

Дифференциальная диагностика легочных эозинофилий и инфильтратов инфекционной природы

И.Э. Степанян

Необходимость дифференциальной диагностики **легочных эозинофилий** (ЛЭ) и инфильтративных процессов в легких инфекционной природы возникает в работе как пульмонологов, так и терапевтов. Поскольку имеется схожесть симптомов и рентгенологической картины названных процессов, эта необходимость обычно возникает в ситуациях, когда отсутствует адекватный ответ на антибактериальную терапию. Эозинофилия крови имеет место не во всех случаях ЛЭ, что также затрудняет правильную первоначальную диагностику. С другой стороны, врачи зачастую расценивают эозинофилию крови как проявление побочных эффектов антибактериальных препаратов у больных пневмонией. Эти сложности часто становятся причинами диагностических ошибок.

Легочные эозинофилии

К ЛЭ принято относить:

- бронхиальную астму (БА);
- простую легочную эозинофилию (ПЛЭ);
- острую эозинофильную пневмонию (ОЭП);
- хроническую эозинофильную пневмонию (ХЭП);
- гиперэозинофильный синдром;
- тропическую легочную эозинофилию;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
- синдром Черджа–Стросс (СЧС).

Повышение содержания эозинофилов в легочной ткани наблюдается и

при таких заболеваниях, как экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), узелковый периартериит, лангерганс-клеточный гистиоцитоз, однако роль эозинофильного воспаления в патогенезе этих заболеваний второстепенна.

Спектр клинических и рентгенологических проявлений ЛЭ велик, однако необходимость дифференцировать их с воспалительными процессами инфекционной природы (пневмонией или инфильтративным туберкулезом) возникает, главным образом, при так называемых **легочных инфильтратах с эозинофилией**.

Простая легочная эозинофилия (синдром Леффлера) может быть обусловлена гельминтозами, микозами, пищевой аллергией, приемом медикаментов, воздействием никеля или быть идиопатической. ПЛЭ характеризуется отсутствием симптомов или малой их выраженностью, наличием “летучих” инфильтратов в легких на рентгенограммах. Высокая эозинофилия определяется в крови (>250 клеток в 1 мкл), **бронхоальвеолярных смывах** (БАС) и биоптатах легких, при этом отсутствуют васкулит, некроз, гранулемы. Уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) в крови значительно повышен. Эффективно лечение **глюкокортикостероидами** (ГКС). Возможно спонтанное выздоровление.

Острая эозинофильная пневмония может быть идиопатической, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, вызванной табачным дымом. ОЭП обычно развивается в возрасте 15–45 лет и характеризуется острым началом с лихорадкой, выраженной одышкой. На рентгенограммах определяются диффузные инфильтративные изме-

нения в легких, возможен плевральный выпот. Эозинофилия в крови может отсутствовать, но всегда обнаруживается в БАС и биоптатах легких. В тяжелых случаях ОЭП может протекать по типу острого респираторного дистресс-синдрома с выраженной дыхательной недостаточностью и гипоксемией. Эффективно лечение системными ГКС в больших дозах (до 2 мг/кг), в 20–25% случаев возможно спонтанное выздоровление. Продолжительность заболевания не более 1 мес, рецидивы не характерны.

Хроническая эозинофильная пневмония может ассоциироваться с приемом медикаментов, гельминтозами, микозами, ревматоидным артритом, Т-клеточными лимфомами, саркоидозом, атипичными микобактериозами или быть идиопатической. Обычные симптомы ХЭП – длительно существующие кашель, одышка, удушье, субфебрильная лихорадка, недомогание. При рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) определяется диффузная инфильтрация паренхимы и интерстиция легких, возможны очаговая диссеминация, плевральный выпот. Эозинофилия в крови выявляется не всегда, но, как правило, наблюдается в БАС. В биоптатах легких наряду с эозинофилией имеются гистологические признаки бронхоолита, васкулита, пневмосклероза и эмфиземы. Характерны стойкие обструктивно-рестриктивные нарушения легочной вентиляции. В отличие от ОЭП длительность заболевания составляет более 2 мес, возможны рецидивы. Примерно у половины пациентов ХЭП сочетается с БА, причем возможно как присоединение ХЭП к БА, так и наоборот. Эф-

Игорь Эмильевич Степанян – докт. мед. наук, вед. науч. сотр., зав. терапевтическим отделением ЦНИИ туберкулеза РАМН.

Характеристика случаев ЛЭ у обследованных пациентов

Пол	Возраст, годы	Диагноз		Этиология	Выраженность симптомов	Содержание эозинофилов			
		первоначальный	клинический			в крови, %	в крови, кл/мкл	в БАС, %	в биоптате
Ж	54	Туберкулез	ПЛЭ	Идиопатическая	–	13*	494*	16*	н.д.
Ж	47	Туберкулез	ПЛЭ	Идиопатическая	–	15*	975*	н.д.	н.д.
М	42	Пневмония	ОЭП	Грибы	+++	1	169	н.д.	+++
Ж	66	Пневмония, туберкулез	ХЭП	Лекарственная	+	8*	680*	19*	н.д.
Ж	37	Туберкулез	ХЭП	Идиопатическая	++	24*	2544*	32*	+++
Ж	70	Пневмония	ЭАА	Лекарственная	++	3	330*	26*	+
Ж	58	Пневмония, туберкулез	АБЛА	Грибы	++	5	430*	15*	+

* Показатель превышает норму.
Обозначения: н.д. – нет данных.

фективно лечение системными и ингаляционными ГКС.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез развивается в результате сенсибилизации к антигенам плесневых грибов рода *Aspergillus*. Клинически АБЛА проявляется синдромом БА, периодическим субфебрилитетом. В крови часто обнаруживаются эозинофилия, высокий уровень общего IgE и специфического IgE к аспергиллам. Рентгенологические признаки включают пневмосклероз, эмфизему, проксимальные бронхоэктазы, иногда – легочные инфильтраты. Наблюдаются стойкие обструктивно-рестриктивные вентиляционные нарушения с формированием дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца. При АБЛА применяют ГКС, бронхорасширяющие и противогрибковые препараты.

Экзогенный аллергический альвеолит нельзя отнести к заболеваниям с преобладанием эозинофильного воспаления в легочной ткани, однако важная роль эозинофилов в его патогенезе требует включить ЭАА в дифференциально-диагностический ряд ЛЭ. В первую очередь это относится к пневмоническому клинко-рентгенологическому варианту ЭАА. Заболевание развивается в результате сенсибилизации к различным органическим веществам, в том числе медикаментам. Симптомы (кашель, одышка, отек слизистых оболочек, субфебрилитет) возникают при контакте с сенсибилизирующим фактором и могут уменьшаться или исчезать после прекращения контакта. При рентгенографии и КТ в легких наряду с диффузными интерстициальными изменениями могут обнаруживаться ин-

фильтраты различной протяженности. Эозинофилия крови и БАС не обязательна и, как правило, выражена умеренно. В биоптатах легких преобладает лимфоцитарное воспаление, возможно образование гранулем из эпителиоидных клеток, гигантских клеток инородных тел и лимфоцитов. Эозинофильный компонент выражен значительно меньше, чем при эозинофильных пневмониях. Определяются обструктивно-рестриктивные нарушения легочной вентиляции различной степени, снижение диффузионной способности легких, стойкость которых определяется течением заболевания. В части случаев прекращения патогенного воздействия бывает достаточно для устранения симптомов. Для лечения применяют системные и ингаляционные ГКС, бронхорасширяющие средства.

Синдром Черджа–Стросс (Churg–Strauss) характеризуется полиорганными поражениями с наличием БА, аллергического ринита, синусита, системного васкулита с вовлечением сосудов легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи, мышц и суставов. Общими симптомами СЧС являются лихорадка, похудание, слабость. Американская ассоциация ревматологов в 1990 г. выделила следующие **диагностические критерии СЧС**:

- 1) приступы БА;
- 2) эозинофилия крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) моно- или полинейропатия;
- 4) легочные инфильтраты;
- 5) синусит;
- 6) экстравааскулярные некротизирующие гранулемы и эозинофильная инфильтрация в биоптатах легких.

Диагноз СЧС может быть установлен при наличии не менее 4 критериев из 6. Эозинофильные инфильтраты в легких при СЧС не служат доминирующим признаком, однако их наличие следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Эффективно лечение ГКС или комбинацией ГКС с цитостатиками (циклофосфамидом).

Анализ собственных наблюдений

Мы проанализировали случаи легочных инфильтратов с эозинофилией, наблюдавшиеся в нашей клинике в течение последних 5 лет. Они были диагностированы у 7 из 1140 обследованных пациентов с различными заболеваниями органов дыхания, в том числе и туберкулезом легких (таблица).

Большинство (6 из 7) пациентов с ЛЭ составили женщины среднего возраста. В 2 случаях изменения в легких были выявлены при плановой флюорографии в отсутствие жалоб, в 5 – имелись признаки бронхолегочного заболевания (кашель, одышка, недомогание, субфебрильная лихорадка). У всех пациентов выявлялись инфильтраты в легких, причем у двоих – двусторонние.

Практические врачи зачастую недооценивают диагностическое значение абсолютного содержания клеток (в частности, эозинофилов) в единице объема крови, акцентируя внимание на процентных показателях лейкоцитарной формулы. **Абсолютное содержание эозинофилов в крови** при первоначальном исследовании было повышено у 6 из 7 наших пациентов, а у 4 из них превышало критическое – 450 кле-

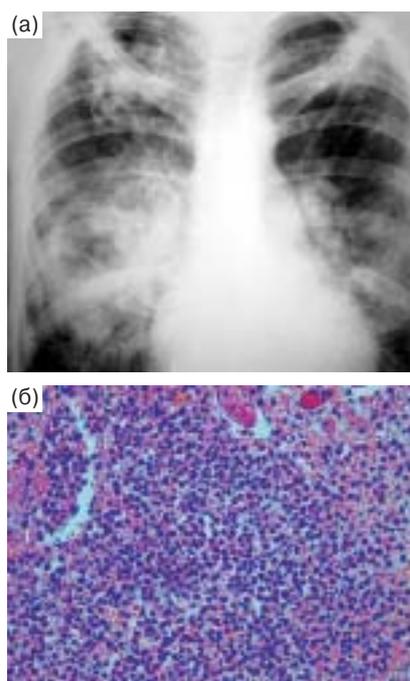


Рис. 1. ОЭП, развившаяся на фоне ИФА: а – обзорная рентгенограмма грудной клетки; б – гистологический препарат аутопсийного материала легкого: эозинофильная инфильтрация ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

ток в 1 мкл (кл/мкл), в то время как повышение процента эозинофилов в лейкоцитарной формуле отмечалось лишь в 4 последних случаях (см. таблицу).

При первичном обращении к врачу ЛЭ были диагностированы в 2 случаях, у 4 пациентов длительность обследования до установления диагноза составила от 2 нед до 7 мес, а в одном случае диагноз ОЭП был установлен лишь посмертно.

В 4 из 7 случаев первоначально был поставлен диагноз **пневмонии** на основании характерных симптомов и изменений в легких на рентгенограммах. Только у 1 из этих 4 пациентов доля эозинофилов в лейкоцитарной формуле была незначительно увеличена (8%). Во всех 4 случаях назначенная антибактериальная терапия была неэффективной, но, невзирая на это, у 3 пациентов ее упорно продолжали от 2 до 7 мес с многократной заменой антибиотиков. У 2 из этих 4 пациентов на рентгенограммах в динамике наблюдалась миграция инфильтратов в легких, но нарастания эозинофилии в крови не происходило. Только одной пациентке до

госпитализации в нашу клинику была выполнена бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией, в результате которой был исключен туберкулез.

У 3 из 7 пациентов по итогам первоначального обследования был ошибочно заподозрен **туберкулез легких** (ТЛ), а еще у двоих предположение о ТЛ возникло после длительной безуспешной антибактериальной терапии по поводу пневмонии. Возможно, что высокий процент ошибочных подозрений на ТЛ у рассматриваемой группы больных был обусловлен искусственной селекцией при направлении их в специализированную клинику, однако мы сочли необходимым уделить внимание этому феномену.

Лишь одна пациентка из 7 ранее болела ТЛ. Остальные шестеро отрицали перенесенный туберкулез и контакт с больными, на рентгенограммах у них отсутствовали остаточные изменения туберкулеза органов дыхания. В 5 из 7 случаев основание подозревать ТЛ возникло у рентгенологов, поскольку инфильтраты локализовались в верхних долях легких, а у одного больного инфильтрат представлял собой конгломерат очагов, типичный для туберкулеза. У всех 7 пациентов проба Манту с 2 ТЕ была отрицательной или слабоположительной, отсутствовало выраженное повышение уровня IgG к микобактериям туберкулеза (МБТ) в крови. Таким образом, в большинстве рассматриваемых случаев для исключения ТЛ достаточно было бы консультации фтизиатра.

Предположение о ЛЭ в 6 из 7 случаев возникло уже при ознакомлении с анамнезом и результатами первоначального обследования. У 3 пациентов наблюдалось сочетание выраженной эозинофилии крови и инфильтрата (инфильтратов) в легких, причем у 2 из них – протекавшее без субъективных симптомов. В 3 других случаях именно упорное сохранение (вопреки проводившейся антибактериальной терапии) и миграция инфильтратов в легких навели на мысль о возможности ЛЭ. Это предположение косвенно подтверждалось повышением абсолютного содержания эозинофилов в крови, несмотря на отсутствие замет-

ного увеличения их процента в лейкоцитарной формуле. У одного пациента диагноз ЛЭ был установлен только посмертно. Приводим более подробное описание этого наблюдения.

Мужчина 42 лет находился в нашей клинике по поводу идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА, вариант неспецифической интерстициальной пневмонии), дыхательной недостаточности II степени, хронического легочного сердца. Диагноз был установлен за 2 года до последней госпитализации и верифицирован при гистологическом исследовании материала видеоторакоскопической биопсии легкого. В течение последнего года проводилась базисная терапия ГКС (метилпреднизолон до 20 мг/сут). У пациента имела одышка при физической нагрузке, которая постепенно нарастала. При поступлении жизненная емкость легких составляла 80% от должной величины, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 68%, парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) – 70 мм рт. ст. Быстрое и выраженное ухудшение состояния развилось без явных причин после месяца пребывания в клинике: температура тела повысилась до 38°C, появился кашель со слизистой мокротой и одышка в покое. Как и прежде, в базальных отделах легких выслушивались немногочисленные рассеянные трескучие хрипы, но над правым легким дыхание стало заметно ослабленным. На рентгенограмме на фоне ранее наблюдававшихся диффузных интерстициальных изменений и “сотовой” деформации легочного рисунка с обеих сторон появились зоны “матового стекла”, более выраженные в правом легком (рис. 1а). В анализе крови отмечался лейкоцитоз $16,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1% (169 кл/мкл), палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 81%, лимфоциты – 8%, моноциты – 3%, СОЭ – 43 мм/ч. При микроскопии мокроты наряду с элементами бактериальной флоры были найдены почкующиеся клетки и псевдомицелий дрожжеподобного гриба. PaO_2 снизилось до 52 мм рт. ст. Ухудшение состояния пациента было расценено как следствие присоединив-

шейся внутрибольничной пневмонии. Дополнительно были назначены антибиотики и противогрибковые средства (спарфлоксацин, метронидазол, флуконазол), оксигенотерапия, доза ГКС была увеличена до 80 мг/сут. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться, и в течение суток наступила смерть от прогрессирующей дыхательной недостаточности. При гистологическом исследовании аутопсийного материала в обоих легких была выявлена выраженная инфильтрация легочной ткани эозинофилами (рис. 1б). Таким образом, течение ИФА осложнила острая эозинофильная пневмония (вероятно, вызванная сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам), которая и привела к летальному исходу.

У 5 из 6 пациентов прижизненный диагноз ЛЭ был подтвержден высоким содержанием эозинофилов в осадке БАС и у 3 из них – наличием эозинофилии в трансбронхиальных биоптатах легких (см. таблицу). Таким образом, **цитологическое исследование осадка БАС** является информативным методом, позволяющим доказать наличие ЛЭ.

Назначение **системных ГКС** в малых дозах (преднизолон 15–20 мг/сут) у 6 из 7 пациентов позволило купировать симптомы болезни, добиться рассасывания инфильтратов в легких и нормализации гемограммы. У 3 пациенток (двоих с ПЛЭ и одной с первым эпизодом ХЭП) все проявления заболевания были устранены в течение 3–4 сут после назначения тест-терапии ГКС еще до окончательной верификации диагноза. Последнее положение иллюстрируется следующим наблюдением.

37-летняя женщина в течение последних 2 лет наблюдалась в нашей клинике в связи с перенесенным инфильтративным туберкулезом верхней доли левого легкого. Диагноз был подтвержден повторным обнаружением МБТ в мокроте. После 6 мес терапии ТЛ был клинически излечен, рецидивов не возникало. У пациентки также имелась с детства легкая персистирующая БА, по поводу которой проводилась базисная ингаляционная терапия, позволявшая поддерживать хороший контроль

заболевания. Поводом для обращения стало неожиданное ухудшение самочувствия без явных причин – повышение температуры тела до 38°C, появление одышки, кашля со слизистой, окрашенной кровью мокротой, недомогания. Пациентка не принимала никаких лекарств. В легких хрипы не выслушивались, на рентгенограмме в верхушках обоих легких и субплеврально в язычковых сегментах левого легкого имелись гомогенные, четко очерченные инфильтраты с выраженной реакцией плевры (рис. 2а). При однократной люминесцентной микроскопии мокроты МБТ не были обнаружены. В анализе крови отмечен лейкоцитоз $10,6 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 55 мм/ч, лимфопения (10%) и эозинофилия – 24% (2544 кл/мкл). Высокая эозинофилия в крови и наличие сопутствующего аллергического заболевания указывали на возможность эозинофильной природы инфильтратов в легких. В то же время анамнез недавно перенесенного ТЛ, симптомы болезни, воспалительные изменения в гемограмме и рентгенологическая картина не позволяли исключить рецидив туберкулеза. На следующий день пациентке амбулаторно была проведена бронхоскопия. Патологические изменения слизистой оболочки бронхов отсутствовали. Были выполнены бронхоальвеолярный лаваж и щеточная биопсия слизистой оболочки бронха верхней доли правого легкого. Окончательный диагноз еще не был установлен, но поскольку у пациентки сохранялись симптомы болезни, то до получения результатов цитологического исследования необходимо было решить вопрос о лечении. Назначение малой дозы ГКС (метилпреднизолон 12 мг/сут) было аргументировано как более безопасное в случае рецидива туберкулеза, чем применение токсичных и аллергенных противотуберкулезных препаратов в случае ЛЭ. На 2-й день терапии все симптомы исчезли, на 4-й день нормализовалась гемограмма и полностью рассосались инфильтраты в обоих легких. В осадке БАС и материале щеточной биопсии было обнаружено множество эозинофилов (рис. 2б). На основании ре-

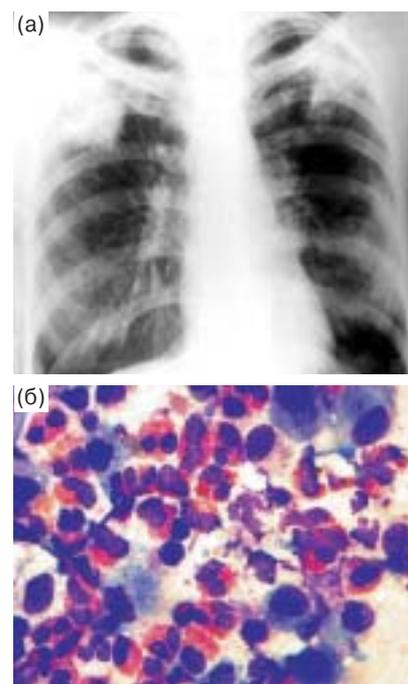


Рис. 2. Дебют двусторонней ХЭП: а – обзорная рентгенограмма грудной клетки; б – цитологический препарат осадка БАС. Окраска по Райту–Романовскому.

зультатов обследования был установлен диагноз острой эозинофильной пневмонии, который при последующем наблюдении с учетом еще 2 рецидивов болезни в течение 3 лет был пересмотрен в пользу идиопатической ХЭП.

Заключение

Клинические ситуации, требующие дифференциальной диагностики инфильтратов в легких инфекционной природы и ЛЭ, относительно редки, но при этом велик процент диагностических ошибок. Их причинами в большинстве случаев становятся недооценка значения повышенного содержания эозинофилов в крови и задержка дополнительного обследования для верификации диагноза.

Цитологическое исследование осадка БАС в сомнительных ситуациях позволяет верифицировать диагноз ЛЭ. Короткий курс тест-терапии малыми дозами ГКС при подозрении на легочные эозинофилии безопасен и имеет важное диагностическое значение.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru