

## ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ

Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г.

Облитерирующий **бронхиолит** (ОБ) - редкое заболевание поражающее **бронхиолы**. Посттрансплантационный ОБ развивается у 20-50% больных, перенесших трансплантацию комплекса сердце - легкие, обоих или одного легкого. Поскольку на момент постановки диагноза в **бронхиолах** уже имеются грубые фиброзные изменения, целью терапии является стабилизация воспалительного и фибропролиферативного процессов и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания.

Bronchiolitis obliterans (BO) is a rare disease that affects the bronchioles.

Posttransplantation BO develops in 20-50% of patients undergone heart - lung, double- or single lung grafting surgery. Since when diagnosed, there are profound bronchiolar fibrotic changes, the aim of treatment is to stabilize inflammatory and fibroproliferative processes and prevent the progression of the disease.

С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева, А.Г. Чучалин

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

S.N. Avdeyev, O.Ye. Avdeyeva, A.G. Chuchalin

Research Institute of Pulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

### Введение

Облитерирующий **бронхиолит** (ОБ) - редкое заболевание из группы "болезней малых дыхательных путей", при котором поражаются **бронхиолы** - дыхательные пути (ДП) диаметром менее 2 - 3 мм, не имеющие хрящевой основы и слизистых желез [1]. Различают терминальные и респираторные бронхиолы. Терминальные (мембранозные) бронхиолы относятся к воздухопроводящим (кондуктивным) ДП, их стенка содержит гладкомышечные клетки. Каждая вторичная легочная долька содержит от 4 до 8 терминальных бронхиол с соответствующими им первичными дольками (ацинусами) (K. Garg и соавт. 1994). Стенка респираторных бронхиол содержит реснитчатые эпителиальные клетки и альвеолоциты и не имеет гладкомышечных клеток, поэтому респираторные бронхиолы относятся к переходным ДП, т.е. принимают участие и в проведении воздуха, и в газообмене. Концепция "малых ДП" начала развиваться благодаря J. Hogg и соавт. (1968 г.), в исследованиях которых при помощи ретроградной катетерной техники была измерена резистентность ДП. Как оказалось, на долю малых ДП, общая площадь сечения которых (53 - 186 см<sup>3</sup>) во много раз превышает площадь трахеи (3 - 4 см<sup>3</sup>) и крупных бронхов (4 - 10 см<sup>3</sup>), приходится лишь 20 % от общего сопротивления ДП. Поэтому поражение бронхиол на ранних этапах может протекать бессимптомно и не сопровождаться изменениями традиционных функциональных тестов; изменения отмечают, как правило, уже при далеко зашедшем поражении малых ДП.

Частота развития ОБ точно не установлена. По данным J. LaDue [3], ОБ был обнаружен лишь в одном случае из 42 тыс. аутопсий, а в исследовании K. Hardy и соавт. [4], посвященном анализу 3 тыс. педиатрических аутопсий, - в 7 случаях. Считается, что через крупный пульмонологический университетский центр в год проходит не менее 2 - 4 больных ОБ [5].

Первое классическое описание ОБ было сделано в 1901 г. W. Lange [1], который детально рассмотрел морфологическую картину легких двух пациентов, умерших от быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. Однако на протяжении нескольких десятилетий об этом заболевании практически не встречалось никаких упоминаний. В 1977 г. D. Geddes и соавт. [6] описали клинико- морфологическую картину ОБ как один из вариантов поражения легких при ревматоидном артрите.

Пожалуй, наибольшее внимание данной проблеме стали уделять после работы G. Epler и соавт. [7], которые проанализировали около 2500 образцов открытой биопсии легких, выполненных в течение 30 лет в университетской клинике Бостона, и обнаружили 67 случаев ОБ. В 10 образцах была выявлена картина

поражения только терминальных и респираторных бронхиол, т.е. "классический" или изолированный бронхиолит, а в 57 случаях наряду с поражением бронхиол наблюдалась своеобразная картина вовлечения в воспалительный процесс альвеол с наличием организованного экссудата в их просвете - этот синдром получил название "облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией" (ОБОП).

#### **Таблица 1. Основные состояния, ассоциированные с облитерирующим(констриктивным) бронхиолитом**

- Посттрансплантационные осложнения (пересадка легких, комплекса сердце - легкие, костного мозга)
- ДЗСТ (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шенгрена)
- Инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*, РСВ, ЦМВ, аденовирус, ВИЧ и др.)
- Осложнения медикаментозной терапии (D-пенициламин, препараты золота, сульфасалазил)
- Ингаляции токсичных веществ (оксиды серы, азота, фосген и др.)
- Воспалительные заболевания кишечника
- Осложнения лучевой терапии
- Синдром Стивенса-Джонсона
- Идиопатический (криптогенный) ОБ

ОБОП был представлен как новый клинико-морфологический синдром, отличный от изолированного ОБ, идиопатического фиброзирующего альвеолита или обычного интерстициального пневмонита. Незадолго до G. Epler схожий синдром описали A. Davison и соавт. [8], однако они использовали термин "криптогенный организующийся пневмонит" - КОП. Как оказалось, несмотря на одинаковые термины, клинико-морфологические синдромы, описанные D. Geddes и G. Epler, являются по своей сути совершенно различными видами патологии. ОБ, рассмотренный D. Geddes [6], относится к группе обструктивных заболеваний малых ДП, характеризуется клинической картиной непрерывно прогрессирующей одышки, рентгенологической картиной повышенной прозрачности легочных полей, отсутствием ответа на стероиды и плохим прогнозом. ОБОП, описанный G. Epler [7], относится к группе интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), характеризуется непродолжительным наличием кашля, одышки, лихорадки, слабости, рентгенологической картиной рассеянных пятнистых инфильтратов в легких, хорошим ответом на стероиды и благоприятным прогнозом.

Необходимость четкого разграничения этих двух заболеваний послужила причиной многочисленных дискуссий на страницах ведущих медицинских журналов [9-11]. Во избежание терминологической путаницы было предложено использовать в качестве синонима "изолированного" ОБ термин "констриктивный бронхиолит", введенный в 1973 г. В. Gosink и соавт. [12], а в качестве синонимов ОБОП - термины "криптогенный организующийся пневмонит" и "пролиферативный бронхиолит", впервые предложенные соответственно А. Davison в 1983 г. и Т. King в 1994 г. (K. Garg и соавт., 1994).

Наряду с ОБ и ОБОП известны и другие, также довольно редкие заболевания малых ДП: диффузный панбронхиолит - болезнь жителей Тихоокеанского региона, характеризующаяся поражением пазух носа, бронхиол, развитием бронхоэктазов, колонизацией *Pseudomonas aeruginosa*, неуклонным нарастанием дыхательной недостаточности [13]; респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ - болезнь легких, связанная исключительно с курением, сопровождающаяся невыраженными симптомами одышки и кашля, хорошо поддающаяся терапии стероидами или саморазрешающаяся при отказе от курения [14].

#### **Таблица 2. Клиническая классификация синдрома облитерирующего бронхиолита Международного общества трансплантации сердца и легких**

- Определить исходный уровень ОФV<sub>1</sub> как среднее двух наилучших

предшествующих измерений.

- Сравнить настоящее значение ОФВ<sub>1</sub> с исходным

0 степень: ОФВ<sub>1</sub> более 80 % от исходного

I степень: ОФВ<sub>1</sub> - 66 - 79 % от исходного

II степень: ОФВ<sub>1</sub> - 51 - 65 % от исходного

III степень: ОФВ<sub>1</sub> менее 50 % от исходного

- Оценить гистологическую картину на предмет наличия признаков

ОБ:

A - нет признаков **облитерирующего** бронхиолита (или нет биопсии)

B - морфологические признаки **облитерирующего** бронхиолита

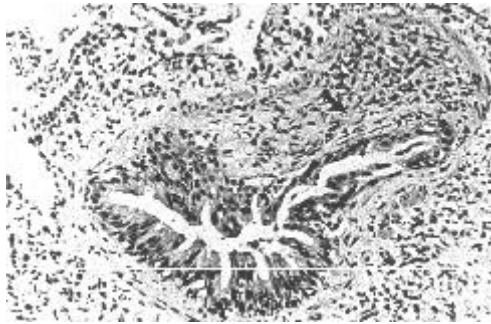
Интерес к ОБ существенно возрос в течение последних 12 - 15 лет, что связано с бурным развитием трансплантологии во всем мире. Первое сообщение об ОБ, развившемся после трансплантации, принадлежит С. Vurke и соавт. [15], которые описали развитие обособленного заболевания, проявляющегося нарастающей одышкой и обструкцией дыхательных путей у пациентов, успешно перенесших пересадку комплекса сердце - легкие. Авторы подчеркнули, что описанный синдром аналогичен ОБ, вызванному другими причинами, но отличается от хронического бронхита, обструктивной эмфиземы легких и бронхиальной астмы.

#### Этиология и патогенез

Причины ОБ довольно разнообразны. Это заболевание обычно встречается после трансплантации комплекса сердце - легкие [15 - 17], двух или одного легкого [18, 19], костного мозга [20], после вирусных инфекций [2, 4, 21], ингаляции токсичных веществ [5, 22], на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ) [6, 23 - 26], воспалительных заболеваний кишечника [27], на фоне приема некоторых медикаментов [28], лучевой терапии [29], синдрома Стивенса - Джонсона [30], IgA-нефропатии (J. Hernandez и соавт., 1997). Основные причины ОБ перечислены в [табл.1](#). В большинстве случаев удается выяснить причину развития ОБ, идиопатические или криптогенные формы встречаются реже (M. Kraft и соавт., 1993). Наиболее хорошо изучены формы ОБ, развившегося после трансплантации.

Считается, что ОБ представляет собой проявление неспецифических тканевых реакций на различные повреждающие стимулы на уровне мелких ДП. После повреждения эпителия бронхиол происходят миграция и пролиферация мезенхимных клеток в просвет и стенку бронхиол, что приводит в конечном итоге к депозиции в них соединительной ткани.

Первичным событием при ОБ часто являются некроз бронхиолярного эпителия и денудация базальной мембраны в ответ повреждающие стимулы (токсичные пары, вирусы), что приводит к избыточной продукции различных регуляторных пептидов: факторов роста, цитокинов и адгезивных молекул. При аутоиммунных, лекарственных, посттрансплантационных ОБ первичным звеном патогенеза может быть повышение экспрессии антигенов МНС (major histocompatibility complex - главного комплекса гистосовместимости) II класса на клетках бронхиолярного эпителия, что является результатом локальной продукции цитокинов [31]. Данные нарушения приводят к презентации аутоантигенов, Т-клеточной активации, развитию воспаления и фиброзообразования в мелких ДП, т.е. развивается та же цепь событий, что и при многих других аутоиммунных заболеваниях [5]. Воспаление при ОБ, как правило, ассоциировано с наличием в воспалительных инфильтратах цитотоксических Т-лимфоцитов (V. Holland и соавт., 1990).



Микропрепарат ткани легкого при активном **облитерирующем** бронхиолите. Перибронхиальная лимфоцитарная инфильтрация, аккумуляция мезенхимальных клеток и соединительной ткани в lamina propria. Эксцентрическое сужение просвета бронхиолы.



Компьютерная томограмма легких больного ОБ, выполненная на выдохе. Признаки бронхоэктазов, мозаичной олигемии.

Одним из наиболее вероятных факторов роста, принимающих участие в стимуляции пролиферации фибробластов при ОБ, считается тромбоцитарный фактор роста (ТФР). Повышение содержания ТФР было выявлено в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с активным ОБ (M. Hertz и соавт., 1992). Среди цитокинов важную роль при ОБ играют  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИФН) и интерлейкин  $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ), генная экспрессия которых увеличена при этом заболевании (B. Whitehead и соавт., 1993). ИЛ  $1\beta$  регулирует рост лимфоцитов, их дифференцировку и цитотоксичность при аутоиммунных и инфекционных процессах, а  $\gamma$ -ИФН индуцирует экспрессию антигенов МНС II класса на эпителиальных клетках и регулирует продукцию иммуноглобулинов.

Важную роль в патологии ОБ играют эпителиальные клетки. Они секретируют фибронектин, являющийся хемоаттрактантом для фибробластов (R. Pardi и соавт., 1992). Регенерирующие эпителиоциты способны усиливать пролиферацию фибробластов и продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса (S. Rennard и соавт., 1994).

В последние годы все больше внимания уделяют изучению роли интегринов при фибропролиферативных процессах, так как интегрины выполняют функцию адгезии мезенхимальных клеток к компонентам экстрацеллюлярного матрикса. Основными клеточными компонентами грануляционной ткани являются фибробласты и эндотелиальные клетки, а основными протеинами внеклеточного матрикса - фибронектин и фибрин/фибриноген [19]. Адгезия клеток к фибронектину происходит при помощи  $\alpha 5\beta 1$ -интегрина, к фибриногену - при помощи  $\alpha 5\beta 3$ -интегрина. Блокада процессов адгезии клетки - матрикс может ингибировать реакции фиброгенеза и предотвратить развитие и прогрессирование ОБ, поэтому изучается возможность вмешательства в воспалительный процесс на этом этапе (S. Walh и соавт., 1994).

#### Морфологическая картина

Гистологическая картина ОБ характеризуется концентрическим сужением преимущественно терминальных бронхиол, которые частично или практически полностью облитерированы грубой рубцовой соединительной тканью, располагающейся в подслизистом слое и/или в адвентиции [9, 12]. Другими важными особенностями морфологической картины являются бронхиолярный или перибронхиолярный хронический воспалительный инфильтрат различной плотности, развитие бронхиолоэктазов со стазом секрета, скоплением макрофагов, формирующих слизистые пробки в люминальном отделе бронхиол. Возможными элементами гистологической картины могут быть гипертрофия гладкой мускулатуры терминальных бронхиол и некроз

бронхиолярного эпителия, также могут присутствовать гиперплазия бокаловидных желез и метаплазия бронхиального эпителия [19]. На ранних этапах развития ОБ может быть представлен картиной бронхиолярного воспаления с минимальным рубцеванием или только лимфоцитарным воспалением без признаков фиброобразования (lymphocytic bronchiolitis) [32]. Если процессы фибропролиферации сопровождаются перибронхиолярными лимфоцитарными инфильтратами, то ОБ расценивается как активный, если же лимфоцитарные инфильтраты отсутствуют, то ОБ считается неактивным [19]. Паттерн морфологического повреждения обычно "пятнистый", т.е. наряду с грубыми изменениями паренхимы встречаются и сохраненные структурно-анатомические единицы [1].

При ОБ обычно поражаются терминальные бронхиолы; респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки и альвеолы, как правило, в воспалительный процесс не вовлекаются. Может наблюдаться развитие интерстициального фиброза, однако он никогда не достигает такой выраженности, как при классических ИЗЛ. Кроме малых ДП, в процесс воспаления также вовлекаются крупные бронхи, в которых часто обнаруживают развитие цилиндрических бронхоэктазов, формирование слизистых пробок, гнойного экссудата и хронического воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток [32].

При посттрансплантационном ОБ характерной морфологической находкой является поражение легочных сосудов: фрагментация базальной мембраны, склеротические изменения в артериях мышечного и эластического типов и в мелких венах и венулах (J. Scott, 1997). Данные изменения характерны для реакции хронического отторжения, наблюдающегося и в других солидных органах.

#### Диагностика

Диагноз ОБ обычно основывается на данных анамнеза, клинической картины, физикального обследования, рентгенологической картины грудной клетки и результатах других исследований (газовый анализ артериальной крови, БАЛ), но наиболее надежным методом диагностики является гистологический.

**Клиническая картина** ОБ в немалой степени зависит от его причины. Так, заболевание развивается остро после ингаляций HCl и SO<sub>2</sub>, или после вирусных инфекций, "отсроченно", т.е. после светлого промежутка - после ингаляции NO<sub>2</sub> и незаметно - при ДЗСТ и после трансплантации [5]. Клиническая картина соответствует классическому описанию D.Geddes и соавт. [6]. Прогрессирующая одышка является кардинальным признаком заболевания. Сначала одышка появляется только при физической нагрузке, однако в дальнейшем отмечается довольно быстрое нарастание тяжести диспноэ, малейшее напряжение вызывает одышку. Одышка часто сопровождается малопродуктивным кашлем. При аускультации на ранних этапах развития заболевания выслушиваются сухие свистящие хрипы, особенно в базальных отделах, иногда слышен характерный инспираторный "писк", однако по мере нарастания гиперинфляции легких дыхание ослабевает и хрипы практически исчезают. В некоторых случаях дебют заболевания напоминает картину вирусного бронхита: острое или подострое начало, сухой кашель, свистящее дыхание, субфебрильная температура. Но симптомы носят "застывший" характер - отсутствует какое-либо улучшение или разрешение заболевания [33]. Хотя ОБ и относится к болезням малых ДП, часто в процесс вовлекаются и крупные бронхи, что проявляется клиническими симптомами бактериальной суперинфекции или бронхоэктазов. Как и при бронхоэктазах другой природы, часто обнаруживают хроническую колонизацию *Pseudomonas aeruginosa* и *Aspergillus fumigatus*, данные возбудители обычно персистируют при снижении объема форсированного выдоха за 1с (ОФВ<sub>1</sub>) до 1,5 л, или 40 % от нормы (J. Scott и соавт., 1997). Высокая лихорадка и продуктивный кашель обычно являются признаками бактериальной суперинфекции, которая иногда может стать непосредственной причиной смерти больного ОБ (С. Charago и соавт., 1994). Прогрессирование заболевания у многих пациентов носит скачкообразный или ступенчатый характер - периоды ухудшения общего состояния и функциональных параметров чередуются с периодами относительно стабильного состояния [19]. На поздних стадиях заболевания

развивается диффузный теплый цианоз, отмечается выраженное напряжение при дыхании вспомогательных респираторных мышц шеи, "пыхтящее" дыхание, что дало повод С. Burke и соавт. [15] назвать больных ОБ "синими пыхтельщиками".

Стандартные рентгенограммы грудной клетки часто не выявляют изменений, хотя могут наблюдаться признаки гипервоздушности легких, реже определяется слабовыраженная диссеминация по очагово-сетчатому типу. Иногда легочные объемы даже уменьшены, как, например, при синдроме Маклеода или посттрансплантационном ОБ. В целом изменения рентгенологической картины обнаруживают не более чем в 50 % всех случаев ОБ [34].

Более чувствительным диагностическим методом является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), посредством которой изменения обнаруживают более чем в 70% случаев [34]. Неизменные бронхиолы, особенно расположенные интралобулярно (диаметр менее 2 мм), на КТВР не визуализируются, поскольку толщина их стенки не превышает 0,2 мм, что меньше разрешающей способности метода [35]. Бронхиолы становятся видны при развитии в них патологического процесса, так как из-за перибронхиального воспаления, фиброза, экстралюминальной экспансии соединительной ткани, эндобронхиального развития грануляционной ткани происходит значительное утолщение стенки бронхиол. Различают прямые и непрямые диагностические признаки ОБ, обнаруживаемые при помощи КТВР. К прямым признакам ОБ относятся мелкие разветвленные затемнения или централобулярные узелки, отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и бронхиолэктазы. Прямые признаки встречаются лишь в 10 - 20% случаев [35].

Наиболее частыми непрямыми признаками ОБ, особенно хорошо выявляемыми на выдохе (примерно в 70% случаев), являются бронхоэктазы и участки мозаичной олигемии (E. Stern и соавт., 1995). При синдроме Маклеода посредством КТВР истинные бронхоэктазы выявляют в 30 - 100 % случаев (T. Hartman и соавт., 1994; G. Teel и соавт., 1996).

Мозаичная олигемия имеет "пятнистый" или "географический" тип распространения и является результатом гиповентиляции и "воздушной ловушки" в сегментах и дольках, соответствующих облитерированным бронхиолам [35]. Облитерация бронхиол сопровождается вторичной вазоконстрикцией, развивающейся на фоне локальной гипоксии. Мозаичная олигемия может быть единственным КТВР-признаком поражения бронхиол и иногда выявляется исключительно при выдохе (G. Teel и соавт., 1996). Области паренхимы легких, соответствующей неизменным бронхиолам, на выдохе становятся более плотными, в то время как пораженные сегменты остаются сверхпрозрачными, так как облитерация бронхиол препятствует полной эвакуации воздуха - феномен "воздушной ловушки". Благодаря различию в плотности нормальных и пораженных отделов паренхимы (нормальные сегменты выглядят более плотными - псевдозатемненными), а также перераспределению кровотока в сторону непораженных сегментов, может возникнуть феномен "псевдоматового стекла" [35]. Однако данный феномен отличается от паттерна заболеваний с признаками истинного "матового стекла" тем, что при последнем сосуды одинакового порядка и расположенные на одном и том же уровне (в зонах с повышенной и пониженной плотностью) имеют одинаковый калибр и, кроме того, на экспираторных сканах не выявляется "воздушной ловушки" [34].

Признаки дезорганизации и деструкции легочной паренхимы, буллезные изменения при ОБ, как правило, отсутствуют, что позволяет четко отграничить ОБ от эмфиземы легких (G. Teel и соавт., 1996). КТВР позволяет также отличить ОБ от другой более частой причины обструкции ДП - бронхиальной астмы: так, после фармакологических проб с бронходилататорами при астме зоны "воздушной ловушки" или исчезают, или существенно уменьшаются.

В тех редких случаях, когда поражение бронхиол является диффузным и отсутствует неравномерность или "пятнистость" распределения КТВР-изменений, основным диагностическим признаком наряду с повышенной прозрачностью и

диффузной олигемией является отсутствие уменьшения легочных объемов во время выдоха [34].

**Функциональные тесты.** По данным тестов функции внешнего дыхания (ФВД) выявляется обструктивный паттерн: уплощение кривой поток - объем, снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных объемов. Обструкция, как правило, необратима. Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение максимального среднеэспираторного потока (МСП 25-75%) [1]. Инфекции дыхательных путей также могут вызвать изменением этого показателя, и хотя V. Starnes и соавт.(1989) показали, что снижение МСП 25-75% более выражено при ОБ, чем при инфекционных бронхобронхиолитах, такая информация вряд ли может помочь в дифференциальной диагностике этих процессов. Существуют определенные закономерности изменения функциональных показателей: раньше всего происходит снижение МСП 25-75% при относительно нормальной величине  $ОФВ_1$ , затем вскоре происходит и уменьшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), сопровождающееся значительным увеличением остаточного объема легких (ООЛ). Показатель  $ОФВ_1$  претерпевает большие изменения, чем ФЖЕЛ, что закономерно приводит к уменьшению соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (коэффициента Тиффно).

Очень чувствительным методом обнаружения поражения малых ДП является тест вымывания азота при одиночном вдохе. Так, в недавно проведенном исследовании M. Giljam и соавт. (1997) было показано, что при посттрансплантационном ОБ наклон альвеолярного плато (фаза 3) является более ранним и более специфичным показателем, чем  $ОФВ_1$ .

При посттрансплантационном ОБ может присутствовать и небольшой рестриктивный компонент, проявляющийся снижением общей емкости легких (ОЕЛ), что, вероятнее всего, является следствием послеоперационных изменений грудной клетки (J. Theodore, 1990). Диффузионная способность легких обычно умеренно снижена. Изменения газового состава артериальной крови обычно несколько отличны от таковых при других обструктивных заболеваниях легких - чаще выявляют гипоксемию и гипокапнию, гиперкапния крайне редка [15]. Характерно расширение альвеолоартериального градиента до 20 мм рт.ст. и выше.

Еще одним диагностическим тестом, который может иметь определенное значение для оценки активности ОБ, является определение окиси азота в выдыхаемом воздухе. Выдыхаемый NO (eNO) признан адекватным маркером для неинвазивной оценки воспаления ДП при бронхиальной астме, муковисцидозе, бронхоэктатической болезни (S. Singhn и соавт., 1997). Исследования по определению eNO при ОБ пока немногочисленны и их результаты довольно противоречивы. Так, в исследовании S. Lok и соавт.(1997) не было замечено различий в уровне eNO в посттрансплантационный период между пациентами с ОБ и без ОБ. С другой стороны, в работе G. Verleden и соавт.(1997), также посвященной посттрансплантационному ОБ, продемонстрированы достоверные различия в уровне eNO между здоровыми добровольцами ( $9 \pm 3$  ppb), пациентами без ОБ ( $11 \pm 3$  ppb) и пациентами с ОБ ( $22 \pm 12$  ppb).

Бронхоскопия, биопсия легких и БАЛ. Бронхологическая картина обычно не имеет характерных особенностей, так как патологические изменения локализуются дистальнее бронхов, доступных обзору, однако бронхоскопия позволяет получить биопсийный материал и выполнить БАЛ. Трансбронхиальная биопсия (ТББ) признана довольно ценным диагностическим методом при ОБ, так как может многократно выполняться у одного и того же больного, однако чувствительность ТББ колеблется от 15 до 60 % по сравнению с "золотым" стандартом диагностики - открытой биопсией легких [19]. Низкая чувствительность связана с неравномерностью распространения патологических изменений и небольшим объемом биопсийного материала [37]. Специфичность ТББ довольно высока, т.е. при наличии в биоптате морфологической картины ОБ вероятность развития ОБ велика. КТ-исследование может помочь более точно

определить локализацию для возможной биопсии легких. Результативность ТББ повышается при взятии нескольких биоптатов, некоторые авторы рекомендуют брать от 6 до 12 биоптатов [19]. Когда образцы ткани легких, полученные при ТББ, неинформативны, проводят открытую биопсию легких или торакоскопическую биопсию. Перспективным методом ранней диагностики посттрансплантационного ОБ является определение экспрессии антигена МНС II класса на клетках эпителия бронхиол, полученных при ТББ [31].

Цитологический анализ БАЛ практически не несет какой-либо информации при развитии ОБ, большее значение придается исследованию неклеточных компонентов (или растворимых факторов) БАЛ, которые являются потенциальными маркерами иммуновоспалительных процессов при ОБ. При посттрансплантационном ОБ изучалось значение таких растворимых факторов БАЛ, как рецепторы ИЛ-2 (S. Jordan и соавт., 1992), цитокины ИЛ-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (B. Hausen и соавт., 1994), ИЛ-8 (G. Riise и соавт., 1997). Хотя перечисленные факторы могут отражать процессы иммунной активации и воспаления ДП, ни один из этих маркеров не обладает достаточной чувствительностью, специфичностью и предсказательной ценностью при мониторинговании воспаления при ОБ. Более универсальное значение имеет маркер активации фиброобразования гиалуронан, который является одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса и секретируется фибробластами. Значение уровня этого маркера в БАЛ было показано в нескольких исследованиях, посвященных ИЗЛ (N. Milman и соавт., 1995). J. Scott и соавт. (1997) предлагают использовать определение гиалуронана для оценки активности воспаления и при ОБ. В настоящее время практически не существует никаких маркеров ранней фазы ОБ - повреждения бронхиального эпителия, возможно, **таким маркером может стать внутриклеточный фермент креатинкиназа** (J. Scott и соавт., 1997).

#### Особенности некоторых форм ОБ

**Посттрансплантационный ОБ** занимает заметное место в структуре заболеваемости и смертности больных, перенесших трансплантацию комплекса сердце - легкие, двух легких, реже - одного легкого (S. Levine и соавт., 1995). В 80-х годах посттрансплантационный бронхолит развивался в 50-80 % случаев после пересадки комплекса сердце - легкие, летальность при этом осложнении превышала 80% (J. Scott и соавт., 1997). Использование более агрессивных схем иммуносупрессии, включающих циклоспорин А, азатиоприн, кортикостероиды, позволило значительно снизить частоту развития ОБ - до 20 - 50 % (P. McCarthy и соавт., 1990). Считается, что данный синдром представляет собой проявление хронической реакции отторжения - реакции трансплантат против хозяина (B. Griffith и соавт., 1988). Также не исключена роль инфекционного фактора, например вирусных инфекций (респираторного синцитиального вируса - РСВ, цитомегаловируса - ЦМВ, вирусы парагриппа, к которым особенно восприимчив больной после трансплантации (J. Dauber и соавт., 1990). Так, замечена существенная корреляция между частотой развития ЦМВ-пневмонита и ОБ (R. Rubin, 1989). Еще одним фактором риска развития ОБ является хроническая ишемия ДП трансплантированного легкого, связанная с поражением сосудов при реакции отторжения (K. Vando и соавт., 1995). ОБ может развиваться практически в любые сроки после трансплантации, хотя наиболее типичным является начало заболевания через 8 - 12 мес после операции.

Ввиду особо неблагоприятного прогноза ОБ в настоящее время считается оправданным раннее многократное проведение инвазивных диагностических исследований - ТББ, БАЛ, что позволяет значительно улучшить диагностику этого опасного осложнения. Так как пациенты могут иметь гистологические признаки ОБ без клинических и лабораторных нарушений, и, наоборот, существует вероятность получения ложноотрицательных результатов ТББ при наличии прогрессирующей одышки и изменении ФВД, считается оправданным выделение синдрома ОБ. Для унификации оценки тяжести и определения терапевтических программ ОБ Международным обществом трансплантации сердца и легких разработана клиническая классификация синдрома ОБ [\(табл. 2\)](#) [18].

После **пересадки костного мозга ОБ** развивается несколько реже - у 10 % пациентов с реакциями отторжения. Бронхолит обычно развивается через 6 мес после трансплантации, хотя возможно развитие в любые сроки в течение 2 - 20 мес [20]. Чаще страдают пациенты, которым трансплантация аллогенного костного мозга производилась по поводу апластической анемии или хронического



миелолейкоза (S. Wyatt и соавт., 1984). Однако развитие ОБ не всегда можно объяснить реакциями отторжения: H. Paz и соавт. (1992) описали развитие ОБ у двух пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию костного мозга по поводу лимфомы. Клиническая и морфологическая картина ОБ этого типа не отличается от таковой ОБ другой природы, хотя некоторые авторы подчеркивают, что течение ОБ после трансплантации костного мозга может осложняться развитием легочных инфекций, пневмотораксом и пневмомедиастинумом [20]. Летальность при ОБ через 3 года после трансплантации составляет около 65% (J. Clark и соавт., 1989).

Другой большой группой заболеваний, при которых может встречаться ОБ, являются **ДЗСТ**. Почти исключительно ОБ встречается при ревматоидном артрите [6, 36], хотя и имеются единичные сообщения о возможности развития заболевания при ювенильном ревматоидном артрите [25], системной красной волчанке [24, 26] и при синдроме Шегрена (Y. Nemeto и соавт., 1991). Как уже упоминалось, впервые ОБ при ревматоидном артрите был описан D. Geddes и соавт. [6]. Однако до сих пор существуют сомнения, является ли ОБ осложнением основного заболевания или результатом лечения этих больных D-пеницилламином. Чаще ОБ развивается у пациентов, имеющих длительный анамнез ревматоидного артрита, в основном у женщин в возрасте 50 - 60 лет. Заболевание характеризуется резистентностью к терапии стероидами, развитием неуклонно прогрессирующей дыхательной недостаточности, приводящей к летальному исходу. При рентгенологическом исследовании легких наблюдают выраженную гиперинфляцию, а функциональные легочные тесты выявляют обструктивный тип нарушения. Прогноз ОБ на фоне ДЗСТ крайне неблагоприятный: выживание больных не превышает 1 - 1,5 лет.

ОБ может явиться осложнением некоторых легочных **инфекций**. Чаще всего причиной являются вирусные инфекции: РСВ, аденовирус, риновирус, коронавирус, ветряной оспы - опоясывающего лишая, ЦМВ и др. [2,5]. Особенно часто развитие ОБ после вирусных инфекций отмечается у детей до двух лет. Описано развитие ОБ при *Mycoplasma pneumoniae* (M. Prabhu и соавт., 1991). В детском возрасте наиболее частыми фоновыми заболеваниями для развития ОБ являются легочная дисплазия у недоношенных детей и, возможно, муковисцидоз [4]. F. Diaz и соавт. [21] описали развитие ОБ у пациента с ВИЧ-инфекцией (при содержании: лимфоцитов CD4 0,168 x 10<sup>9</sup>/л, 17 %) в отсутствие других инфекционных осложнений. Последствием вирусного бронхоолита может быть синдром Маклеода или Свиера - Джеймса (Swyer - James): развитие одностороннего сверхпрозрачного легкого, гипоплазии легочной артерии и бронхоэктазов. Другой редкой причиной инфекционного ОБ является плесневый гриб *Aspergillus fumigatus*, заболевание описано у двух пациентов с выраженными нарушениями иммунитета, в одном случае ОБ сочетался с бронхоцентрической гранулемой (S. Sieber и соавт., 1994).

**Лекарственный ОБ** встречается относительно редко. Отмечена связь этого заболевания с использованием таких препаратов, как D-пеницилламин (G. Epler и соавт., 1979), сульфасалазин (E. Gabazza и соавт., 1992), препараты золота (L. Holness и соавт., 1983) [28], тиопронин (A. Demaziere и соавт., 1993), амфотерицин В (A. Roncoroni и соавт., 1990). Клиническая картина и течение заболевания напоминают ОБ на фоне ДЗСТ или после трансплантации. Близким к лекарственному является ОБ, развивающийся на фоне употребления пищевых продуктов. В августе 1995 г. на Тайване описано 23 случая ОБ у женщин молодого и среднего возраста, принимавших с целью похудения сок тропического овоща *Sauropus androgynus* (R. Lai и соавт., 1996).

Ассоциация **постингаляционного ОБ** отмечена с широким спектром токсичных веществ, таких как диоксид азота, диоксид серы, хлор, аммиак, фосген, хлорпикрин, хлорид и стеарат цинка, трихлорэтилен, гидрогены серы и фтора, карбонилы никеля и железа, пентахлорид серы [5, 38], не исключается также и роль термического фактора (S. Tasaka и соавт., 1995). Обычно ингаляциям токсичных веществ подвержены работники промышленных предприятий, особенно тех, на которых производятся или используются горючие материалы, проводится выплавка металлов, сварка и т.д. [33]. Бронхиолы повреждаются различными путями, однако чаще всего повреждающие вещества являются либо сильными кислотами, либо сильными

основаниями, либо окислителями. Морфологическое повреждение часто развивается под влиянием нескольких факторов. Пожалуй, эта форма ОБ является наиболее "мягкой" в плане течения и благоприятной с точки зрения прогноза по сравнению с ОБ другой природы. Клинические симптомы обычно перманентны, возможно полное выздоровление, однако могут развиваться тяжелые морфологические повреждения, приводящие к выраженной дыхательной недостаточности (N. Jaspac и соавт., 1982).

### **Лечение**

ОБ считается заболеванием с крайне плохим ответом на проводимую терапию, и, следовательно, неблагоприятным прогнозом. Ввиду того, что заболевание чаще всего диагностируется на стадии развития в бронхиолах грубых фиброзных изменений, никакая противовоспалительная терапия не может вызвать обратного развития процесса. Целью терапии является не восстановление нормального морфофункционального состояния легких, а стабилизация воспалительного и фибропролиферативного процессов и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания (I. Paradis и соавт., 1993). Иногда при ранней диагностике заболевания, когда отсутствуют грубые фиброзные изменения бронхиол, "агрессивная" терапия позволяет добиться регрессии патологического процес