

УДК 616. 24–004–07–08

## Ідіопатичний фіброзивний альвеоліт: питання діагностики, принципи лікування

П. П. Гуйда, А. О. Жерновенков, В. І. Коваль, Є. Ф. Колтакова, С. П. Молотягіна

Дорожня клінічна лікарня на станції Харків Південної залізниці,  
Харківський державний медичний університет,  
Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України, Харків

**Ключові слова:** ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, патогенез, клініка, діагностика, лікування, унітіол.

Ідіопатичний фіброзивний альвеоліт (синдром Хаммена — Річа, ідіопатичний легеневий фіброз) — дифузний прогресуючий інтерстиціальний пневмофіброз, який супроводжується наростанням дихальної недостатності.

Захворювання першими описали J. Hamman і A. Rich в 1935 і 1944 рр., які спостерігали 4 хворих, що загинули протягом 1–6 місяців від прогресування дихальної недостатності. Автори визначили його як гострий дифузний інтерстиціальний фіброз легень. У 1964 р. J. Scadding запропонував термін «фіброзивний альвеоліт», який відбиває ключові ознаки хвороби: запалення та фіброз. Нині найпоширенішою є назва «ідіопатичний фіброзивний альвеоліт» (ІФА).

Етіологію ІФА не встановлено. Найбільш визнаною є гіпотеза стосовно поліетіологічності хвороби, згідно з якою чинники бактеріального, вірусного, алергійного, токсичного або іншого походження «запускають» механізм стереотипної реакції легеневої тканини. Не відкидають також спадкову схильність до розвитку надмірного фіброзоутворення в легенях [7], про що свідчить наявність сімейних форм ІФА і частий розвиток легеневого фіброзу за деяких спадкових захворювань.

У патогенезі ІФА важливу роль відіграють порушення обміну колагену із зростанням його нерозчинної фракції та посиленням ресинтезу патологічного колагену [9–11, 23]. Основним патологічним субстратом, який визначає клінічну картину ІФА, є розростання сполучної тканини в легенях, що спричиняє потовщення та ущільнення міжальвеолярних перегородок, облітерацію альвеол і капілярів фіброзною тканиною. Внаслідок колагенізації інтерстиціальної строми легень зменшується еластичність стінок альвеол і легень у цілому.

Важлива роль у патогенезі захворювання належить нейтрофільним лейкоцитам, при цьому ступінь порушень основних функціональних ха-

рактеристик нейтрофілів залежить від активності патологічного процесу [11, 22].

Незаперечне значення в патогенезі ІФА мають також імунологічні порушення, передусім активація гуморальної ланки імунітету [10]. Про важливу роль імунологічних порушень свідчить і поєднання фіброзивного альвеоліту із системними хворобами сполучної тканини, перш за все з ревматоїдним артритом, системною склеродермією (ССД), системним червоним вовчаком [7, 10]. Схожість клініко-рентгенологічної картини ураження легень у разі ІФА і ССД дає підстави деяким дослідникам розглядати ІФА як вісцеральний прояв ССД [5, 20].

Виокремлюють дві клініко-морфологічні форми ІФА: 1) муральну з переважним ураженням інтерстиціальної тканини легень і розвитком дифузного фіброзу, 2) десквамативну, характерним для якої є ураження здебільшого альвеол із заповненням їх відшарованими альвеолоцитами та макрофагами і з подальшим фіброзуванням міжальвеолярних перегородок [11, 21]. В ураженні паренхіми легень визначаються три взаємопов'язані фази: інтерстиціального набряку, інтерстиціального запалення (альвеоліт) та інтерстиціального фіброзу [6, 10, 21].

ІФА може виникнути в будь-якому віці, але частіше — після 50 років. Серед хворих переважають жінки (3 : 1). Розвиток захворювання може бути гострим і поступовим. Гострий початок ІФА, як правило, спостерігається в молодому віці й характеризується гарячкою (до 38–40 °С), слабкістю, наростанням задишки, кашлем. Частіше захворювання розвивається поступово, з повільною появою задишки, сухим кашлем, підвищеною стомлюваністю.

Найхарактернішою і постійною клінічною ознакою ІФА є неухильне прогресування задишки, ступінь виразності якої залежить від тяжкості хвороби. Виразна задишка супроводжується тахікардією (90–130 за 1 хвилину). Характерна особли-

вість задишки — неможливо глибоко вдихнути. У 90 % хворих спостерігається кашель, який посилюється із прогресуванням хвороби і виникає під час спроби зробити глибокий вдих. У більшості хворих кашель є непродуктивним, у 20 % випадків спостерігається виділення мокротиння, іноді гнійного. Серед інших ознак ІФА слід відзначити біль у грудній клітці, в суглобах, ранкову скутість, синдром Рейно, слабкість, підвищену стомлюваність, схуднення (у декого на 10–12 кг за 3–4 місяці), підвищення температури тіла, що свідчить про активність патологічного процесу.

Під час огляду хворих відзначають ціаноз, виразність якого залежить від тяжкості хвороби. За тривалого перебігу ІФА з'являються характерні зміни нігтьових фаланг пальців у вигляді «барабанних паличок» і «годинникового скельця». Над легеньми, частіше в нижніх відділах, реєструють укорочення перкуторного звуку. Характерний аускультативний феномен ІФА — інспіраторна крепітація, як кажуть «тріск целофану». Крепітація частіше локалізується в задньо-базальних відділах і вислуховується на висоті вдиху. На ранніх етапах хвороби крепітація може слабшати або навіть повністю зникати, коли хворий нахилиється вперед [24]. Із прогресуванням хвороби з'являються ознаки дихальної недостатності і легеневого серця, набухання шийних вен, периферійні набряки.

Рентгенологічні зміни в легенях за ІФА є найчастіше двобічними і найбільш виразними в нижніх частинах, залежать від форми (муральна, десквамативна) і фази захворювання. Характерними є посилення і деформація легеневого малюнка в нижніх і середніх відділах, перегородкові лінії (лінії Керлі), дископодібні ателектази в латеральних відділах, розширення й нечіткість контурів серцево-судинної тіні внаслідок фіброзно-індуративних змін у коренях легень. Згодом у нижніх відділах з'являються окреслені вогнища затемнення, зменшується об'єм нижніх часток легень, що зумовлює підняття діафрагми. Одночасно наявні муфтоподібні потовщення стінок дрібних бронхів і судин базальних сегментів. У пізній стадії ІФА реєструють рентгенологічну картину «стільникових легень» — вогнищеві тіні в поєднанні з ділянками підвищеної прозорості. Велике діагностичне і диференційно-діагностичне значення має комп'ютерна томографія легень, яка допомагає своєчасно розпізнавати ІФА в різних його формах і фазах перебігу, відкидати припущення про інші захворювання легень, а також оцінювати динаміку патологічного процесу [3, 8, 16].

Дослідження функцій зовнішнього дихання свідчить про рестриктивний тип порушення вентиляції: збільшення частоти дихання, зменшення

об'єму вдиху, зниження загальної і життєвої ємності легень, підвищення еластичного опору легень [7, 13].

Певне діагностичне значення має дослідження бронхоальвеолярних змивів, яке дає змогу виявити підвищену кількість нейтрофілів у більшості хворих на ІФА [6, 18].

Серед лабораторних показників слід відзначити підвищення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемію, підвищення рівня імуноглобулінів А і G, наявність антинуклеарного і ревматоїдного факторів.

«Золотим стандартом» діагностики ІФА вважається хірургічна біопсія легень [7, 8, 10, 19, 21], однак її широке застосування стримується з огляду на розвиток ускладнень, нерідко — летальних (до 22% [25]), значну вартість процедури. Багатьом хворим біопсія протипоказана через тяжкість їхнього стану.

Діагностика ІФА ґрунтується передусім на характерних клінічних проявах хвороби та рентгенологічних змінах легень. До критеріїв діагностики ІФА також належать: 1) виключення інших інтерстиціальних захворювань легень, зумовлених відомими причинами, зокрема впливом шкідливих чинників зовнішнього середовища, застосуванням лікарських засобів, системних хвороб сполучної тканини; 2) порушення функцій зовнішнього дихання рестриктивного типу і газообміну; 3) двобічні фіброзні зміни в базальних відділах легень (великі критерії); 4) вік понад 50 років; 5) непомітна й поступова поява диспное під час фізичного навантаження; 6) тривалість захворювання понад 3 місяці; 7) інспіраторна крепітація в базальних відділах легень (малі критерії).

Проведення диференційного діагностування дає змогу відкинути туберкульоз і злоякісні пухлини легень, пневмоконіоз.

Перебіг ІФА: хвороба неухильно прогресує. Середня тривалість життя хворих зазвичай не перевищує 4–6 років [10, 12, 17], у хворих із повільним прогресуванням хвороби може становити до 10–20 років [6, 7].

Серед ускладнень ІФА потрібно передусім відзначити розвиток легеневого серця. Зрідка хвороба ускладнюється кровохарканням, спонтанним пневмотораксом, тромбоемболією легеневої артерії, раком легень, плевральними ексудатами [1, 6, 10].

Проблема лікування ІФА до цього часу не розв'язана повною мірою. Як патогенетичні засоби застосовують глюкокортикостероїди (ГКС) та імуносупресори (перевагу надають азатиоприну), які впливають на запальні та імунологічні ланки патогенезу захворювання. Ці препарати призначають з урахуванням фази і характеру перебігу ІФА, виразності вентиляційних порушень та імунологічних зрушень. ГКС призначають у фазі ін-

терстиціального набряку, імуносупресори — за наявності імунологічних порушень. У фазі інтерстиціального фіброзу рекомендують антифібротні засоби, зокрема Д-пеніциламін (ДПА) і колхіцин. ДПА призначають у великих дозах (до 3,6 г на добу) і протягом тривалого часу (1,5–2 роки). Однак його застосування обмежується великою частотою і тяжкістю побічних реакцій (облітеруючий бронхіоліт, псевдосиндром Гудпасчера, міастенія, нефротичний синдром, токсична нефропатія, агранулоцитоз, системний червоний вовчак та ін.). Наявність ускладнень, які виникають під час лікування ДПА і нараховують понад 50 побічних реакцій, коливається, за даними різних авторів, від 22 до 96 % [10, 15, 26]. Тяжкі побічні ефекти часто є причиною скасування ДПА — у 20–70 % хворих, а в разі лікування протягом 5 років — у 92 % [2, 15]. Колхіцин призначають по 0,6–1,2 мг на добу, однак його застосування не зупиняє прогресування ІФА.

Хворим на ІФА проводять також антиоксидантну терапію, зокрема призначаються N-ацетилцистеїн по 1,8 г на добу.

Ми з 1967 р. для лікування ревматичних хвороб (ревматоїдний артрит, ССД, хвороба Бехтерева та ін.) успішно застосовуємо вітчизняний аналог ДПА — унітіол. Результати нашого багаторічного клінічного вивчення, лабораторних і морфологічних досліджень свідчать про різнобічний вплив унітіолу на метаболізм сполучної тканини. Завдяки наявності у його складі двох сульфгідрильних груп, препарат перешкоджає синтезу і дозріванню колагену, прискорює його розпад і в кінцевому підсумку запобігає фіброзоутворенню [4, 14]. Крім того, унітіол чинить також протизапальну, імуносупресивну та антиоксидантну дію.

З огляду на схожість у разі ІФА і ССД патогенетичних механізмів і легеневих уражень, а також на багатобічність впливу унітіолу, ми застосовували препарат для лікування 5 хворих (усі жінки) на ІФА віком від 18 до 53 років з тривалістю захворювання від 4 місяців до 1 року. У трьох із 5 пацієнток захворювання розпочалося гостро — з гарячки, наростання задишки, кашлю, тахікардії та слабості; у двох у дебюті хвороби відзначали поступове наростання задишки та субфебрилітет. Діагноз ІФА встановлювали після проведення ре-

тельного клінічного, лабораторного та інструментального обстежень, зокрема спірографії та комп'ютерної томографії органів грудної клітки, двом хворим виконали бронхоскопію, що допомогло відкинути туберкульоз і карциноматоз легень.

Унітіол призначали в комплексі з ГКС (преднізолон, «Метипред») і дезагрегантами. Трьом пацієнткам додатково призначали лідазу, ще одній — азатіопрін. Лікування унітіолом проводили повторними (через 4–5 місяців) курсами із 30 щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій по 5 мл 5 % розчину. Початкова доза преднізолону становила 30–40 мг/д (метипред — 24–32 мг/д), азатіоприну — 150 мг/д. Лідазу вводили по 64 ОД підшкірно або внутрішньом'язово через день, курс лікування — 15 ін'єкцій. Дезагреганти (дипіридабол, «Трентал») призначали в загальноприйнятих дозах.

Позитивного терапевтичного ефекту досягнуто в усіх хворих: зменшувалася виразність задишки, частота й виразність кашлю, зникала тахікардія, нормалізувалася температура тіла, зростала фізична активність хворих. Клінічне поліпшення супроводжувалося нормалізацією ШОЕ, зниженням титру антитіл до нативної, денатурованої і формалінізованої ДНК, позитивною динамікою показників електрокардіографії, поліпшенням порушених функцій зовнішнього дихання (за даними спірографії), зменшення виразності рентгенологічних змін у легенях, які свідчили передусім про сповільнення розвитку пневмофіброзу.

Лікування хворі переносили добре, лише в однієї з пацієнток після ін'єкції унітіолу відзначили короткочасне запаморочення й слабкість, ще в однієї — короткотривалу нудоту.

Проведення повторних курсів лікування восени і навесні на тлі гормональної терапії сприяло запобіганню загостренню процесу.

Отже, результати, що ми їх отримали, свідчать про підвищення терапевтичної ефективності запропонованої комбінації лікарських засобів, це дає підстави рекомендувати введення до комплексної терапії ідіопатичного фіброзного альвеоліту унітіолу, лідази і дезагрегантів, які впливають на різні ланки патогенезу захворювання. З огляду на різнобічність впливу унітіолу, його доцільно призначати в будь-якій фазі ІФА.

## Цитована література

1. *Атипическая* аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в соевом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита / Е. А. Коган, Т. Ю. Мануйлова, В. В. Краева, Е. Н. Попова // Архив патологии.— 2003.— Т. 65, № 5.— С. 35–40.
2. *Бокарев И. Н.* Опыт многолетней базисной терапии ревматоидного артрита / И. Н. Бокарев, М. З. Каневская // Клини. медицина.— 1997.— № 7.— С. 22–25.

3. *Виноградова Д. Н.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса / Д. Н. Виноградова, В. И. Амосов, М. М. Илькович // Пульмонология.— 2003.— № 3.— С. 54–58.
4. *Гуйда П. П.* Склеродермия: клиника, диагностика, лечение.— Х.: Основа, 1995.— 194 с.
5. *Гусева Н. Г.* Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы.— М.: Медицина, 1993.— 272 с.
6. *Диференціальна діагностика захворювань легень і плеври* / М. М. Савула, О. Я. Ладний, Н. С. Кравченко, Ю. І. Сливка.— Т.: Укрмедкнига, 2000.— 224 с.
7. *Идиопатический фиброзирующий альвеолит* / Б. Корнев, Е. Попова, В. Краева, В. Осипенко // Врач.— 2001.— № 11.— С. 24–27.
8. *Идиопатический фиброзирующий альвеолит в практике терапевта* / А. П. Ребров, Е. Ю. Пономарева, Е. В. Чеснокова, С. А. Чушинский // Клиническая медицина.— 2002.— Т. 80, № 9.— С. 63–65.
9. *Изменение активности лизосомных ферментов альвеолярных макрофагов и нейтрофилов при некоторых заболеваниях легких* / А. Г. Булычев, А. В. Журавлев, Т. В. Ивчик и др. // Пробл. туберкулеза.— 1984.— № 4.— С. 62–65.
10. *Илькович М. М.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Болезни органов дыхания / Под ред. Н. Р. Палеева.— М.: Медицина, 1990.— Т. 4.— С. 64–89.
11. *Илькович М. М.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова, М. Г. Королева // Пульмонология.— 2003.— № 3.— С. 98–101.
12. *Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза легких* / Е. А. Коган, В. В. Деньгин, Г. Жак, Б. М. Корнев // Архив патологии.— 2000.— Т. 62, № 6.— С. 32–37.
13. *Клинико-функциональные особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита (болезни Хаммена — Рича)* / М. М. Илькович, Н. А. Зильбер, Р. Ф. Клемент, Г. М. Ласкин // Тер. архив.— 1984.— № 11.— С. 88–91.
14. *Коваленко В. Н.* Диагностика и лечение ревматических болезней / В. Н. Коваленко, П. П. Гуйда, И. К. Лагогуз.— Х.: Основа, 1999.— 288 с.
15. *Крель А. А.* Клиническое применение Д-пенициллина, осложнения и возможности их предупреждения / А. А. Крель, Т. С. Иванова // Тер. архив.— 1977.— № 10.— С. 138–144.
16. *Лучевая диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита* / С. Терновой, Н. Мухин, А. Шехтер и др. // Врач.— 2002.— № 3.— С. 41–44.
17. *Маркина О. А.* Иммунохимические аспекты диагностики идиопатического фиброзирующего альвеолита // Иммунология.— 2002.— Т. 23, № 1.— С. 54–56.
18. *Махмудова С. Ю.* Некоторые показатели бронхоальвеолярных смывов при альвеолитах // Пробл. туберкулеза.— 2003.— № 1.— С. 52–54.
19. *Махмудова С. Ю.* Цитоморфологические изменения в бронхобиоптатах у больных альвеолитами // Пробл. туберкулеза.— 2003.— № 3.— С. 61–63.
20. *Нестеров А. И.* Клиника коллагеновых болезней / А. И. Нестеров, Я. А. Сегидин.— М.: Медгиз, 1966.— 368 с.
21. *Путов Н. В.* Фиброзирующие альвеолиты / Н. В. Путов, М. М. Илькович.— Ленинград: Медицина, 1986.— 168 с.
22. *Роль нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита* / Л. А. Колодкина, Т. П. Сесь, И. В. Походзей, Г. П. Орлова // Пробл. туберкулеза.— 1999.— № 4.— С. 35–37.
23. *Bignon J.* Fibrose pulmonaire et particules inorganiques / J. Bignon, P. Brochard // Rev. franc. Mal. Resp.—1983.— N 11.— P. 371–382.
24. *du Bois R. M.* Cryptogenic fibrosing alveolitis / idiopathic pulmonary fibrosis / R. M. du Bois, A. U. Wells // Eur. Respir. J.— 2001.— N 18, Suppl. 32.— P. 43–55.
25. *High Short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia* / J. P. Utz, J. H. Ryu, W. W. Douglas et al. // Eur. Respir. J.— 2001.— N 17.— P. 175–179.
26. *Toxicity to D-penicillamine in rheumatoid arthritis* / J. H. Magnus, J. T. Gran, R. Mikkelsen et al. // Scand. J. Rheumatol.— 1987.— N 16 (6)— P. 441–444.

## **Идиопатический фиброзирующий альвеолит: вопросы диагностики, принципы лечения**

*П. П. Гуйда, А. А. Жерновенков, В. И. Коваль, Е. Ф. Колпакова, С. П. Молотягина*

Идиопатический фиброзирующий альвеолит — диффузный прогрессирующий интерстициальный пневмофиброз, сопровождающийся нарастающей дыхательной недостаточностью. Характерные клиническая симптоматика и рентгенологическая картина поражения легких, иммунологические сдвиги и нарушения обмена коллагена сходны с проявлениями ревматических болезней, в частности системной склеродермии. Проблема лечения заболевания до настоящего времени не решена.

Авторы, имеющие многолетний опыт лечения ревматических болезней, для лечения больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом с успехом используют антифиброзные препараты, прежде всего унитиол, и дезагреганты, которые назначают в любой фазе заболевания. Лечение проводится повторными курсами в комплексе с общепринятыми лекарственными средствами, в частности с глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами, что способствует стабилизации процесса, предупреждению обострений, повышению качества жизни и улучшает дальнейший прогноз.

## **Idiopathic fibrous alveolitis: principles of diagnosis and treatment**

*P. P. Huida, A. O. Zhernovenkov, V. I. Koval, Ye. F. Kolpakova, S. P. Molotiahina*

Idiopathic fibrous alveolitis is a diffusive progressing interstitial pneumofibrosis, accompanied with progressive respiratory failure. The characteristic clinical semiology and X-ray pattern of lungs lesions, immunological changes and collagen exchange disturbances are similar to manifestations of rheumatic diseases, in particular of systemic scleroderma. The problem of treatment of this disease is not solved yet.

The authors with long-term experience of treatment of rheumatic diseases successfully use anti-fibrosis preparations, in particular Unitol and disaggregants, for the treatment of idiopathic fibrous alveolitis on any stage of the disease. The treatment is carried out with repeated courses in the complex of the standard medicinal agents that promotes stabilization of process, prevention of an aggravation, the increase of quality of life and improves further prognosis.