

## РЕСПИРАТОРНЫЙ БРОНХИОЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Докт. мед. наук И. В. ЛИСКИНА

*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф. Г. Яновского АМН Украины», Киев*

**Представлено современное определение понятий бронхиолит и респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких. Описаны их основные клинико-рентгенологические и морфологические проявления. Приведены собственные наблюдения из практики, особо выделены данные рентгенологического исследования и сочетанная патология, осложняющая выяснение основной легочной патологии.**

*Ключевые слова: респираторный бронхиолит, интерстициальные болезни легких, рентгенологическое исследование, морфология.*

Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких (РБ-ИБЛ), — одна из редких форм ИБЛ [1], которая может клинически проявляться симптомокомплексом, свойственным и другим типам хронических интерстициальных пневмоний [2].

Собственно термин «бронхиолит» относится к широкому спектру морфологических признаков, характеризующих воспалительные проявления, которые концентрируются преимущественно вокруг мелких воздухоносных путей [3]. В морфологическом проявлении бронхиолит может быть изолированной патологической находкой, но чаще — это вторичное проявление какого-либо заболевания легких. В целом, патологический диагноз бронхиолита не специфичен и приобретает клиническое значение только в контексте соответствующих клинических и рентгенологических симптомов. В этиологическом плане большинство случаев бронхиолита имеют инфекционное происхождение или возникают в результате курения. В последние годы в связи с углубленным исследованием бронхиолитов с различными клинико-морфологическими проявлениями выяснены другие возможные причины их развития. В частности, появление бронхиолитов отмечается при системных васкулитах, идиопатических воспалительных заболеваниях кишечника, под влиянием токсинов и пр. Стоит заметить, что в гистологическом отношении типичным морфологическим проявлением бронхиолита является острый воспалительный процесс, также выделяются следующие типы бронхиолитов: облитерирующий, основным проявлением которого является пролиферация фибробластов в сторону просвета бронхиол; фолликулярный, которому свойственна перибронхиолярная лимфоидноклеточная гиперплазия с частым формированием реактивных или герминативных центров.

Кроме того, в настоящее время дополнительно стали дифференцировать особые формы бронхиолитов: констриктивный, характеризующийся преимущественно выраженным фиброзом в подслизистом слое стенки бронхиолы и/или в перибронхиолярном пространстве без характерной сопутствующей очаговой миофибробластической пролиферации; диффузный и хронический бронхиолиты с фиброзом (интерстициальный фиброз вокруг воздухоносных путей) [3].

В специальной медицинской литературе стран постсоветского пространства практически отсутствуют публикации, освещающие вопросы диагностики и лечения респираторного бронхиолита как в качестве осложнения, так и в качестве отдельной нозологической формы заболевания (РБ-ИБЛ). В то же время в англоязычной медицинской литературе в последние десятилетия появился термин «связанные с курением интерстициальные заболевания легких (SR-ILD: smoking related-interstitial lung disease)». Это понятие включает в себя три отдельные легочные патологии (нозологические формы): РБ-ИБЛ, десквамативную интерстициальную пневмонию (ДИП) и пульмональный гистиоцитоз Х, возникновение которых этиопатогенетически тесно связано именно с курением. Тем не менее, следует уточнить, что далеко не все описанные в литературе случаи ДИП объясняются этой вредной привычкой [4]. Диагностическим критерием идентификации данных патологий является тот факт, что при прекращении курения у многих пациентов наблюдается остановка развития патологических изменений в легких или даже их регрессия [1, 5, 6]. При продолжении курения характерно частое прогрессирование патоморфологических процессов, возможно возникновение эмфиземы в зонах респираторного бронхиолита, буллезных изменений [6]. Кроме того,

морфологические проявления РБ-ИБЛ и ДИП по многим признакам совпадают, существует так называемая большая зона «перекрытия» их морфологических проявлений, что позволяет ряду исследователей рассматривать РБ-ИБЛ и ДИП в качестве двух разных и/или возможных этапов развития одной и той же легочной патологии.

**Рентгенологическая картина.** При выполнении компьютерной томографии (КТ) с высоким разрешением наблюдаются плохо контурированные центролобулярные очажки, очень сходные с имеющимися при гиперсенситивном (экзогенном) пневмоните. Также могут обнаруживаться мелкие участки затемнений по типу «матового стекла» [6]. Такие изменения преобладают в верхних долях легких, а при экзогенном альвеолите они носят более диффузный характер. По частоте встречаемости экзогенный альвеолит преобладает у некурящих. Изменения могут наблюдаться как билатерально (чаще всего), так и в одном легком [7]. При ДИП изменения в легких наиболее близки к паттерну неспецифической интерстициальной пневмонии по данным КТ высокого разрешения [4].

**Патоморфологическая картина.** РБ-ИБЛ характеризуется воспалительными изменениями в подслизистой и фиброзом респираторных бронхиол, что проявляется интрамуральными фиброзными разрастаниями и умеренной мононуклеарной клеточной инфильтрацией. Одним из основных патогномичных признаков, описанных при РБ-ИБЛ, является обнаружение в гистопрепаратах легочной ткани скоплений пигментированных (светло-коричневого или средне-коричневого цвета) макрофагов в просветах респираторных бронхиол, в бронхиолярных пластинах и внутри вблизи расположенных альвеол [6–8], без выраженных признаков сочетанной интерстициальной пневмонии. Типичной находкой является отчетливое перибронхиолярное утолщение межальвеолярных перегородок, формирующих так называемые структуры типа «лучей звезды», отходящих от центрально расположенной бронхиолы [1, 4], в отличие от ДИП, когда аккумуляция пигментированных макрофагов в альвеолах носит более диффузный характер распределения в легочных ацинусах. Утолщение обусловлено слабой/умеренной инфильтрацией перегородок лимфоцитами, макрофагами, в том числе и пигментированными и гистиоидными клетками. Следует отметить, что описаны случаи с более выраженным интерстициальным фиброзом, преимущественно вследствие разрастаний коллагеновых волокон [9, 10], которые имеют ряд отличий от идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии фиброзирующего подтипа. Так, не характерным является присутствие эозинофилов, формирование лимфоидноклеточных фолликулов. Не отмечается также отчетливых проявлений гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа, изменений легочной паренхимы по типу «сотового легкого». Кроме того, не

наблюдается или минимально представлено разрушение межальвеолярных перегородок [4], которое, собственно, и приводит к развитию очагов эмфиземы. Именно диффузное распространение таких изменений на область альвеолярных формирований и обусловило появление понятия РБ-ИБЛ.

Согласно данным мультидисциплинарного диагностического подхода в диагностике диффузных заболеваний легких в настоящее время наиболее точный и достоверный диагноз конкретной патологии устанавливается при сочетании результатов рентгенологического исследования, в особенности КТ высокого разрешения, и гистологического исследования паренхимы легких [11].

Клиническая картина большинства пациентов с рентгенологическими и патоморфологическими признаками РБ-ИБЛ, как правило, характеризуется отсутствием симптоматики, хотя в ряде случаев могут появляться нарушения функции газообмена в легких различной степени выраженности [6]. Рентгенологическое исследование при этой патологии предполагает проведение дифференциальной диагностики РБ-ИБЛ с ДИП, неспецифической интерстициальной пневмонией или гиперсенситивным пневмонитом.

Тем не менее, отсутствие достаточного числа публикаций, посвященных возможному клиническому проявлению РБ-ИБЛ и осложнениям этой патологии, весьма затрудняет установление диагноза в клинической практике. Нет информации о потенциальных и/или характерных случаях наличия серьезной сочетанной или конкурирующей патологии.

Представляем три случая гистологически верифицированного РБ-ИБЛ, которые мы наблюдали за последние два года.

Случай 1. Пациент С., молодой человек 24 лет, обратился в институт с жалобами на боли в грудной клетке слева, одышку, общую слабость. До обращения он был госпитализирован по месту жительства по поводу спонтанного пневмоторакса слева, в больнице ему установили дренаж в плевральную полость и провели симптоматическую неспецифическую терапию, в результате чего левое легкое расправилось, общее состояние улучшилось. Однако после удаления дренажа произошел рецидив пневмоторакса, в связи с чем больной обратился в клинику института. Из данных анамнеза — пациент курит на протяжении 8 лет, в среднем пачку сигарет в день. Первичный физикальный осмотр — без особенностей; лабораторные показатели крови и мочи — в пределах нормы; при исследовании мокроты кислотоустойчивые палочки отсутствуют. Установлен дренаж в левую плевральную полость в связи с наличием напряженного пневмоторакса. Обзорная рентгенография органов грудной полости показала, что слева легкое коллабировано и дренаж находится в плевральной полости. Справа в верхней доле определяется перибронхиальная инфильтрация, на ее фоне — мелкие полиморфные очаги. Сердечно-сосудистая система — без патологии. Заключение явилось подозрение на очаговый туберкулез верхней доли правого легкого, спонтанный

пневмоторакс слева. В связи с невозможностью устранения дефекта легочной паренхимы и высоким риском развития левосторонней эмпиемы или других осложнений принято решение о выполнении торакотомии слева с ушиванием дефекта легочной ткани. При оперативном вмешательстве обнаружены буллезные изменения верхушки левого легкого. Резецирован сегмент S1, дефект паренхимы ушит. Гистологическое исследование ткани легкого показало преимущественно перибронхиальные и диффузно-очаговые внутриальвеолярные скопления пигментированных светло-коричневых макрофагов на фоне слабо выраженного интерстициального неспецифического воспалительного процесса. Наблюдались явления бронхоспазма и умеренное склерозирование артерий среднего калибра. С учетом клинико-анамнестических данных и рентгенологических изменений в легких был диагностирован РБ-ИБЛ (рис. 1а). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Случай 2. Пациент Д. мужчина, 49 лет, обратился в институт с жалобами на малопродуктивный кашель по утрам, повышенную утомляемость, а также обнаруженные в ходе профосмотра изменения в легких. Предварительный диагноз: двусторонняя диссеминация в легких неясного генеза; цель госпитализации — установление диагноза и проведение соответствующего лечения. Первичный осмотр, лабораторные показатели — без особенностей. Выполнены обзорная рентгенография органов грудной полости и КТ ОГП, где было установлено: в обоих легких, больше — в правом, в верхних долях определяются округлые тени различных размеров, от 0,7 см в диаметре и менее, хорошо отграниченные от интактной окружающей паренхимы, корни легких умеренно склерозированы. Заключение: подозрение на множественную доброкачественную опухоль, метастатический процесс. В последующем консультации

квалифицированных пульмонолога и фтизиатра не позволили установить этиологию процесса, в связи с чем больному была выполнена диагностическая торакотомия с краевой резекцией S1 справа. Патогистологическое заключение: морфологические изменения в легких соответствуют РБ-ИБЛ. Особенностью данного наблюдения явилось выраженное и распространенное фибрирование межальвеолярных перегородок с формированием гранулемоподобных структур, по существу являющихся растянутыми альвеолами с фибрированными стенками, заполненными преимущественно пигментированными макрофагами (рис. 1б). Дополнительный сбор анамнестических данных позволил установить, что пациент длительное время (несколько лет) курит, приблизительно 2–3 пачки сигарет в неделю. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Случай 3. Пациент П., мужчина 55 лет, обратился в институт с жалобами на малопродуктивный кашель, появление субфебрильной температуры, одышку при незначительной физической нагрузке. Диагноз при госпитализации: левосторонняя внегоспитальная плевропневмония III кат.; левосторонний осумкованный плеврит; бронхиальная астма, персистирующая, средней тяжести, форма нестойкой ремиссии; хронический обструктивный бронхит, форма нестойкой ремиссии; ДН II ст.; ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз; пароксизмальная мерцательная аритмия; СН I ст.

При консультативном предварительном обращении пациента в институт по данным рентгенологического исследования установлен диагноз: левосторонний выпотной плеврит на фоне диссеминированного процесса в левом легком. С целью уточнения этиологии выпота в плевральной полости была выполнена видеоторакоскопия с биопсией плевры, получено патогистологическое заключение: острый туберкулез плевры. Назначено

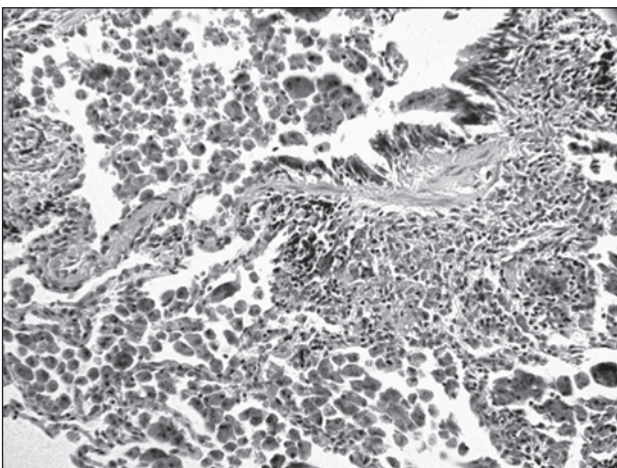


Рис. 1а. В верхней половине микрофотографии определяются структуры бронхиолы с частичной десквамацией ее слизистой. В просвете — скопление пигментированных макрофагов. Вокруг бронхиолы — справа воспалительно-клеточный инфильтрат в ее подслизистой и внутриальвеолярные скопления пигментированных макрофагов. Окраска Г-Э, ×200

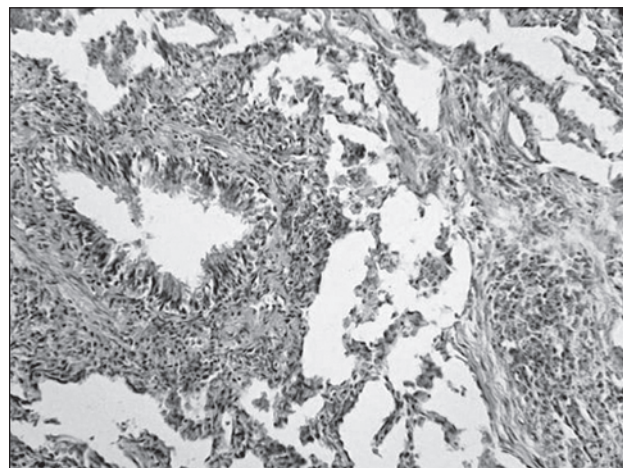


Рис. 1б. Слева — бронхиола с фибрированной стенкой и воспалительно-клеточной инфильтрацией, перибронхиально присутствуют макрофаги в небольших количествах. Справа — утолщенная вследствие фиброза альвеолярная стенка, внутри альвеолы — массивное скопление пигментированных макрофагов, последние присутствуют и в собственно межальвеолярной перегородке. Окраска Г-Э, ×200

соответствующее медикаментозное лечение. Однако в последующие дни легкое оставалось недорасправленным, появились признаки нарастающей эмфиземы в подкожных тканях, что потребовало проведения повторного оперативного вмешательства с целью ревизии полости и ушивания дефекта левого легкого. Интраоперационно обнаружены буллы верхушки левого легкого и значительные изменения в нижней доле в сочетании с дефектом паренхимы. Буллы ушиты, нижняя доля резецирована. Патогистологическое заключение: гистологические признаки специфического, туберкулезного воспаления не выявлены. Наблюдаются характерные морфологические признаки РБ (ассоциированного с курением), диффузный пневмофиброз, небольшие очаги по типу организующейся пневмонии, среди клеточного состава которых преобладают умеренно пигментированные макрофаги, моноциты, лимфоциты — не многочисленны. Отмечена умеренная гипертензия сосудов малого круга кровообращения, их склерозирование. Диагноз РБ-ИБЛ установлен при уточнении анамнестических данных, когда было выяснено, что пациент длительное время (приблизительно 10 лет) курит.

Анализ вышеприведенных клинических наблюдений показывает, что только в одном из трех случаев развитие патологии протекало с минимальной симптоматикой, тогда как в двух других случаях РБ-ИБЛ обнаружили при рентгенографическом исследовании по поводу возникших осложнений (пневмоторакса) и множественной сочетанной патологии, в том числе — специфического плеврита. При госпитализации были установлены следующие диагнозы: диссеминация в легких неясного генеза, туберкулез легких. В других случаях: односторонний пневмоторакс и гидроторакс. В случаях гидро- и пневмоторакса при первых процедурах рентгенологического исследования судить о характере двусторонней диссеминации не представлялось возможным. Тем не менее, именно в этих случаях были назначены пробные курсы

противотуберкулезной химиотерапии. Кроме того, принципиально важными лечебными воздействиями стали устранение пневмоторакса и лечение специфического плеврита, что в результате привело к существенному улучшению самочувствия этих пациентов. Однако рентгенологическое исследование легких во времени не демонстрировало положительной динамики диссеминированного процесса, что не позволяло установить пациентам окончательный диагноз патологии легких. Выраженность и распространенность обнаруженных изменений способствовали проведению лечебно-диагностических хирургических вмешательств: лечебно-диагностической VATS, торакотомии с частичной резекцией легочной паренхимы, резекции сегмента легкого с дефектом паренхимы. Патогистологические изменения в препаратах легочной ткани у всех пациентов были стереотипными. Установлен диагноз: РБ-ИБЛ, обусловленный курением. Стоит обратить внимание на второй случай, где при гистологическом исследовании обнаружено формирование многочисленных гранулематозных структур в респираторных отделах легких, которые следует отличать от истинных гранулематозных патологических процессов, развивающихся в легких [1, 9, 10]. Дополнительный сбор анамнестических данных подтвердил факт длительного стажа курения у всех пациентов, нагрузка составляла от 80 до 360 пачек сигарет в год.

Представленные данные литературы и собственные наблюдения преследуют цель — обратить внимание клиницистов на существование и возрастание случаев развития такой патологии, как респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких, которая может проявляться как изолировано, так и в сочетании с другими заболеваниями. Актуальность этой проблемы не вызывает сомнений в связи с массовым распространением курения среди населения Украины.

#### Литература

1. ATS/ERS International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W. D. Travis, T. E. King, E. D. Bateman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2002.— Vol. 265.— P. 277–304.
2. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease / J. Moon, R. M. du Bois, Th. V. Colby et al. // *Thorax.*— 1999.— Vol. 54.— P. 1009–1014.
3. *Visscher D. W., Myers J. L.* Bronchiolitis the pathologist's perspective // *Proc. Am. Thorac. Soc.*— 2006.— Vol. 3, № 1.— P. 41–47.
4. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking / P. J. Craig, A. U. Wells, S. Doffman et al. // *Histopathology.*— 2004.— Vol. 45.— P. 275–282.
5. *Caminati A., Harari S.* Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Proc. Am. Thorac. Soc.*— 2006.— Vol. 3.— P. 299–306.
6. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis / S. J. Pipavath, D. A. Lynch, C. Cool et al. // *Am. J. Radiology.*— 2005.— Vol. 185.— P. 354–363.
7. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease / J. H. Ryu, J. L. Myers, S. A. Capizzi et al. // *Chest.*— 2005.— Vol. 127.— P. 178–184.
8. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review / J. H. Ryu, T. V. Colby, T. E. Hartman, R. Vassallo // *Eur. Respir. J.*— 2001.— Vol. 17.— P. 122–132.
9. *Yousem S. A.* Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal // *Modern Pathology.*— 2006.— Vol. 19.— P. 1474–1479.
10. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens / A. L. Katzenstein,

S. Mukhopadhyay, C. Zanardi, E. Dexter // Human pathology.— 2010.— Vol. 41.— [E-pub ahead of print].

11. Wells A. U. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease. An ailing gold standard // Am. J. Resp. Crit. Care Med.— 2004.— Vol. 170.— P. 828–829.

## **РЕСПИРАТОРНИЙ БРОНХІОЛІТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЮ ХВОРОБОЮ ЛЕГЕНІВ: СУЧАСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ**

I. В. ЛІСКІНА

**Представлено сучасне визначення понять бронхіоліт і респіраторний бронхіоліт, асоційований з інтерстиціальною хворобою легенів. Описані їх основні клініко-рентгенологічні та морфологічні прояви. Наведено власні спостереження з практики, особливо виділено дані рентгенологічного дослідження та супутню патологію, яка ускладнює з'ясування основної легеневої патології.**

*Ключові слова: респіраторний бронхіоліт, інтерстиціальні хвороби легенів, рентгенологічне дослідження, морфологія.*

## **RESPIRATORY BRONCHIOLITIS ASSOCIATED WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE: MODERN DEFINITION AND CLINICAL MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS**

I. V. LISKINA

**The modern definition of concepts of bronchiolitis and respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease is presented. The main clinical radiological and morphological manifestations are described. The original practical observations are reported; the findings of x-ray investigation and combined pathology complicating determining the basic pulmonary pathology are emphasized.**

*Key words: respiratory bronchiolitis, interstitial lung disease, x-ray investigation, morphology.*

Поступила 19.02.2010