

Длительное недомогание и инфильтративные изменения в легких у женщины 62 лет (хроническая эозинофильная пневмония)

И.Э. Степанян, А.С. Зайцева, Г.В. Евгущенко, Л.И. Дмитриева

Клинический случай

Женщина 62 лет поступила в клинику Центрального НИИ туберкулеза РАМН 10 апреля 2012 г. с жалобами на одышку при физической нагрузке, ощущение дискомфорта в груди, выраженную общую слабость, похудание.

В марте 2010 г. после перенесенной ОРВИ у пациентки появились одышка и выраженная общая слабость. В поликлинике по месту жительства диагностировали бронхиальную астму и назначили терапию преднизолоном 20 мг/сут и симбикортом 4,5/160 мкг по 2 дозы 2 раза в день. В результате лечения одышка прошла. После нормализации самочувствия пациентка прекратила терапию. Начиная с июня 2011 г. у пациентки вновь возникли и стали постепенно нарастать одышка и общая слабость. В декабре 2011 г. одышка резко усилилась, появился малопродуктивный кашель с выделением слизистой мокроты. Пациентка самостоятельно принимала метилпреднизолон 16 мг/сут, и под влиянием лечения одышка значительно уменьшилась, но после отмены системных глюкокортикостероидов (ГКС) вновь стала нарастать. В марте 2012 г. у пациентки появился высокий субфебрилитет. 4 апреля 2012 г. при компьютерной томографии (КТ) легких были выявлены массивные инфильтративные изменения в верхних отделах легких (рис. 1), которые вызвали подозрение на туберкулез. Ранее у пациентки не отмечалось аллергических реакций, не было вредных внешних (в том числе лекарственных) воздействий.

Состояние пациентки при поступлении было удовлетворительным. Кожа и слизистые оболочки были чистыми, обычной влажности и окраски. Отеки отсутствовали. Периферические лимфатические узлы не были изменены. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, в нижних отделах справа – трескучие хрипы. Частота дыхания 16 в 1 мин. Степень насыщения гемоглобина артериальной крови кис-

лородом, измеренная методом пульсоксиметрии, 97%. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 70 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На **рентгенограмме органов грудной клетки** от 26.04.2012 г. (рис. 2) в проекции верхних долей обоих легких, больше слева, сохранялись участки уплотнения легочной ткани, интерстициальные структуры легких диффузно

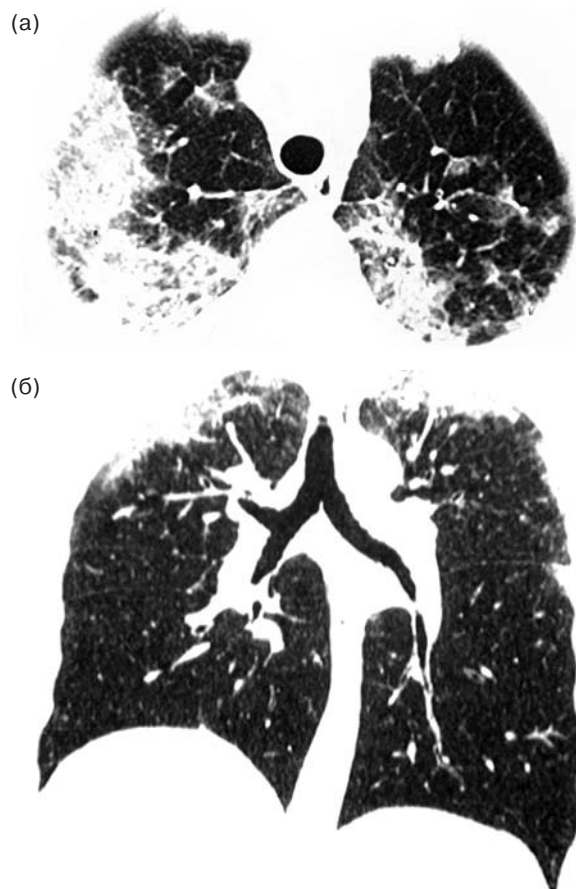


Рис. 1. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки от 04.04.2012 г. а – аксиальный срез, б – фронтальная реконструкция.

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

Игорь Эмильевич Степанян – профессор, вед. науч. сотр. отдела гранулематозных заболеваний легких.

Анна Сергеевна Зайцева – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела гранулематозных заболеваний легких.

Галина Владимировна Евгущенко – канд. мед. наук, зав. клинической лабораторией.

Людмила Ильинична Дмитриева – канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики, зав. отделением рентгенологии поликлиники МЦ ЦБ РФ.

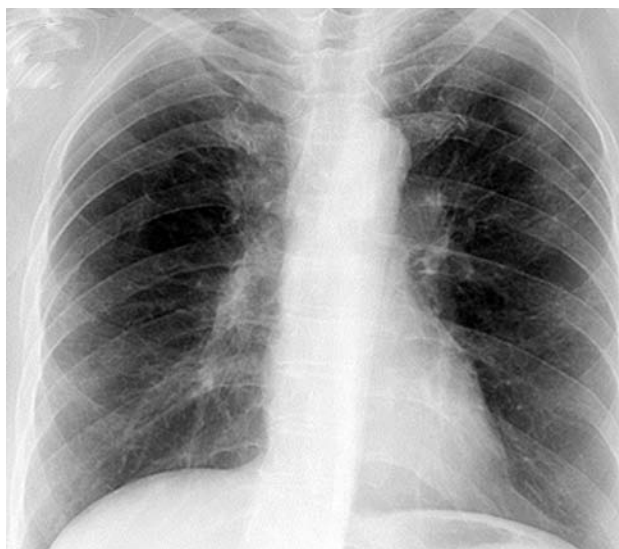


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки от 26.04.2012 г.

инфильтрированы, структуры корней легких уплотнены, отмечались симптомы инфильтративного периаденита; плевральные синусы свободные, купол диафрагмы четкий; сердце и аорта без особенностей.

В **клиническом анализе крови** отмечался лейкоцитоз до $12,7 \times 10^9/\text{л}$ и эозинофилия до 29%, увеличение СОЭ (по Вестергрену) до 48 мм/ч. Показатели биохимического анализа крови и анализа мочи не выходили за пределы нормы. Общий иммуноглобулин Е (IgE) 64 МЕ/мл.

При **цитологическом исследовании мокроты** от 25.04.2012 г. на фоне слизи выявлялись отдельно лежащие и образующие небольшие скопления альвеолярные макрофаги, скопления эозинофилов, немного нейтрофилов. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) при многократном исследовании методами световой и люминесцентной микроскопии, ДНК микобактерий туберкулеза в мокроте не были найдены.

При **спирометрии** не выявлены нарушения вентиляционной способности легких: жизненная емкость легких (ЖЕЛ)

103,9% от должной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 87,7% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная ЖЕЛ) 92,3%. При пробе с бронходилататором (фенотерол 400 мкг) скрытый бронхоспазм не выявлен. Диффузионная способность легких также была нормальной (82,2% от должной). Тем не менее парциальное давление кислорода в артериальной крови было снижено до 59 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа составляло 37,5 мм рт. ст.

На **ЭКГ** от 11.04.2012 г. ритм синусовый, с частотой 91 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, рисунок ЭКГ в пределах нормы.

При **эхокардиографии** полости сердца не расширены, стенки не утолщены, глобальная сократимость миокарда левого желудочка нормальная; аорта не расширена, стенки ее не изменены; клапаны интактны. Выявлена диастолическая дисфункция II типа; систолическое давление в легочной артерии 28,5 мм рт. ст.

20.04.2012 г. пациентке была выполнена **бронхоскопия** с трансbronхиальной биопсией легкого, браш-биопсией и бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Визуально эндобронхиальные изменения отсутствовали. В осадке БАЛ альвеолярных макрофагов 71%, лимфоцитов 9%, эозинофилов 16%, базофилов 2%, нейтрофилов 2%.

При **морфологическом исследовании биоптатов** слизистой оболочки бронха и легочной ткани выявлена тучно-клеточная и эозинофильная реакция (большинство эозинофилов в стадии деструкции), дистрофически измененный бронхиальный эпителий, встречались единичные макрофаги и лимфоциты, скопления бокаловидных клеток, обрывки эластических волокон, участки фиброза (рис. 3); КУМ не найдены. Слизистая бронха и подслизистый слой умеренно инфильтрированы мононуклеарами, нейтрофилами и эозинофилами, плазматическими клетками; наблюдались фиброзные изменения подслизистого слоя, гипертрофия мышечного слоя; в легочной паренхиме определялись периваскулярные изменения с наличием фиброза и/или инфильтрации лимфоцитами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами; неравномерная инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфогистиоцитарными элементами, эозинофилами; гранулем не обнаружено.

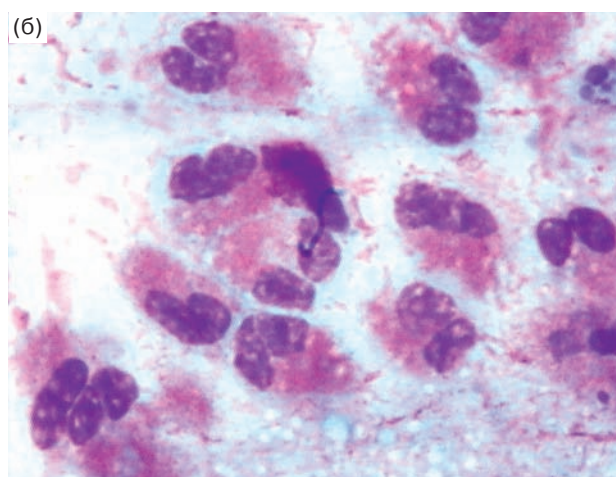
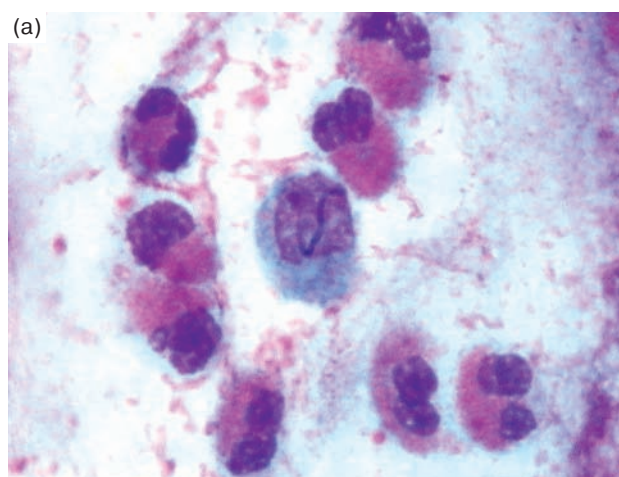


Рис. 3. Цитологические препараты БАЛ. а – эозинофилы в стадии деструкции и тучная клетка, б – эозинофилы. Окраска азур-эозин. $\times 100$.

Таким образом, учитывая длительное (в течение 2 лет) сохранение симптомов заболевания, наличие инфильтратов в легких на рентгенограммах и КТ легких, выраженное повышение числа эозинофильных и базофильных гранулоцитов в БАЛ, был установлен диагноз хронической эозинофильной пневмонии (ХЭП).

24.04.2012 г. пациентке была назначена терапия системными ГКС (метипредом в суточной дозе 16 мг, которая в течение 1 мес была снижена до 8 мг). В результате лечения исчезли одышка и слабость, перестали выслушиваться хрипы в легких. В клиническом анализе крови лейкоциты $14,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 0%, СОЭ снизилась до 4 мм/ч.

28.05.2012 г. пациентка была выписана домой с рекомендацией продолжить прием метипреда 8 мг/сут в течение 2 мес.

Обсуждение

Настоящее наблюдение демонстрирует сложность своевременной диагностики редкого заболевания – идиопатической ХЭП. Продолжительность периода от появления первых симптомов до установления диагноза составила 2 года. На основании наличия одышки, эозинофилии в анализе крови и хорошего эффекта от ингаляционной и системной терапии ГКС пациентке, несмотря на отсутствие обратимой бронхиальной обструкции, ошибочно поставили диагноз бронхиальной астмы. Компьютерная томография органов грудной клетки не была проведена вовремя, и спустя 2 года от появления симптомов заболевания наряду с инфильтративными изменениями были выявлены уже сформировавшиеся пневмосклеротические изменения в легких. Особенностью заболевания у этой пациентки явилось отсутствие аллергологического анамнеза и каких-либо причинных факторов, способных вызвать ХЭП.

Хроническая эозинофильная пневмония – заболевание, обусловленное инфильтрацией альвеолярных стенок и интерстициальной ткани эозинофильными гранулоцитами, скоплением их в просвете альвеол. Классическое описание ХЭП принадлежит С. Carrington et al. [1]. Хроническая эозинофильная пневмония может быть вызвана приемом медикаментов, сопровождать гельминтозы, микозы, ревматоидный артрит, Т-клеточные лимфомы, саркоидоз, атипичный микобактериоз или может быть идиопатической [2, 3]. По данным литературы, на долю ХЭП приходится примерно 2,5% от всех интерстициальных заболеваний легких. Заболевание обычно развивается в возрасте 40–50 лет, у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. В ткани легких наряду с эозинофилией имеются гистологические признаки бронхиолита, васкулита, пневмосклероза и эмфиземы. У большинства пациентов в анамнезе присутствуют аллергические заболевания: аллергический ринит, атопический дерматит, в 30–50% случаев ХЭП развивается у больных бронхиальной астмой; описаны случаи развития бронхиальной астмы после дебюта ХЭП [4]. Симптомы заболевания неспецифичны: длительный кашель, одышка, удушье, лихорадка или субфебрилитет, ночные поты, артралгии, общая слабость, утомляемость, недомогание, потеря аппетита, похудание. В легких могут выслушиваться и влажные, и сухие хрипы.

На рентгенограммах и КТ легких определяются нечетко очерченные участки инфильтрации различной плотности с явлениями воздушной бронхографии, расположенные периферически, как правило в верхних долях легких. Изменения чаще бывают двусторонними, но может встречаться и одностороннее поражение. При наблюдении в динамике участки уплотнения легочной ткани быстро меняют свою конфигурацию и локализацию, т.е. имеют “летучий” характер. В редких случаях могут выявляться очаговая диссеминация, плевральный выпот, увеличение внутригрудных лимфатических узлов [1–3]. В анализах крови обнаруживают воспалительные изменения: повышение СОЭ, уровня С-реактивного протеина. У половины больных встречается повышение уровня общего IgE. Эозинофилия в крови определяется не всегда, но в БАЛ, как правило, число эозинофилов превышает 25%. Активная дегрануляция эозинофилов приводит к значительному увеличению содержания эозинофильного нейротоксина в моче [5]. Более чем у половины пациентов выявляются смешанные обструктивно-рестриктивные нарушения легочной вентиляции, диффузионной способности легких, гипоксемия.

Критериями диагностики ХЭП являются:

- респираторные симптомы, которые сохраняются более 2 нед;
- эозинофилия в жидкости БАЛ и/или крови (более $1000/\text{мм}^3$);
- выявление в периферических отделах легких инфильтратов, локализация и форма которых могут меняться в динамике наблюдения;
- исключение иных известных вариантов легочных эозинофилий [3].

Для своевременной диагностики ХЭП в первую очередь необходимы оценка динамики изменений на рентгенограммах и КТ легких, подсчет количества эозинофильных гранулоцитов в крови и в БАЛ. Часто диагноз ХЭП устанавливается спустя несколько месяцев после начала заболевания, что мы и наблюдали в представленном случае.

Дифференциальную диагностику ХЭП проводят с пневмониями, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, криптогенной организуемой пневмонией. Отсутствие эффекта от лечения ХЭП антибиотиками по поводу предполагаемой пневмонии часто ошибочно трактуется как аргумент в пользу инфильтративного туберкулеза легких [6].

Длительность заболевания составляет, как правило, более 2 мес. Лечение системными ГКС в дозе 0,5 мг/кг приводит к быстрому уменьшению и исчезновению симптомов, рассасыванию изменений в легких. Прогноз благоприятный, однако после прекращения терапии изменения в легких могут рецидивировать [7].

Список литературы

1. Carrington C. et al. // N. Engl. J. Med. 1969. V. 280. P. 787.
2. Fox B., Seed W. // Thorax. 1980. V. 35. P. 570.
3. Marchand E., Cordier J.-F. // Orphanet J. Rare Dis. 2006. V. 1. P. 11.
4. Marchand E. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 8.
5. Cottin V. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 101. P. 116.
6. Степанян И.Э. и др. // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2006. № 8. С. 13.
7. Marchand E. et al. // Medicine (Baltimore). 1998. V. 77. P. 299. ●