

ГЛАВА 7. БРОНХИОЛИТЫ У ВЗРОСЛЫХ

С.Н. Авдеев

CHAPTER 7. BRONCHIOLITIS IN ADULTS

Sergey N. Avdeev

Заболевания малых дыхательных путей (бронхиол) являются довольно частыми у человека и встречаются при различных состояниях: респираторных инфекциях, бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ингаляциях токсичных веществ и многих других. Бронхиолит — состояние, при котором воспаление и/или фиброз затрагивают нехрящевые мелкие дыхательные пути, расположенные дистальнее 8-го поколения дыхательных путей (т. е. терминальные и респираторные бронхиолы) [1–4]. Эта часть дыхательных путей особенно уязвима для обструкции. Несмотря на то, что первое описание бронхиолита было сделано *Wilhelm Lange* в 1901 г. [5], диагностика и лечение таких состояний по-прежнему представляются сложной клинической задачей, возможно потому, что они встречаются намного реже, по сравнению с такими заболеваниями, как ХОБЛ или БА.

За прошедшие годы было описано множество различных форм бронхиолита, однако нет единого мнения относительно классификации этих подтипов [3]. У младенцев и детей описано состояние, являющееся формой острого бронхиолита — он представляет собой инфекционный процесс, обычно приводящий к свистящему дыханию и дыхательной недостаточности (ДН) [6]. Острый бронхиолит у детей вызывается вирусной инфекцией, чаще всего респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Однако у взрослых встречается гетерогенный спектр бронхиолярных нарушений, к которым чаще приводят хронические патологические процессы [1–4, 7–10]. Этиология, клинические особенности, рентгенологические данные, стратегии лечения и прогностические последствия у этих заболеваний значительно различаются. Таким образом, для оптимизации лечения и исходов крайне важно выделять подтипы бронхиолита.

Бронхиолы представляют собой бесхрящевые мелкие дыхательные пути, обычно диаметром ≤ 2 мм; они лежат между крупными бронхами и альвеолами [11]. Бронхиолы имеют слизистые железы, обычно встречающиеся и в бронхах, а также содержат реснитчатый эпителий, гладкие мышцы и бронхиолярные экзокринные клетки [12]. Нейроэндокринные клетки больше распространены в проксимальных бронхиолах. В дыхательных путях человека находят-

ся ~ 30 000 терминальных бронхиол, средний диаметр которых составляет ~ 0,6 мм. Эти бронхиолы имеют в стенках кольцевые гладкие мышцы; поверхностные реснички постепенно исчезают по мере продвижения в дистальном направлении. Терминальные бронхиолы разветвляются на ~ 224 000 респираторных бронхиол, которые отличаются от терминальных: имеют в стенках от 2 до 3 альвеолярных структур, содержащих столбчатые клетки с кубовидными клетками II типа и плоскими эпителиальными клетками I типа. Эти структуры оканчиваются 13,8 млн альвеолярных ходов и 300 млн альвеол. Ниже обсуждается широкий спектр бронхиолярных заболеваний у взрослых, которые можно наблюдать в клинической практике.

Классификация бронхиолитов

Бронхиолиты — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся различными причинами, морфологическими особенностями и прогнозом. К наиболее частым формам относят облитерирующий, острый, респираторный, фолликулярный бронхиолиты, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, диффузный панбронхиолит, а также бронхиолит, индуцированный ингаляцией минеральной пыли. Кроме того, бронхиолит является одним из важнейших морфологических изменений при ряде интерстициальных заболеваний легких: гиперчувствительном пневмоните, лангергансоподобном гистиоцитозе и др. Современная классификация бронхиолитов представлена в таблице [3, 4, 7].

Острый клеточный бронхиолит

Острый (клеточный) бронхиолит является частым заболеванием дыхательных путей обычно вирусной природы у детей 1-го года жизни, однако у взрослых встречается довольно редко [12, 13]. Для морфологической картины острого бронхиолита характерны воспалительная лимфоидная инфильтрация в стенке бронхиол, некроз и слущивание эпителия (рис. 1). Наиболее частая причина острого бронхиолита — РСВ, также имеют большое значение аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Причиной острого бронхиолита у взрослых также могут быть аспирация, ингаляция токсичных веществ, синдром Стивенса—Джонсона, реакция отторжения в раннем

Таблица. Классификация бронхиолитов

<p>I. Первичные бронхиолиты</p> <p>Констриктивный (облитерирующий) бронхиолит Респираторный бронхиолит (бронхиолит курильщика) Острый (клеточный) бронхиолит Бронхиолит, индуцированный минеральной пылью Фолликулярный бронхиолит Диффузный панбронхиолит Другие первичные поражения бронхиол (диффузный аспирационный бронхиолит, лимфоцитарный бронхиолит)</p>
<p>II. Интерстициальные заболевания легких с выраженным поражением бронхиол</p> <p>Пролиферативный бронхиолит (облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией) Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких Гиперчувствительный пневмонит Другие интерстициальные заболевания легких (лангергансоподобный гистиоцитоз легких, саркоидоз)</p>
<p>III. Поражение бронхиол в сочетании с заболеваниями крупных бронхов (бронхиальная астма, бронхоэктазы, хроническая обструктивная болезнь легких)</p>

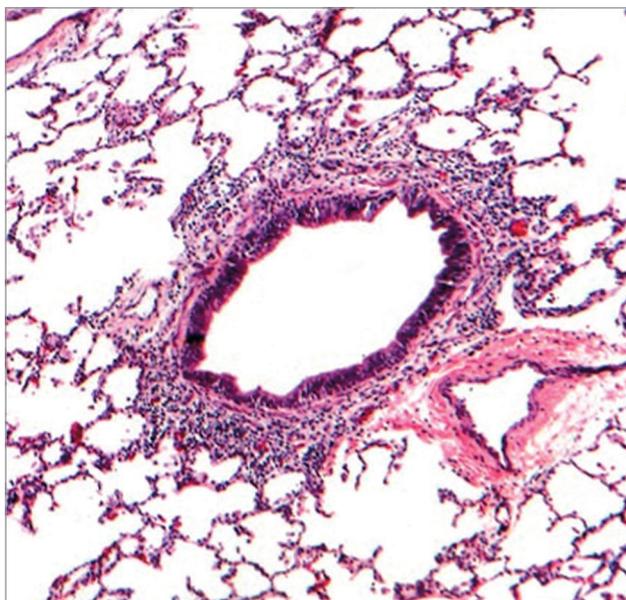


Рис. 1. Острый бронхиолит при вирусной инфекции; морфологическая картина перибронхиальных инфильтратов из лимфоцитов и плазматических клеток

посттрансплантационном периоде. Симптомы острого бронхиолита включают гриппоподобное состояние с лихорадкой и стойким непродуктивным кашлем в течение нескольких недель. Как правило, нет хрипов и явной обструкции дыхательных путей. Рентгенография грудной клетки часто нормальная, хотя при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) грудной клетки могут выявляться изменения в виде «дерева в почках», нечетко очерченные узелки и затемнения по типу «матового стекла» [13]. Болезнь обычно регрессирует со временем. В терапии используют, как правило, средства от кашля. Иногда при сильном непрекращающемся кашле назначают краткие курсы системных глюкокортикостероидов (сГКС). Последствием вирусного бронхиолита может быть синдром Маклеода (*Macleod syndrome*) — развитие одностороннего свёрхпрозрачного легкого, гипоплазии легочной артерии и бронхоэктазов.

Респираторный бронхиолит

Респираторный бронхиолит (РБ) — заболевание дыхательных путей, связанное почти исключительно с курением, — впервые был описан *D.E. Niewoehner et al.* в 1974 г. [14]. Как правило, протекает бессимптомно и не сопровождается изменениями функции внешнего дыхания (ФВД), чаще всего является случайной находкой при гистологическом исследовании (а сейчас и при КТВР) [15]. Морфологическая картина РБ характеризуется аккумуляцией пигментированных макрофагов в просвете респираторных бронхиол и подлежащих альвеол (рис. 2). Также наблюдается утолщение альвеолярных перегородок вокруг бронхиолы. Наличие пигмента в макрофагах является следствием курения, пигмент часто дает положительную окраску на железо. Даже после полного отказа от курения морфологические признаки РБ могут сохраняться на протяжении 5 лет. Рентгенологическая картина при РБ не изменена, при КТВР могут быть видны центролобулярные микроузелки [15].

В некоторых ситуациях РБ может распространиться на интерстиций, и в таком случае используют название «респираторный бронхиолит — интерстициальное заболевание легких» (РБ-ИЗЛ) [15, 16]. РБ-ИЗЛ, в отличие от простого РБ, протекает с наличием респираторных симптомов: одышки (77%),

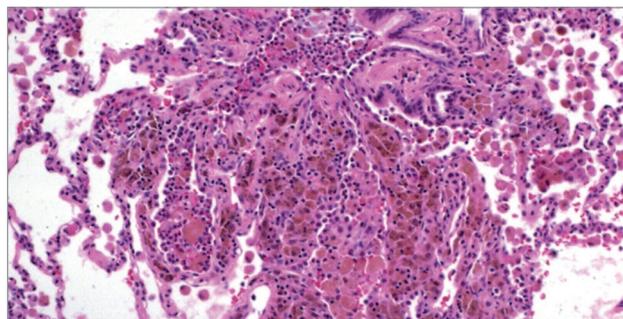


Рис. 2. Респираторный бронхиолит у курильщика 45 лет; морфологическая картина пигментированных макрофагов, заполняющих просвет бронхиол и распространяющихся на подлежащие перибронхиальные пространства

кашля (77%), продукции мокроты (27%) [16]. При аускультации выслушивается крепитация. При КТВР обычно выявляют центрлобулярные узелки и очаги «матового стекла», а также зоны мозаичной олигемии («воздушные ловушки»). Функциональные легочные тесты практически всегда выявляют снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}), умеренно выраженный рестриктивный синдром, часто в сочетании с бронхиальной обструкцией. Для цитологической картины бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) характерны повышенный цитоз, > 90% всех клеток представлены макрофагами, возможен небольшой нейтрофилез. Прогноз при РБ-ИЗЛ благоприятный. Часто прекращение курения приводит к полному разрешению заболевания, в ряде случаев могут потребоваться небольшие дозы ГКС.

Фолликулярный бронхиолит

Фолликулярный бронхиолит (ФБ) — заболевание бронхиол, морфологической особенностью которого является наличие в стенке бронхиол гиперплазированных лимфоидных фолликулов (рис. 3) [3, 17]. Лимфоцитарные инфильтраты могут распространяться и на легочный интерстиций, в таких ситуациях нередко встречается ассоциация ФБ и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Чаще всего ФБ регистрируется у больных с системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный полиартрит, синдром Шегрена), иммунодефицитными состояниями, вирусными и микоплазменными инфекциями, реже ФБ может быть идиопатическим.

Основные клинические признаки включают в себя кашель, прогрессирующую одышку при физических нагрузках, лихорадку, иногда — рецидивирующие пневмонии. Функциональные легочные тесты могут выявлять обструктивный, рестриктивный и смешанный типы нарушений вентиляции. Для рентгенологической картины характерны диффузные мелкоузелковые или узелково-сетчатые из-

менения, иногда в сочетании с лимфаденопатией средостения. При КТВР находят центрлобулярные узелки размером от 1 до 12 мм, расположенные преимущественно по ходу сосудов и субплеврально. У половины больных присутствуют очаги «матового стекла», отражающие наличие лимфоидной инфильтрации интерстиция (рис. 3). Очень редко заболевание имеет прогрессирующее течение [17].

Терапия ФБ основана, в первую очередь, на лечении основного заболевания. В случаях изолированного ФБ применяют бронходилататоры и ГКС. Есть данные о возможности использования при ФБ макролидов.

Диффузный панбронхиолит

Диффузный панбронхиолит (ДПБ) — это хроническое диффузное бронхиолярное воспалительное заболевание, тесно связанное с аллелями человеческого лейкоцитарного антигена (*HLA*), особенно *HLA-A* и *HLA-B* [18]. ДПБ характеризуется хроническим воспалением и лимфофолликулами респираторных бронхиол и прилежащих центрлобулярных областей с инфильтрацией гистиоцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами [19]. В стенках дыхательных бронхиол, а также в прилежащих альвеолярных ходах и альвеолах имеется интерстициальное скопление пенистых клеток (рис. 4). Заболевание ограничено в основном государствами Азии, но отдельные случаи выявляются во многих странах мира.

Большинство пациентов с ДПБ не имеют анамнеза курения. У мужчин заболевание встречается немного чаще, чем у женщин. Средний возраст больных составляет ~ 50 лет. Основными симптомами ДПБ являются хронический синусит (> 75%), продуктивный кашель — часто с гнойной мокротой, одышка при физических нагрузках, снижение веса [19]. При аускультации выслушивают крепитацию и сухие хрипы. Характерными изменениями в ла-

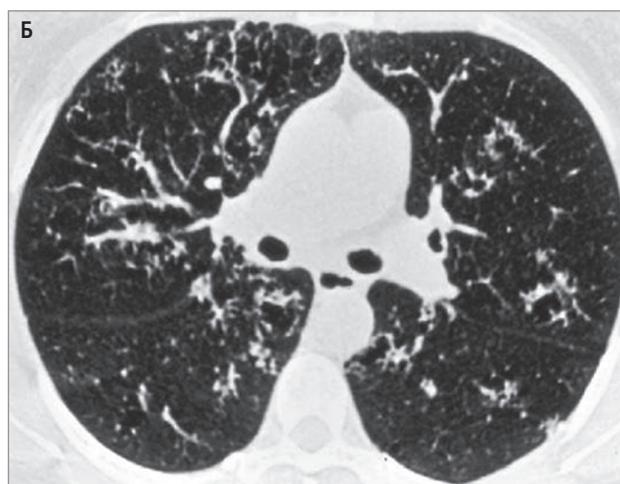
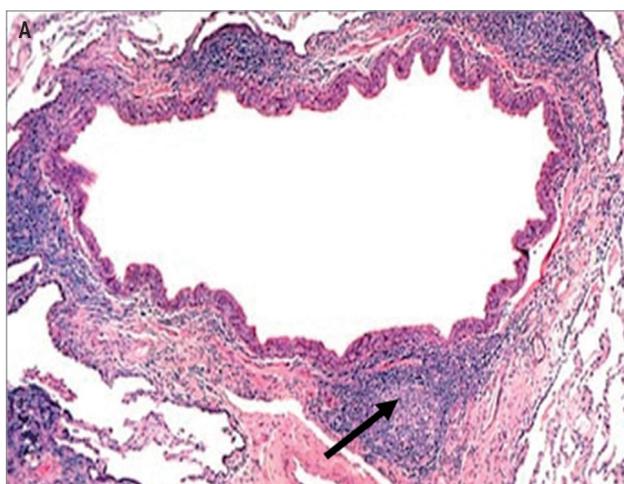


Рис. 3. Фолликулярный бронхиолит у больной 55 лет с синдромом Шегрена: А — морфологическая картина хронического воспалительного процесса вокруг бронхиолы с формированием лимфоидного фолликула (стрелка); Б — маленькие центрлобулярные и перибронхиальные узелки, перибронхиальные утолщения и небольшие пятнистые поля «матового стекла» на компьютерной томографии высокого разрешения

бораторных тестах являются повышение уровня сывороточных агглютининов (при нормальном уровне антител к микоплазме), повышение уровня сывороточного иммуноглобулина А; возможно наличие положительного ревматоидного фактора или антинуклеарных антител. При бактериологическом исследовании мокроты часто высевают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Для ДПБ характерны обструктивный тип ФВД, умеренное снижение DL_{CO} , легочная гиперинфляция, на поздних стадиях — гипоксемия и гиперкапния.

Рентгенологическая картина ДПБ включает диффузные симметричные, плохо очерченные узелковые тени (до 3 мм), более выраженные в базальных отделах, а также повышение легочных объемов. На поздних стадиях определяются признаки цилиндрических бронхоэктазов. На КТВР типичными признаками ДПБ являются: разветвленные затемнения — «дерево в почках», отражающие бронхиолы, заполненные экссудатом; центрлобулярные узелки; участки «воздушных ловушек» и цилиндрические бронхоэктазы (рис. 4).

До разработки схем современной терапии прогноз при ДПБ был относительно плохим: 5-летняя выживаемость составляла 42%, 10-летняя — 25%. Основной причиной смерти больных, как правило, является прогрессирующая ДН. Использование макролидов в относительно малых дозах (эритромицин 200–600 мг/с) в течение длительного времени (6–20 мес.) позволило значительно улучшить клинические симптомы, параметры ФВД и рентгенологическую картину у пациентов с ДПБ [20]. Эффект макролидов связан не с их антибактериальным действием, а с противовоспалительным эффектом. Препараты данной группы способны уменьшать хемотаксис нейтрофилов, продукцию нейтрофилами супероксида и эластазы, снижать циркулирующий пул Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR — маркер кле-

точной активации. В настоящее время 10-летняя выживаемость больных с ДПБ на фоне терапии макролидами составляет 94%. В качестве симптоматической терапии при ДПБ используются β_2 -агонисты и ипратропий, при инфекционных обострениях — антибиотики.

Бронхиолит, индуцированный минеральной пылью

Хорошо известно, что длительный контакт с минеральной пылью приводит к развитию пневмокониозов, однако также его последствием может быть и заболевание бронхиол с развитием бронхиальной обструкции [21]. Бронхиолит, индуцированный минеральной пылью возникает в результате отложения частиц пыли в стенке бронхиол с последующим развитием в них и вокруг них хронического воспаления и фиброза. Выраженность фиброза в стенке бронхиолы отражает продолжительность и интенсивность «пылевой нагрузки» [21, 28]. Среди причин данной формы заболевания следует отметить такие виды неорганической пыли, как асбест, оксид железа, оксид алюминия, тальк, кремний, угольную пыль. Клиническая и рентгенологическая картина такого бронхиолита неспецифична и может напоминать проявления РБ на ранних стадиях и облитерирующего бронхиолита — на поздних.

Облитерирующий бронхиолит

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) — серьезное заболевание, которое может привести к тяжелой инвалидизации пациента и смертельному исходу. Традиционно термин ОБ использовался в клинике для описания необратимого фиброза бронхиол — идиопатического либо возникающего после вирусной пневмонии или случайного вдыхания токсического вещества. Тем не менее патологоанатомы могут видеть 2 различных поражения, которые, в свою очередь, имеют разное клиническое течение и реакцию на лечение. Гистологически эти 2 вида поражения

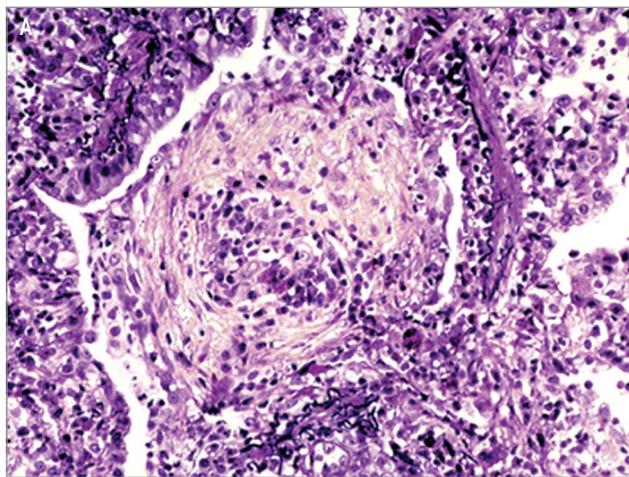


Рис. 4. Диффузный панбронхиолит: А — морфологическая картина плотного перибронхиолярного инфильтрата, состоящего в основном из мононуклеарных клеток и вакуолизированных гистиоцитов; Б — центрлобулярные узелки, синдром «дерева в почках» в нижних долях, утолщение и дилатация бронхов на компьютерной томографии высокого разрешения

представляют собой пролиферативный и констриктивный бронхиолит. Различие между ними состоит в том, что констриктивный бронхиолит возникает концентрически вне стенок бронхиол как фиброзное поражение, в то время как пролиферативный — внутри стенок бронхиол как воспалительное поражение. В этой главе используется термин ОБ, поскольку он употребляется клиницистами более 100 лет и почти всегда отражает фиброзирующее, констриктивное, патологическое поражение [21].

Пролиферативное поражение часто является самоограничивающимся и менее тяжелым или хорошо отвечает на терапию сГКС; это обычно не приводит к клиническим проявлениям ОБ. Пролиферативный бронхиолит представляет собой воспалительный бронхиолит, характеризующийся наличием внутри просвета полипоидных соединительнотканых масс миксоидной ткани, которая напоминает грануляционную [22]. В этих полипоидных образованиях могут быть обнаружены центральные скопления мононуклеарных воспалительных клеток. При пролиферативном бронхиолите полипоидно-грануляционная воспалительная ткань находится в респираторных бронхолах, альвеолярных ходах и альвеолах, поэтому заболевание носит название облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией (ОБОП), или чаще — организуемой пневмонии [22]. Дополнительные отличительные гистологические данные при пролиферативном бронхиолите, связанном с ОБОП, включают отсутствие нарушений легочной архитектуры, интерстициальный фиброз, отсутствие тракционных бронхоэктазов или сотовых изменений.

Констриктивный бронхиолит представляет собой фиброзное концентрическое поражение бронхиол с их полной облитерацией. Обычно оно наблюдается в средней и дистальной частях бронхиол и не распространяется на респираторные бронхиолы или альвеолы. Поражение характеризуется перибронхиолярным фиброзным процессом, который окружает, а не заполняет просвет, что приводит к внешней компрессии и облитерации дыхательных путей (рис. 5) [1–3]. Имеется утолщение стенки за счет подслизистого коллагенового фиброза с прогрессирующим концентрическим сужением, связанным с деформацией просвета, застоем слизи и хроническим воспалением.

Констриктивный бронхиолит в немецкой патологоанатомической литературе получил название «фиброзирующий бронхиолит» [23]. Поражение преимущественно затрагивает мембранозные бронхиолы и характеризуется фиброзом стромы и концентрическим сужением просвета. На ранних стадиях поражения мышечный слой может быть гипертрофирован, на поздних — атрофирован, а на терминальной — заменен фиброзной тканью. *D.W. Visscher* и *J.L. Myers* отметили, что констриктивный бронхиолит часто бывает пятнистым и очаговым, что затрудняет диагностику при трансбронхиальной биопсии [24].

Кардинальным признаком ОБ является прогрессирующая одышка. Сначала она появляется только

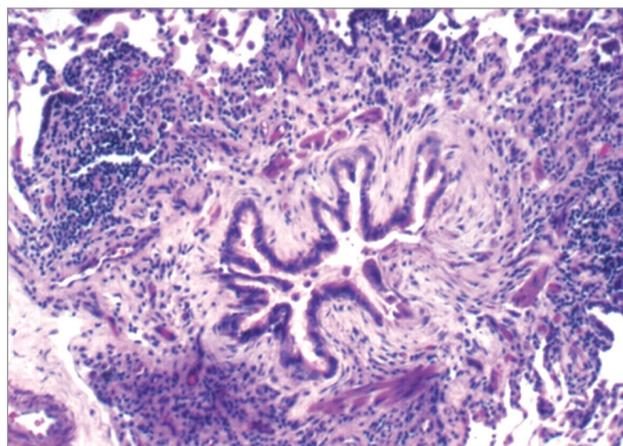


Рис. 5. Облитерирующий бронхиолит у больной 61 года с ревматоидным артритом; морфологическая картина пролиферации фибробластов и депозиции коллагена в подслизистом слое, приводящих к уменьшению просвета бронхиолы

при физической нагрузке, однако в дальнейшем ее тяжесть нарастает, и на терминальных стадиях заболевания малейшее напряжение вызывает одышку [1]. Зачастую одышка сопровождается малопродуктивным кашлем. При аускультации на ранних этапах развития заболевания выслушиваются сухие свистящие хрипы, или крепитация, особенно в базальных отделах, иногда слышен характерный инспираторный «писк» (*squawks*). 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 лихорадка.

Хотя ОБ и относится к болезням малых дыхательных путей, в процесс зачастую вовлекаются и крупные бронхи, что проявляется клиническими симптомами бактериальной суперинфекции или бронхоэктазов. Прогрессирование заболевания у многих пациентов имеет скачкообразный, или ступенчатый, характер: периоды ухудшения общего состояния и функциональных параметров чередуются с периодами относительно стабильного состояния. На поздних стадиях заболевания развивается диффузный теплый цианоз, выраженное напряжение вспомогательных респираторных мышц шеи, пытаящее дыхание, что дает повод назвать больных ОБ «синими пыхельщиками» [1].

На основании данных ФВД выявляют обструктивный синдром: уплощение кривой «поток—объем», снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных объемов. Обструкция, как правило, необратимая. Наиболее чувствительным функциональным изменениями является снижение показателя максимального среднеэспираторного потока. Очень чувствительным методом для выявления поражения малых дыхательных путей является тест вымывания азота при одиночном вдохе. DL_{CO} легких обычно умеренно снижена. Изменения в газовом анализе артериальной крови обычно

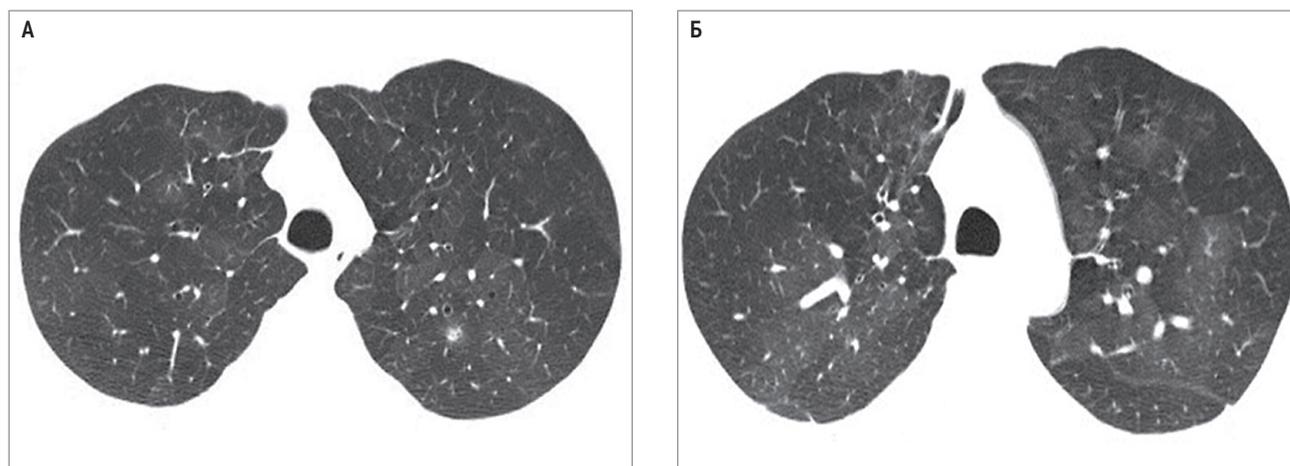


Рис. 6. Облитерирующий бронхиолит: А – компьютерная томография высокого разрешения на вдохе; Б – на выдохе; значительное увеличение площади регионов воздушных ловушек и мозаичной олигемии во время выдоха

несколько отличны от других обструктивных заболеваний легких: чаще находят гипоксемию и гипокпапию, гиперкапния редка.

Стандартные рентгенограммы грудной клетки часто оказываются без изменений, хотя могут наблюдаться признаки гиперинфляции (гипервоздушности) легких, реже определяется слабовыраженная диссеминация по очагово-сетчатому типу. Более чувствительным диагностическим методом является КТВР: изменения обнаруживают более чем в 90% случаев. Различают прямые и непрямые диагностические признаки ОБ, обнаруживаемые при помощи КТВР. К прямым признакам относятся мелкие разветвленные затемнения (*branching opacities*) или центрлобулярные узелки, синдром «дерева в почках», отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и бронхиолоэктазы [1, 3, 21]. Прямые признаки встречаются лишь в 20%. Наиболее частыми непрямыми признаками ОБ являются бронхоэктазы и участки мозаичной олигемии, особенно хорошо выявляемые на выдохе (~ 70%). Мозаичная олигемия имеет «пятнистый», или «географический», тип распространения и является результатом гиповентиляции и «воздушных ловушек» в сегментах и дольках (рис. 6). На выдохе области паренхимы легких, соответствующей неизменным бронхиолам, становятся более плотными, в то время как пораженные сегменты остаются сверхпрозрачными, так как облитерация бронхиол препятствует полной эвакуации воздуха, — «воздушные ловушки» (рис. 6).

Идиопатический облитерирующий бронхиолит

Идиопатический ОБ встречается у пациентов, у которых нет явной причины или какого-либо системного заболевания. Это расстройство является относительно редким. Симптомы начинаются с непродуктивного кашля, одышка развивается позже. При физикальном обследовании не выявляются сухие хрипы, но может быть обнаружена ранняя инспираторная крепитация.

Лечение ОБ включает сГКС в высокой начальной дозе с последующей терапией более низкими дозами

длительностью до 1 года. У пациентов, не отвечающих на ГКС в течение 3 мес., возможно добавление иммуносупрессантов (например, циклоспорина), также рассматриваются показания к трансплантации легких. Состояние больных, переживающих первоначальный эпизод, может стабилизироваться в течение нескольких лет или прогрессировать до конечных стадий заболевания [25].

Токсический облитерирующий бронхиолит

Токсический ОБ представляет собой заболевание с трехфазным ответом. Первичное событие может быть связано со случайным взрывом, после чего возникают раздражение носа, горла и глаз без серьезных респираторных симптомов. Первая фаза представляет собой бессимптомный латентный период от 6 до 12 ч после воздействия. Вторая фаза начинается внезапно с острой ДН вследствие некардиогенного отека легких (ОРДС). После разрешения острой фазы следует еще один бессимптомный латентный период от 7 до 10 дней. Третья фаза протекает как констриктивный бронхиолит с необратимой обструкцией дыхательных путей, прогрессирующей одышкой и хронической ДН [21].

Токсический ОБ также возникает после воздействия паров диоксида серы, паров азотной кислоты и диоксида азота [26]. Необычное случайное воздействие токсичных паров может вызвать ОБ, например, при обработке металлов [27]. Описан случай, когда рабочие на заводе, производящем литиевые батареи, случайно подверглись воздействию титонилхлорида и у них развились симптомы, соответствующие ОБ [28]. Это кислотное соединение используется в производственном процессе и при контакте с водой образует пары диоксида серы и соляной кислоты.

ОБ, вызванный вдыханием дыма во время пожара, был описан у 23-летнего мужчины, который в тот момент спал в своем недавно построенном доме [29]. Когда мужчину спасли, он был без сознания. После выздоровления появились кашель и легкая одышка. Через 3 года при повторном

обследовании одышка была выраженной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составил 0,9 л, отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) – 34%. При горении синтетических конструкционных материалов, использованных при строительстве дома, выделялись газы, содержащие акролеин, формальдегид, ацетальдегид, диоксид азота и диоксид серы. Диацетил, по-видимому, является распространенным токсическим фактором для работников, производящих искусственные ароматизаторы сливочного масла [30]. Использование электронных сигарет может вызвать тяжелый бронхиолит [31].

Постинфекционный облитерирующий бронхиолит

Постинфекционный ОБ может возникать после аденовирусной пневмонии, гриппозной или парагриппозной пневмонии или микоплазменной пневмонии [32]. Через несколько дней после первоначальной инфекции развивается кашель. Рентгенограмма грудной клетки может демонстрировать диффузные ретикулонодулярные затемнения, позже в ходе болезни выявляют гиперинфляцию легких. Экспираторная КТВР грудной клетки выявляет мозаичную картину. Морфологическая картина представлена констриктивным бронхиолитом с обширным рубцеванием, облитерацией большинства бронхов, что клинически соответствует тяжелой обструкции дыхательных путей. На этой стадии поражение не реагирует на ГКС, и основным методом лечения является трансплантация легких. Инфекция COVID-19 может вызывать ОБОП, однако пока нет данных, что она является причиной ОБ [22, 33].

Облитерирующий бронхиолит, связанный с заболеваниями соединительной ткани

ОБ, связанный с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще всего возникает при ревматоидном артрите и также описан при системной склеродермии, системной красной волчанке и синдроме Шегрена [34–36]. Наиболее распространенным симптомом является одышка. Легочная функция показывает необратимую обструкцию воздушного потока, а КТВР легких демонстрирует картину мозаичной олигемии и воздушных ловушек.

ОБ, связанный с ревматоидным артритом, часто имеет плохой прогноз, обычно не отвечает на терапию и может потребовать трансплантации легких [35]. Среди 11 пациентов с ОБ на фоне синдрома Шегрена у всех пациентов была одышка, рентгенография грудной клетки была нормальной у $2/3$ больных, а гиперинфляция легких наблюдалась у оставшейся трети. У большинства пациентов отсутствовал ответ на иммуносупрессивную терапию [36]. Имеются также сообщения о случаях ОБ, возникшего при анкилозирующем спондилоартрите у пациента с плохим ответом на терапию [37] и при паранеопластической пузырчатке [38, 39].

Лекарственно-индуцированный облитерирующий бронхиолит

ОБ, связанный с приемом лекарственных препаратов, встречается редко. О нем сообщалось в контексте использования D-пеницилламина и препаратов золота при лечении ревматоидного артрита. Причиной ОБ может быть афатиниб: в одном сообщении описывается тяжелая одышка, тяжелая обструкция дыхательных путей, мозаичный паттерн на КТВР органов грудной клетки и признаки концентрического фиброзного бронхиолита при аутопсии легких [40]. Также было опубликовано сообщение о 54-летней женщине, у которой развился констриктивный бронхиолит из-за приема иматиниба [41]. Сообщалось также, что пембролизумаб вызывает впервые возникшую тяжелую необратимую обструкцию дыхательных путей, мозаичную олигемию по данным КТВР, с минимальным ответом на терапию [42]. Облитерирующий бронхиолит был описан при приеме фенитоина [43] и цефуроксима [44].

Облитерирующий бронхиолит после трансплантации костного мозга

ОБ возникает между 6 и 12 мес. после трансплантации и встречается у 10% реципиентов аллогенного костного мозга. Он возникает у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» и поэтому редко наблюдается после аутологичной трансплантации костного мозга. КТВР грудной клетки демонстрирует мозаичную картину с воздушными ловушками [45]. Морфологическая картина представлена концентрическим бронхиолярным фиброзом, типичным для констриктивного бронхиолита. Ответ на терапию ГКС обычно плохой, с уровнем смертности > 50%.

Облитерирующий бронхиолит после трансплантации стволовых клеток

Сегодня ОБ после трансплантации стволовых клеток встречается чаще ОБ, связанного с трансплантацией костного мозга, поскольку аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток широко распространена. Диагноз ОБ после трансплантации стволовых клеток основывается на диагностических критериях Национального института здравоохранения (NIH), при которых должны быть соблюдены 4 критерия: соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$; $ОФВ_1 < 75\%$ _{долж.} со снижением на $\geq 10\%$ менее чем за 2 года; отсутствие респираторной инфекции; «воздушные ловушки» или остаточный объем > 120%_{долж.} при экспираторной КТВР грудной клетки [46].

Распространенность облитерирующего бронхиолита колеблется от 2 до 7% с плохой 5-летней выживаемостью (~ 10%). Среди 27 пациентов с ОБ после трансплантации стволовых клеток у всех, кроме одного, развилась реакция «трансплантат против хозяина», время до постановки диагноза составило 18 мес., а средний $ОФВ_1$ равнялся 44% [47]. Респира-

торные инфекции были фактором риска. Результаты КТВР грудной клетки выявили «воздушные ловушки» у 15 пациентов и бронхоэктазы — у 10 больных. Биопсия, выполненная на ранней стадии, показала бронхолит, фиброзную облитерацию респираторных бронхиол и воспалительные клеточные инфильтраты; более поздние поражения включали констриктивный бронхолит с периферическим фиброзом.

Лечение ОБ включает высокие дозы сГКС и иммуносупрессанты [48]. Экстракорпоральная фотодинамическая терапия может быть успешно использована при раннем применении [49]. Для лечения ОБ также использовались руксолитиниб [50] и нинтеданиб [51].

Облитерирующий бронхолит после трансплантации легких

ОБ после трансплантации легких продолжает оставаться проблемой для торакальных хирургов и пациентов в связи с минимальным снижением частоты или смертности с течением времени. Краткосрочная выживаемость в течение 1 года составляет > 80%, при этом хроническая дисфункция легочного аллотрансплантата (ХЛАД) продолжает оставаться наиболее частой причиной низкой долгосрочной выживаемости, так как у 1/2 реципиентов развивается ХЛАД на протяжении 5 лет, а выживаемость в 5 лет остается от 50 до 70% [52]. Первоначально ХЛАД был признан синдромом облитерирующего бронхолита, то есть констриктивным бронхолитом. Позже было описано еще одно проявление ХЛАД — синдром рестриктивного аллотрансплантата (СРА), встречающийся у 25–33% пациентов с ХЛАД. СРА характеризуется необратимым снижением ОФВ₁ и общей емкости легких, преобладанием диффузного альвеолярного повреждения, фиброза и плевропаренхиматозного фиброэластоза в верхних долях легких, а также неблагоприятным прогнозом [53]. Факторы риска ОБ после трансплантации легких включают острое клеточное отторжение и лимфоцитарный бронхолит, а также первичную дисфункцию трансплантата, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и респираторные инфекции [53]. Терапия ОБ включает в себя: ингаляционные ГКС (флутиказон), азитромицин и монтелукаст (схема ФАМ); экстракорпоральный фотоферез; легочную реабилитацию. Изучается возможность использования иматиниба с помощью доставки в виде наночастиц [54].

Аспирационный облитерирующий бронхолит

Аспирационный ОБ был описан впервые в 1908 г. у 2,5-летнего ребенка, который аспирировал косточку чернослива, что в конечном итоге привело к развитию ДН и смерти [55]. ОБ был также описан у 61-летнего мужчины, который аспирировал таблетку железа [56]. Причиной такого ОБ может быть гастроэзофагеальный рефлюкс [57, 58].

Облитерирующий бронхолит, связанный с нейроэндокринной гиперплазией

ОБ, связанный с нейроэндокринной гиперплазией, был описан у 44 пациентов в 2020 г. [59]. Большинство из этих пациентов были женщинами со средним возрастом 65 лет. Самыми частыми симптомами были кашель и одышка. Исследование легочной функции свидетельствовало об обструкции воздушного потока у 51% пациентов и рестриктивной картине — в 11% случаев. КТВР грудной клетки в 95% случаев были выявлены диффузные узелковые изменения, а 77% пациентов — обнаружен мозаичный паттерн. Среди этих больных у 34 человек были карциноидные опухолевидные разрастания в рубце, у 16 — карциноидные опухоли. В качестве лечения 41% больных получали ингаляционные ГКС и 32% — сГКС или иммуносупрессанты. Как показало последующее наблюдение, в 17% случаев состояние улучшилось, в 50% — осталось стабильным, в 33% — ухудшилось.

Облитерирующий бронхолит, связанный с приемом *Sauropus androgynus*

Облитерирующий бронхолит, связанный с приемом в пищу тропического растения *Sauropus androgynus* был зарегистрирован среди женщин в Индии, Малайзии, Индонезии, Китае и Вьетнаме [60]. Листья *Sauropus androgynus* варят и смешивают с ананасами или гуавой, чтобы получить смешанный овощно-фруктовый сок, который употребляют из-за предполагаемого эффекта снижения массы тела и контроля артериального давления. Листья растения содержат алкалоид папаверин. Среди 178 тайваньских пациентов с ОБ, связанным с приемом *Sauropus*, обструктивный дефект ФВД был необратимым и привел к прогрессирующему ухудшению состояния, что потребовало трансплантации легких у некоторых пациентов [61].

Облитерирующий бронхолит, связанный с различными системными расстройствами

Также описан ОБ у пациентов с паранеопластической пузырьчаткой [62, 63]. Другие заболевания, являющиеся причиной ОБ, включают первичный билиарный цирроз, синдром Свайера–Джеймса, атаксию-телеангиэктазию и воспалительные заболевания кишечника [21, 55].

Заключение

Таким образом, заболевания бронхиол включают острый и хронический бронхолит, фолликулярный бронхолит, диффузный панбронхолит и облитерирующий бронхолит. Острый бронхолит обычно является преходящим состоянием, тогда как диффузный панбронхолит отвечает на терапию макролидами. Облитерирующий бронхолит после трансплантации легких продолжает оставаться серьезной проблемой с минимальными изменениями в частоте или ответе на лечение.

Литература

1. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Облитерирующий бронхиолит. В кн.: Хронические obstructивные болезни легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Бино; СПб: Невский диалект, 1998. 462–478.
2. Черняев А.Л. Болезнь мелких бронхов с позиции бронхолога. Атмосфера. Пульмонология и Аллергология 2002; 4: 2–5.
3. Ryu J.H., Azadeh N., Samhoury B., Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Res* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-568.
4. Ryu J.H., Myers J.L., Swensen S.J. Bronchiolar disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(11): 1277–1292.
5. Lange W. Ueber eine eigenthumliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronhilen (Bronchitis und Bronchiolitis obliterans). *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1901; 70: 324–364.
6. Florin T.A., Plint A.C., Zorc J.J. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389(10065): 211–224.
7. Ryu J.H. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12(2): 145–151.
8. Winningham P.J., Martínez-Jiménez S., Rosado-Christenson M.L. et al. Bronchiolitis: a practical approach for the general radiologist. *Radiographics* 2017; 37(3): 777–794.
9. Rice A., Nicholson A.G. The pathologist's approach to small airways disease. *Histopathology* 2009; 54(1): 117–133.
10. Allen T.C. Pathology of small airways disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134(5): 702–718.
11. Couture C., Colby T.V. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24(5): 489–498.
12. Plopper C.G., Have-Opbroek A.W. Anatomical and histological classification of the bronchioles. In: Epler G.R., ed. *Diseases of the Bronchioles*. New York: Raven Press, 1994. 15–25.
13. Syazatul S.S.A., Piciocchi S., Tomassetti S. et al. Cryobiopsy in the diagnosis of bronchiolitis: a retrospective analysis of twenty three consecutive patients. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10906.
14. Niewoehner D.E., Kleinerman J., Rice D.B. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 755–758.
15. Konopka K.E., Myers J.L. A review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018; 142(10): 1177–1181.
16. Dawod Y.T., Cook N.E., Graham W.B. et al. Smoking-associated interstitial lung disease: update and review. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2020; 14(8): 825–834.
17. Garg D., Mody M., Pal C. et al. Follicular bronchiolitis: two cases with varying clinical and radiological presentation. *Case Rep. Pulmonol.* 2020; 2020: 4564587.
18. He F., Gong H.Y., Jiang G.L. et al. Diffuse pan-bronchiolitis: a case report from a Chinese consanguineous marriage family and literature review. *Chron. Respir. Dis.* 2020; 17: 1479973120961847.
19. Azuma A., Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. *Respirology* 2006; 11(3): 249–261.
20. Weng D, Wu Q., Chen X.Q. et al. Azithromycin treats diffuse panbronchiolitis by targeting T cells via inhibition of mTOR pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 110: 440–448.
21. Epler G.R. Constrictive bronchiolitis obliterans: the fibrotic airway disorder. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2007; 1(1): 139–147.
22. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), 25 years. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2011; 5(3): 353–361.
23. Popper H.H. Bronchiolitis, an update. *Virchows Arch.* 2000; 437(5): 471–481.
24. Visscher D.W., Myers J.L. Bronchiolitis. The pathologist's perspective. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 41–47.
25. Myong N.H., Shin D.H., Lee K.Y. A clinic-pathologic study on three cases of constrictive bronchiolitis. *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16(2): 150–154.
26. Majd A.M.M., Faghihzadeh S., Pourfarzam S. et al. Serum and sputum levels of IL-17, IL-21, TNF α and mRNA expression of IL-17 in sulfur mustard lung tissue with long term pulmonary complications (28 years after sulfur mustard exposure). *Int. Immunopharmacol.* 2019; 76: 105828.
27. Konichezky S., Schattner A., Ezri T. et al. Thionyl-chloride-induced lung injury and bronchiolitis obliterans. *Chest* 1993; 104: 971–973.
28. Nena E., Steiropoulos P., Voulgaris A. et al. Occupational exposures in constrictive bronchiolitis. *Pathol. Res. Pract.* 2020; 216(9): 153069.
29. Tasaka S., Kanazawa M., Mori M. et al. Long-term course of bronchiectasis and bronchiolitis obliterans as late complication of smoke inhalation. *Respiration* 1995; 62: 40–42.
30. Kerger B.D., Fedoruk M.J. Pathology, toxicology, and latency of irritant gases known to cause bronchiolitis obliterans disease: Does diacetyl fit the pattern? *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 1463–1472.
31. Landman S.T., Dhaliwal I., Mackenzie C.A. et al. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *CMAJ* 2019; 191(48): E1321–E1331.
32. Lee E., Lee Y.Y. Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after Mycoplasma pneumonia pneumonia in the era of increasing macrolide resistance. *Respir. Med.* 2020; 175: 106209.
33. Kory P., Kanne J.P. SARS-CoV-2 organizing pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?' *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1): e000724.
34. Arcadu A., Ryu J.H. Constrictive (obliterative) bronchiolitis as presenting manifestation of connective tissue diseases. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; 26(5): 176–180.
35. Bozovic G., Larsson H., Wuttge D.M. et al. Successful lung transplantation in a patient with rheumatoid arthritis suffering from obliterative bronchiolitis. *Scand. J. Rheumatol.* 2020; 49(4): 334–335.

36. Wight E.C., Baqir M., Ryu J.H. Constrictive bronchiolitis in patients with primary Sjögren syndrome. *J. Clin. Rheumatol.* 2019; 25(2): 74–77.
37. Marquette D., Diot E., de Muret A. et al. Chronic bronchiolitis in ankylosing spondylitis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2013; 30(3): 231–236.
38. Lee S., Yamauchi T., Ishii N. et al. Achievement of the longest survival of paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans associated with follicular lymphoma using R-CHOP chemotherapy. *Int. J. Hematol.* 2017; 106(6): 852–859.
39. Sano Y., Kikuchi Y., Morita S. et al. Paraneoplastic pemphigus and fatal bronchiolitis obliterans associated with Castleman disease: report of an autopsy case. *Pathol. Int.* 2021; 71(2): 170–172.
40. Kanaji N., Chiba Y., Sato A. et al. An autopsy case of bronchiolitis obliterans as a previously unrecognized adverse event of afatinib treatment. *Respir. Investig* 2017; 55(1): 58–62.
41. Yajima C., Kokuho N., Toriyama K. et al. A case of imatinib-related obstructive bronchiolitis followed long term. *Respir. Med. Case Rep.* 2020; 30: 101052.
42. Blanchard A., Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2019; 26(4): e571–e573.
43. Pannu B.S., Egan A.M., Iyer V.N. Phenytoin induced Steven-Johnson syndrome and bronchiolitis obliterans—case report and review of literature. *Respir. Med. Case Rep.* 2016; 17: 54–56.
44. Shabrawishi M., Qanash S.A. Bronchiolitis obliterans after cefuroxime-induced Stevens-Johnson syndrome. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 171–174.
45. Hochegger B., Baldisserotto M. Chest computed tomography in bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Radiol. Bras.* 2017; 50(3): IX.
46. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.
47. Yomota M., Yanagawa N., Sakai F. et al. Association between chronic bacterial airway infection and prognosis of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Medicine* 2019; 98(1): e13951.
48. Kim K.H., Lee J., Kim H.J. et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12(8): 4183–4195.
49. Gunduz M., Atilla E., Atilla P.A. et al. Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfus. Clin. Biol.* 2019; 26(1): 32–37.
50. Meng G.Q., Wang Y.N., Wang J.S., Wang Z. Ruxolitinib treatment for bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplant in a patient with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin. Med. J.* 2021; 1324.
51. Tang W., Yu T., Dong T. et al. Nintedanib in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Chest* 2020; 158(3): e89–e91.
52. Yoshiyasu N., Sato M. Chronic lung allograft dysfunction postlung transplantation: the era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. *World J. Transplant.* 2020; 10(5): 104–116.
53. Parulekar A.D., Kao C.C. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11(Suppl. 14): S1732–S1739.
54. Pandolfi L., Fusco R., Frangipane V. et al. Loading imatinib inside targeted nanoparticles to prevent bronchiolitis obliterans syndrome. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 20726.
55. Epler G.R. Miscellaneous causes of bronchiolitis obliterans. In: Epler G.R., ed. *Diseases of the Bronchioles.* New York: Raven Press, 1994. 15–25.
56. Chu A., Krishna A., Pual M.P. et al. Obliterating bronchiolitis: result of iron pill aspiration. *Cureus.* 2018; 10(5): e2571.
57. Capel K., Shih R.D. Constrictive bronchiolitis presenting with a mixed obstructive and restrictive pattern, associated with acid reflux. *BMJ Case Rep.* 2017; bcr2017221438.
58. Griffiths T.L., Nassar M., Soubani A.O. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2020; 14(8): 767–775.
59. Samhouri B.F., Azadeh N., Halfdanarson T.R. et al. Constrictive bronchiolitis in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *ERJ Open Res.* 2020; 6(4): 00527–2020.
60. Zhang B.D., Cheng J.X., Zhang C.F. et al. *Sauropus androgynous* L. Merr. A phytochemical, pharmacological and toxicological review. *J. Ethnopharmacol.* 2020; 257: 112778.
61. Hsiue T.R., Guo Y.L., Chen K.W. et al. Dose-response relationship and irreversible obstructive ventilatory defect in patients with consumption of *Sauropus androgynus*. *Chest* 1998; 113(1): 71–76.
62. Kaibuchi-Ando K., Sugiura K., Muro Y. et al. Successful treatment with i.v. immunoglobulin and rituximab for bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus. *J. Dermatol.* 2020; 47(10): e368–e370.
63. Sano Y., Kikuchi Y., Morita S. et al. Paraneoplastic pemphigus and fatal bronchiolitis obliterans associated with Castleman disease: report of an autopsy case. *Pathol. Int.* 2020; 13058.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ