

*Наблюдая больного, необходимо помнить, что диагноз есть более или менее вероятная гипотеза.*

**СП. Боткин.**

Заболеваемость и летальность от интерстициальных болезней легких (ИБЛ) возрастает во всем мире [2, 9]. Сегодня можно назвать большое число заболеваний, имеющих признаки ИБЛ. Очевидно, что ИБЛ уже не являются редкой патологией в пульмонологической практике и в специализированных стационарах составляют около 20% среди всех заболеваний легких [6]. Интерстициальная ткань между альвеолярными и эндотелиальными базальными мембранами представляет собой плацдарм для патологических изменений при различных формах ИБЛ. Фиброзирующий альвеолит (ФА) - одно из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы ИБЛ. В это собирательное понятие включены интерстициальные пневмонии (ИП) - клинико-патогенетические формы ИБЛ, характеризующиеся сходными клинико-рентгенологическими признаками, однако существенно различающиеся по морфологическим и лечебно-прогностическим критериям. ИП - термин, который широко используется в зарубежной литературе, международных согласительных документах. При этом разные виды интерстициальных пневмоний, представляющие собой неспецифический иммунный ответ легочной ткани на повреждение, имеют различное соотношение интраальвеолярных и межальвеолярных патологических изменений [1, 8]. В соответствии с последней Международной классификацией 2002 года рекомендуется выделять несколько видов ИП [7]. Обычная интерстициальная пневмония (ОБИП), которая чаще всего ассоциируется с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА). Острая интерстициальная пневмония (ОсИП), ассоциируемая с синдромом Хаммена-Рича. Также выделяют неспецифическую интерстициальную пневмонию (НсИП), десквамативную интерстициальную пневмонию (ДИП), организующую пневмонию на фоне облитерирующего бронхиолита (ОПОБ), лимфоцитарную интерстициальную пневмонию (ЛИП). ОБИП в виде фиброзирующего альвеолита может быть обнаружена у отдельных пациентов при системных заболеваниях соединительной ткани, ревматических болезнях или при осложнениях медикаментозной терапии. Однако более чем в 80% случаев причина ОБИП остается невыясненной, вследствие чего часто используется термин идио-патического (криптогенного) фиброзирующего альвеолита (ИФА). Тем не менее в каждом конкретном случае ФА предпринимаются активные попытки поиска возможной причины его возникновения [4]. Для подобной инициативы наиболее аргументированной представляется точка зрения, учитывающая генетическую предрасположенность к избыточному фиброзообразованию в ответ на неспецифическое повреждение респираторных отделов легких. Известен целый ряд экзогенных факторов, способных вызывать у предрасположенных пациентов первичное повреждение альвеолярного эпителия, интерстиция, сосудистого эндотелия с последующим образованием диффузного фиброза. Описаны факторы курения, различные виды металлической и древесной пыли, порошкообразные наркотические средства, латентные «медленные» вирусы, рефлюксэзофагит [3, 9]. Экзогенными факторами могут выступать аллергические или токсические свойства некоторых лекарств, кислород и другие возможные источники кислородных радикалов, а также факторы профессионального пылевого и радиационного воздействия (пневмокониозы, радиационные ИБЛ). В доказанных клинических случаях используются термины экзогенно-аллергического или экзогенно-токсического фиброзирующего альвеолита, а также лекарственно обусловленного фиброзирующего альвеолита (интерстициального пневмонита).

В отечественной терминологии при наличии альвеолярно-интерстициальной диссеминации рекомендуется использовать термин интерстициального пневмонита, а не интерстициальной пневмонии, поскольку термином пневмонии обозначается инфекционное (преимущественно бактериальное) заболевание респираторных отделов легких [1, 5]. Диагностика и дифференциальная диагностика ФА основана на оценке комплекса клинико-анамнестических, инструментально-функциональных и биопсийно-морфологических данных. Биопсийно-морфологическая верификация диагноза является «золотым» стандартом, однако не считается при этом абсолютно обязательным и единственно возможным методом диагностики ИБЛ. Это объясняется возрастающей распространенностью ИБЛ и очевидными недостатками хирургической биопсии легкого: инвазивностью, высокой стоимостью, однократностью исследования, возможной летальностью у тяжелых больных с декомпенсированной дыхательной недостаточностью. Более того, как рентгенологическая, так и патоморфологическая картина может быть неотличима при интерстициальных поражениях установленной природы и ИФА. В связи с этим предложены следующие критерии верификации диагноза ИФА без биопсии легких [8].

**Большие критерии:**

1. Исключение известных причин ИБЛ;
2. Рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания с нарушением газообмена;
3. Двусторонние ретикулярные тени в нижних отделах легких с минимальными изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии высокого разрешения;
4. Трасбронхиальная биопсия или бронхоальвеолярный лаваж не обнаружили признаков другого заболевания.

**Малые критерии:**

1. Возраст старше 50 лет;
2. Постепенное начало необъяснимой одышки при физической нагрузке;
3. Длительность заболевания более 3 мес.;
4. Инспираторная крепитация над базальными отделами легких («целлофановые» хрипы).

Считается, что наличие 4 больших и 3 малых критериев достаточно для постановки диагноза ИФА без проведения хирургической биопсии легкого. Тем не менее трансторакальная биопсия выполняется и на ранних этапах обследования больных для исключения других ИБЛ: гранулематозов (саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит), криптогенной организуемой пневмонии, опухолей, инфекционных заболеваний, эозинофильных, лучевых пневмонитов, гистиоцитоза, альвеолярного протеиноза [1].

Приведенная клиническая демонстрация представляет особенности течения ФА, проявляющегося интерстициальными изменениями в органах дыхания, и сложности, с которыми приходится сталкиваться врачу при верификации диагноза и дифференциальной диагностике.

*Больная У.*, 68 лет. Поступила в специализированное пульмонологическое отделение ГКБ № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск 17.09.2004 г. с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке и уменьшающуюся после приема бронхолитиков; сухой кашель, боли при кашле в правой половине грудной клетки; рецидивирующий субфебрилитет, общую слабость. Из анамнеза выяснено, что сухой, приступообразный кашель впервые появился более 20 лет назад. Одновременно с ним стало фиксироваться периодическое повышение СОЭ до 45 мм/час. По поводу хронического кашля больная неоднократно обращалась к врачу поликлиники, диагностировался бронхит, обструктивная болезнь легких, назначалось симптоматическое лечение. Причина ускорения СОЭ не была выяснена.

Около 4 лет назад больную стали беспокоить появившиеся приступы затрудненного дыхания, чаще ночью и в утренние часы, усилилась одышка постоянного характера, которая имела неуклонно прогрессирующий характер. Это привело к резкому снижению толерантности к физической нагрузке и качества жизни. В 2001 г. больная в условиях стационара по поводу вышеуказанных жалоб впервые был поставлен диагноз бронхиальной астмы и назначены ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) (беклометазона дипропионат в суточной дозе 1000 мкг), ингаляционные бронхолитики. Течение болезни в этот период улучшилось: уменьшилась частота приступов затрудненного дыхания, однако одышка возникала на незначительную физическую нагрузку, появилось ощущение постоянного «тяжелого» дыхания. В феврале 2004 г. больная самостоятельно отменила ингаляционные ГКС, продолжая принимать ингаляционные симпатомиметики и пролонгированные пероральные метилксантины. На этом фоне частота приступов удушья оставалась неинтенсивной, однако прогрессирование одышки потребовало повторного обращения к врачу поликлиники в сентябре 2004 года. Проведенная флюорография органов грудной клетки позволила выявить двусторонние ретикулярные тени в базальных отделах легких на фоне диффузного усиления легочного рисунка. Больная была направлена на консультацию к фтизиатру. Проведено дополнительное обследование, включая томографию легких, повторное исследование на микобактерии туберкулеза. Диагноз туберкулезного процесса был снят. Больная продолжала наблюдаться с диагнозом бронхиальной астмы. Сопутствующая патология была представлена ИБС по типу стенокардии напряжения II функционального класса и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, гипертонической болезнью с длительным анамнезом (более 20 лет) и максимальными цифрами АД (180/100 мм рт. ст.). Для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий больная на протяжении трех лет принимала амиодарон в дозе от 200 до 400 мг в сутки, а также периодически пользовалась ингибиторами АПФ и мочегонными препаратами ввиду артериальной гипертонии. Особо следует отметить, что больная занималась самолечением. В течение последних 3 лет она регулярно принимала перекись водорода до 10 капель в сутки ежедневно для лечения артериальной гипертонии. Профессиональный анамнез без особенностей. Контакта с возможными профессиональными факторами, имеющими потенциально патогенное воздействие на систему органов дыхания, не выявлено. Аллергологический анамнез отягощен непереносимостью кордафлекса и амброгексала (появляется крапивница). Родная сестра страдает бронхиальной астмой. В 2000 г. больная перенесла хо-лецистэктомию по поводу желчекаменной болезни. В гистологическом анализе биопсийных материалов, полученных во время операции, по патоморфологическому заключению имелись признаки микронодулярного цирроза печени.

С основным диагнозом бронхиальная астма, эндогенная, средней степени тяжести, стадия обострения средней степени тяжести, дыхательная недостаточность II степени больная была госпитализирована.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,7 °С. Кожный покров бледный с серым оттенком, умеренной влажности, в области спины и груди - «сосудистые звездочки»,

ногтевые фаланги кистей рук изменены по типу «барабанных палочек» с деформацией ногтевых пластинок («часовые стекла»). Щитовидная железа и периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка эмфизематозно изменена, безболезненная. Подвижность легочного края снижена до 3 см по средним аксиллярным линиям с обеих сторон. Отмечалось укорочение перкуторного тона над нижними отделами и коробочный оттенок над верхними отделами обоих легких. При аускультации обращали на себя внимание жесткий характер дыхания, сухие рассеянные и трескучие (пневмосклеротические) хрипы над нижними и средними отделами с обеих сторон. ЧДД в покое - 24 в 1 мин., АД - 140/100 мм рт. ст., ЧСС - 90 уд. в 1 мин., тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. В не урологическом статусе без особенностей. Периферических отеков нет.

При лабораторно-инструментальном обследовании К1 получены следующие результаты: Н1

- общий анализ крови: Нв - 127 г/л, лейкоциты - ш 8,5-10<sup>9</sup> /л, э - 0, б - 1%, п/я - 1%, с/я - 65%, л - 31% м
- СОЭ - 33 мм/час; «и
- биохимический анализ крови: серомукоид - 0,34 с ед., С-реактивный белок и ревматоидный фактор отрицательные. Остальные показатели без изменений; В1
- выявлены положительные NS-антитела к вирусному о гепатиту «С»; д<
- в жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявлен рост непатогенных микроорганизмов (Mісососсис), ко- б личество лейкоцитов до 30 в п/з, с/я - 81%, м - 10%, л - н 9%; в
- в иммунологическом статусе выявлен вторичный иммунодефицит с депрессией по Т-клеточному звену н (Т-лимфоциты: абс. - 820/мл, CD4 - 22%, CD8 - 12%, с Т-комплексные - 32%), ЦИК - 70 ед., IqA - 2,1 г/л, IqG - 14,6 г/л, IqM - 1,5 г/л; р
- анализы мочи и кала без патологии; с
- компьютерная спирография с бронхолитической р пробой на стандартную дозу сальбутамола (400 мкг): при- (рост ОФВ1 - (-2, 2%), ОФВ1 - 80,93%, ЖЕЛ - 68,36%, ин- I деке Тиффно - 90,76%. По программному заключению: нарушений бронхиальной проходимости не выявлено, I умеренное снижение ЖЕЛ, рестриктивные нарушения | J ФВД 'с

• при рентгенологическом исследовании выявлена f диффузная деформация легочного рисунка по сетчато-ячеистому типу в базальных отделах с наличием двухсторонних ретикулярных теней, признаками миллиарной Ш диссеминации и повышением прозрачности легочной рі ткани в верхних отделах;

• по результатам диагностической фибробронхоскопии выявлен диффузный поверхностный трахеобронхит ст.;

• на ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 85 в мин., признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушений проводимости и ритма не выявлено;

• по данным эхокардиографии отмечалось незначительное расширение полости левого предсердия (3,8 см), умеренное утолщение межжелудочковой перегородки (1,1 см), уплотнение аорты. Фракция выброса - 62% (по Teicholz);

- ультразвуковое исследование брюшной полости выявило размеры печени на верхней границе нормы (ВР - 152 мм, ККР - 94 мм). Состояние после холецистэктомии. Диффузные изменения в структуре печени и поджелудочной железы. Селезенка не увеличена;

• при фиброгастроскопии выявлен диффузный поверхностный гастрит;

• для уточнения поражения печени проведена статическая сцинтиграфия. Выявлены умеренные диффузные изменения в печени.

• Больной назначена инициальная терапия беродуалом (1 мл 4 раза в день через небулайзер), преднизолоном (60 мг 2 раза в день внутривенно капельно), отхаркивающими, мочегонными, гипотензивными, гепарином (20 тыс. ед./сут. в течение 7 дней в первые дни госпитализации).

Диагностическая неопределенность послужила причиной для проведения консилиума с участием специалистов: пульмонолога, фтизиатра, ревматолога, гастроэнтеролога, торакального хирурга. Были отвергнуты установленные ранее диагнозы бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, а также, с большой долей вероятности, по заключению консилиума исключались системные заболевания соединительной ткани, туберкулез и онкологическая патология. Заподозрен диагноз фиброзирующего альвеолита. Для морфологической верификации предполагаемого диагноза было решено провести открытую биопсию легкого, что в последующем

могло служить основанием для тактики ведения, выбора объема и качества терапии.

Больная была переведена в специализированное хирургическое отделение клинической больницы, где после соответствующей подготовки проведена операция: передняя торакотомия справа. Краевая аппаратная резекция (S8) нижней доли правого легкого. Дренирование плевральной полости по Бюлау.

Макроскопически нижняя доля правого легкого уменьшена в объеме, отмечалась выраженная дольчатость паренхимы, серого цвета и значительное снижение эластичности легочной ткани. Очаговых образований не выявлено. Костальная плевра не изменена. Ткань легкого направлена на гистологическое исследование.

По патоморфологическому заключению микроскопическая картина биоптата соответствовала фиброзирующему альвеолиту. Она характеризовалась резко выраженным межальвеолярным фиброзом, увеличением содержания коллагеновых волокон, организацией фибринозного экссудата. Среди крупных полей фиброзной ткани и массивных гладкомышечных пучков определялось множество бронхоэктазов с аденоматозно-кистозной перестройкой легочной ткани. В мелких сосудах картина соответствовала миелофиброзу с обильной лимфоцитарной инфильтрацией. Среди фиброзной ткани определялись крупные участки жировой ткани вследствие дегенеративных изменений (рис. 1).

Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжалась начатая в пульмонологическом отделении терапия бронхолитиками, отхаркивающими, больной назначены антибиотики. Жалобами, определяющими состояние пациентки, были одышка при обычной ходьбе и незначительной нагрузке, редкий малопродуктивный кашель, слабость.

Теперь предстояло определиться с генезом морфологически установленного фиброзирующего альвеолита. При этом обсуждался как идиопатический ФА, так и ФА, индуцированный амиодороном, вирусом гепатита С или перекисью водорода.

По данным литературы известно, что интерстициальные фиброзирующие поражения легких лекарственного происхождения встречаются у 5-10% пациентов, получающих цитостатическую терапию, нитрофураны, препараты золота или амиодарон, при приеме которого в дозе более 400 мг/сут. заболевание может развиваться через несколько месяцев. К факторам риска лекарственного ФА относят пожилой возраст, хронические заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких), кислородотерапию [5].

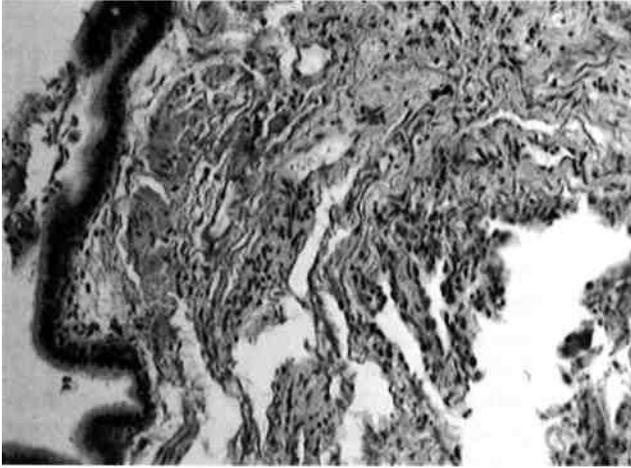
Имеющее место в данном случае сочетание факторов лекарственного (амиодорон), оксидативного (перекись водорода) и вирусного (вирус гепатита С) воздействия могло индуцировать интерстициальное воспаление легких с цитотоксическими реакциями и накоплением макрофагов, лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток, обладающих фиброгенной активностью. Выявить единый идентифицирующий фактор и верифицировать ФА как ИБЛ с известной этиологией (лекарственной, экзогенно-токсической или вирусной) в данном конкретном случае с позиций доказательной медицины не представилось возможным. Вероятно, пусковыми факторами заболевания, наряду с хронической инфекцией вирусом гепатита С, явились и экзогенно-токсические факторы. Учитывая наличие положительных NS-антител к вирусному гепатиту С, симптомы и морфологические данные микронодулярного клинически компенсированного цирроза печени, ведущим этиопатогенезом заболевания был признан вирус гепатита С. Амиодорон и перекись водорода, видимо, явились теми экзогенно-токсическими факторами, которые ускорили прогрессирование фиброзирующего альвеолита. Косвенным подтверждением приведенной диагностической версии (факторов сочетанного воздействия в происхождении ФА) послужило относительно благоприятное и многолетнее течение заболевания, не характерное для ИФА. Кроме того, следует учесть мнение и о том, что «криптогенный» фиброзирующий альвеолит может быть обусловлен комбинацией индуцирующих факторов: генетических, приобретенной чувствительностью и пусковыми механизмами воздействия [9].

При выписке клинический диагноз был сформулирован следующим образом.

Основной: фиброзирующий альвеолит, индуцированный вирусом гепатита С, стадия «сотового» легкого. Осложнение: дыхательная недостаточность II степени.

Сопутствующий диагноз: ИБС, стенокардия II ФК, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь II стадии, риск 4. Хронический вирусный гепатит С, микронодулярный цирроз печени в стадии компенсации.

Больной рекомендовано отказаться от лечения амиодороном, прекратить прием перекиси водорода, продолжить прием системных ГКС в суточной дозе 30 мг, преднизолона внутрь, ингаляционных бронхолитиков (беродуала Н по 2 вдоха 4 раза в день) и ингаляционных ГКС (беклозона 0,00025 по 2 вдоха 4 раза в день). Таким образом, дополнительная верификация этиологически значимых факторов позволила окончательно уйти от диагностической гипотезы ИФА и способствовала более обоснованно рекомендовать тактику дальнейшего лечения и ведения больной.



*Рисунок 1. Трансторакальная биопсия легкого. Фрагмент. Гипертрофия мышечной оболочки артериолы с сужением просвета, межальвеолярным фиброзом и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином x200.*