллабированием бронхов в ткани поврежденного легкого).

Дифференциальная диагностика подразумевает исключение хронического бронхита и обширных поражений легких иной этиологии.

Для постановки диагноза рекомендованы:

1. Визуализация легких (рентген в двух проекциях, УЗИ грудной полости и компьютерная томография с высоким разрешением);
2. Бронхоскопия и бронхо-альвеолярный лаваж;
3. Биопсия легкого;
4. Анализ газового состава крови, а также общеклинический и биохимический анализы.

Ниже приведены рентгеновские снимки с характерными изменениями ткани легкого и УЗИ-изображение данного легкого для сравнения (пациент – вест хайленд вайт терьер Ума, 9 лет) (**Рис. 3, 4, 5**).

Лечение

В связи с тем, что механизмы возникновения и развития болезни все еще исследуются, и нет данных ни о возможностях ранней диагностики, ни об опциях возможной остановки патологического каскада идиопатического фиброза, специфического лечения данной болезни нет.



Рис.3 Ума, ВХВТ, 9 лет. Рентгенографическая картина легких при ИФЛ. 1. Значительно уплотненная ткань легкого. 2. Трахея. 3. Главный бронх



Рис.4 Ума, ВХВТ, 9 лет. Рентгенографическая картина легких при ИФЛ. 1. Значительно уплотненная ткань легкого. 2. «Воздушная бронхограмма»

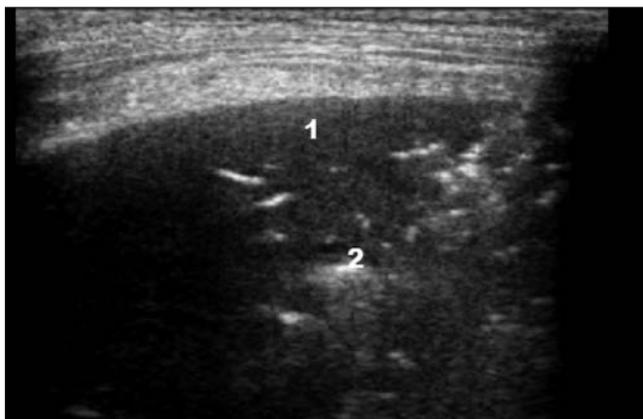


Рис.5 Ума, ВХВТ, 9 лет. Ультразвуковая картина легкого при ИФЛ.

1. Ткань легкого (по плотности схожа с паренхимаозным органом). 2. Единичные бронхи с воздухом

Вся терапия сводится к симптоматическим средствам – это кортикостероиды (преднизолон), метилксантиновые бронходилататоры (теофиллин), антибактериальные препараты (при наличии сопутствующего воспаления подбирать желательнее на основании данных проведенного бронхоальвеолярного лаважа), а также лечение легочной гипертензии – при наличии данных о ее присутствии (необходимо проведение эхокардиографии и дальнейший мониторинг ответа на терапию при назначении силденафила).

У кошек (как дальше будет описано в клиническом примере) возможно образование вторичного плеврального выпота вследствие тяжелой правожелудочковой недостаточности на фоне развившейся легочной гипертензии. Соответственно, также может потребоваться периодическая эвакуация выпота посредством плевростомии.

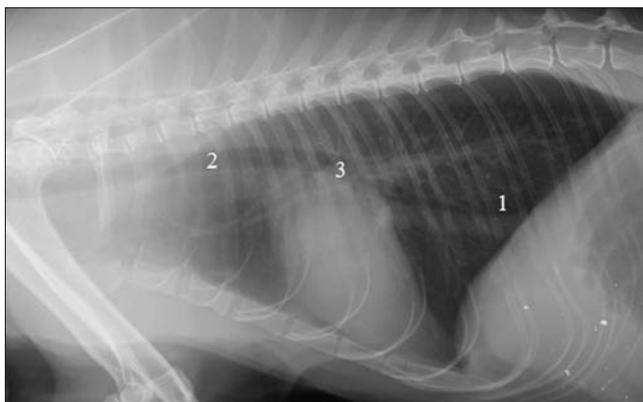


Рис.6 Кеша, британский, 7 лет. Обзорная боковая проекция, март, 2013 г.

1. Умеренно уплотненная ткань легкого (снижена воздушность). 2. Трахея. 3. Главный бронх

Клинический случай

7-летний кот породы британская короткошерстная поступил на прием к кардиологу в декабре 2013 г. с гидротораксом. В истории болезни – хронические проблемы с ЖКТ, исключены хронические вирусные инфекции. В марте 2013 года был однократный эпизод синкопы. Рентгеновские снимки – без специфических изменений (**Рис. 6, 7**).

На приеме – ортопноэ, брадикардия (ЧСС 80-100), по УЗИ – значительное количество жидкости в плевральной полости. Проведен торакоцентез, жидкость направлена на цитологическое исследование. Эхокардиография выявила значительное расширение правых камер сердца (**Рис. 8**) и полых вен, трикуспидальную регургитацию 3 степени. Левые камеры – без признаков гипертрофии миокарда, левое предсердие умеренно расширено. Первичного кардиологического диагноза не установлено.

По результату цитологии жидкости – транссудат.

В план диагностики были включены: ОКА и биохимия крови, исключение право-левых сбросов крови (баббл-тест), исследование на диروفилариоз (тест на АГ).

Коту была назначена терапия застойной правожелудочковой недостаточности (ингибиторы АПФ, фуросемид и верошпирон, ветмедин, аспирин-кардио, курс таурина, а в дальнейшем в терапию был также добавлен силденафил).

Раз в 3-4 недели проводился торакоцентез и контрольное эхокардиографическое исследование. В марте, помимо гидроторакса, начал формироваться асцит, умеренный, не требующий эвакуации, и развилась почечная недостаточность. В апреле 2014 года владельцы приняли решение об эвтаназии, так как качество

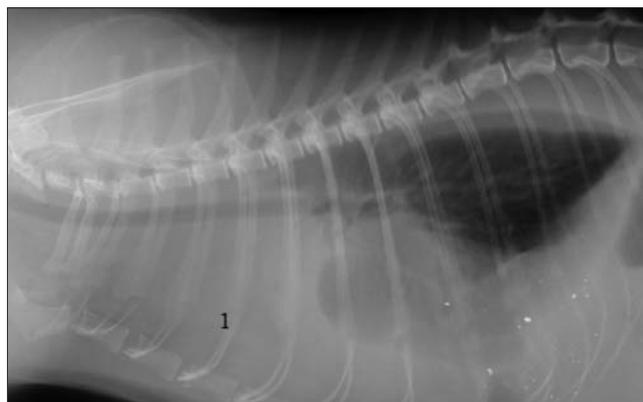


Рис.7 Кеша, британский, 7 лет. Обзорная боковая проекция, декабрь, 2014 г.

1. Выраженное количество свободной жидкости в грудной полости (гидроторакс)

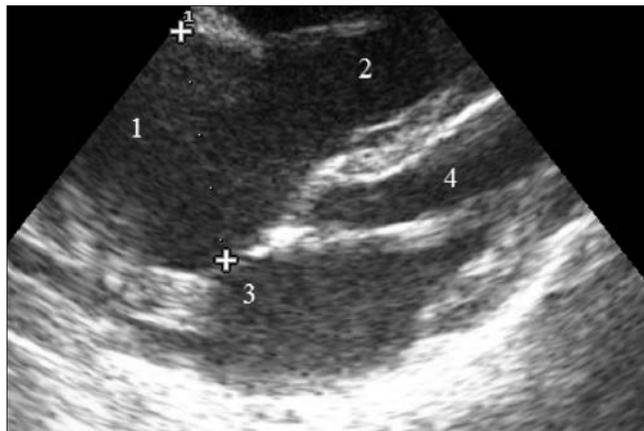


Рис.8 Эхокардиографическое изображение камер сердца Кеша.

1. Значительно расширенное правое предсердие.
2. Значительно расширенный правый желудочек.
3. и 4. Левое предсердие и желудочек, неизмененные

жизни кота ухудшилось, а жидкость в плевральной полости стала набираться быстрее.

После эвтаназии было проведено патологоанатомическое вскрытие.

На вскрытии выявлено тотальное изменение правого легкого (визуально легкое напоминало мышечный орган, было уменьшено, спаяно с перикардом), реактивно воспаленная плевра. Левое легкое ателектазировано. Значительно расширены сосуды легких, а также полые вены. Выявлены гепатомегалия и кровенаполнение печени. Гидроторакс, асцит (транссудат) (**Рис. 9, 10, 11**).

Легкое, часть плевры и миокарда отправлены на гистологическое исследование в Англию.

Патоморфологический диагноз – идиопатический фиброз легкого (**Рис. 12, 13**).

Заключение

Заболевания дыхательной системы – частая проблема, с которой ветеринарные врачи сталкиваются в своей практике почти ежедневно. Кроме уже знакомых нам воспалительных и обструктивных болезней трахеи, бронхов и легких все чаще мы сталкиваемся с пациентами, демонстрирующими разнообразные неспецифические симптомы, непонятную нам рентгенографическую картину грудной полости и ряд изменений, которые сложно привязать к знакомым диагнозам.

В большинстве случаев владельцы не готовы идти на риски диагностических операций на грудной полости или на такие дорогостоящие исследования, как компьютерная томография, так что в нашем арсенале остается совсем немного инструментов для постанов-



Рис.9 Кеша, британский, 7 лет. Патологоанатомическая картина.

1. Сердце.
2. Измененные доли легких (уменьшены, уплотнены, спаяны с перикардом и средостением).
3. Реактивная плевра



Рис.10 Кеша, британский, 7 лет. Патологоанатомическая картина.

1. Значительно расширенное ушко правого предсердия и само предсердие.
2. Значительно расширенный правый желудочек.
3. Расширенная каудальная полая вена



Рис.11 Кеша, британский, 7 лет. Патологоанатомическая картина. Отпрепарированное легкое.

1. Доли легкого по внешнему виду напоминают мышечный орган

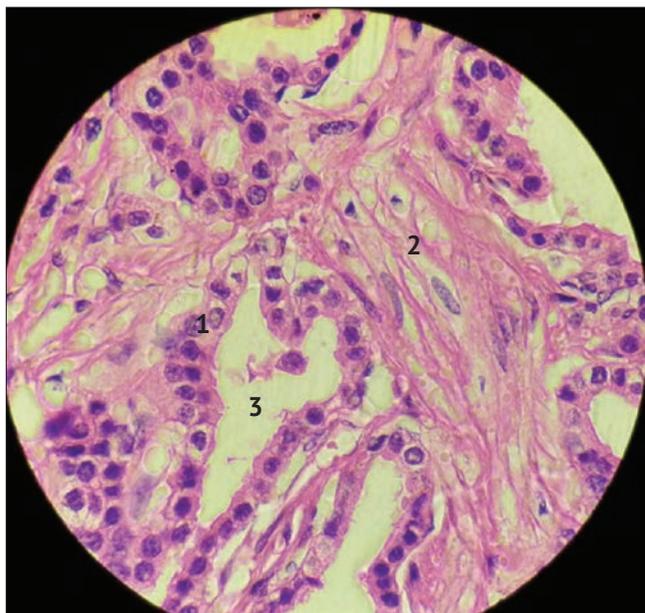


Рис.12 Микрофото. Гистопрепарат ткани легкого Кеши.
1. Альвеолоциты 2-го порядка.
2. Фибробласты.
3. Просвет альвеолы

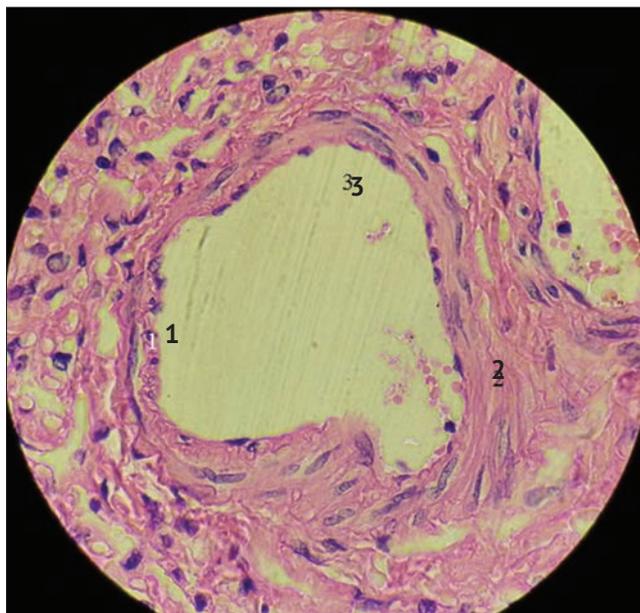


Рис.13 Микрофото. Гистопрепарат легкого Кеши.
1. Альвеолоциты 2-го порядка.
2. Фибробласты.
3. Просвет альвеолы

ки точного диагноза, а соответственно, и назначения адекватной терапии и объяснения владельцам каких-либо прогнозов.

Идиопатический фиброз легких относится как раз к таким сложно диагностируемым патологиям, для точной постановки диагноза требуется гистологическое исследование ткани пораженного легкого.

При подозрении на данную патологию, для того чтобы сформировать список дифференциальных диагнозов и определиться с ведущим, стоит тщательно собрать анамнез (высока вероятность ИФЛ, если это терьер среднего возраста и старше, особенно ВХВТ), выяснить, были ли у животного инфекционные заболевания дыхательной системы, как давно появились симптомы, прогрессируют ли они и как быстро, уточнить переносимость нагрузок, данные о наличии кашля и одышки, провести все доступные методы визуальной диагностики грудной полости.

Если возникает подозрение на ИФЛ, необходимо объяснить владельцу суть проблемы, прогнозы и предложить более точную диагностику – КТ грудной полости и диагностическую торакоскопию с забором ткани легкого, совмещенную с бронхоальвеолярным лаважем и эндоскопической визуализацией бронхиальной системы.

В любом случае найдутся владельцы, которые захотят пройти путь диагностики до конца, и информация, полученная от таких – пусть единичных – случаев, окажется ценным вкладом в развитие изучения забо-

леваний легких в целом и идиопатического фиброза в частности.

Также не стоит забывать, что ИФЛ – это заболевание, общее для человека и животных, и кто знает, может быть однажды тот вклад, который сделает каждый из нас, занимаясь кропотливой диагностикой и ведением учета подобных случаев, станет важным звеном в поиске предупредительных или спасительных мер в гуманной медицине. ■

Литература

1. Jesse Roman, Kevin K. Brown, Amy Olson, Brendan M. Corcoran, Kurt J. Williams. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Comparative Pathobiology of Fibrosis Lung Disorders in Humans and Domestic Animals. – 2013, may.
2. Moises Selman, Annie Pardo. Role of Epithelial Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: From Innocent Targets to Serial Killers // Proc Am Thorac Soc. – 2006, Vol 3, pp. 346-372.
3. Stephan A. Carey. Update On Canine and Feline Pulmonary Fibrosis. Michigan State University College of Veterinary Medicine.
4. Brendan Corcoran. Seminar, summarized by Donna Hegstrom. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2002, october (опубликовано на сайте Westie Foundation of America, 2003).