

О.М. Охотнікова, О.І. Усова

Охотнікова Олена Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Усова Олена Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Екзогенний алергічний альвеоліт: етіопатогенез, діагностика, клініка, лікування

Визначення

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) — група алергічних пневмопатій, що виникає внаслідок інтенсивної тривалої інгаляції органічних антигенів та неорганічного пилу і являє собою дифузний гранулематозний запальний процес альвеол та інтерстиціальної тканини легень.

До групи альвеолітів належать також токсичний та ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт. ЕАА виявляється найчастіше і може мати назву «гіперчутливий пневмоніт», «інгаляційна пневмонія», «дифузна інтерстиціальна пневмонія», «інтерстиціальний гранулематозний пневмоніт».

Код МКХ-10 — J67 (Гіперсенситивний пневмоніт, спричинений органічним пилом).

Історія

Захворювання вперше описано J. Campbell (1932) у п'яти фермерів із гострими респіраторними симптомами, що виникли після роботи з вологим запліснявленим сіном («легені фермера»). Пізніше описані інші варіанти ЕАА, наприклад «легені голубоводів» (Reed C.E., Barbee R.A., 1965).

Епідеміологія

З усіх форм інтерстиціальних хвороб легень ЕАА виявляють найчастіше. Поширення захворювання варіює в різних країнах і навіть у межах однієї країни. Середня поширеність ЕАА — до 42 випадків на 100 тис. загального населення. Переважають жителі сільської місцевості.

Хворіють 1–5% осіб, які мають контакт з алергеном. Поряд з цим більшість людей, які отримали експозицію антигенного чинника, не хворіють на ЕАА, що свідчить про вірогідність участі інших (окрім екзогенних) досі не вивчених факторів.

Даних про поширеність ЕАА у дітей немає. Враховуючи труднощі діагностики, особливо на стадії хронічного захворювання, ЕАА у дітей діагностують набагато рідше, ніж він наявний фактично. За приблизними даними, захворюваність становить 0,36 випадку на 100 тис. дітей на рік (Ханнінгхейм Г., Річарсон Х., 2002; Пухлик Б.М., 2008).

Класифікація

Єдиної класифікації ЕАА у дітей не існує. Більшість авторів виділяють три варіанти перебігу захворювання:

- гострий;
- підгострий (субхронічний);
- хронічний.

Етіологія

Етіологічними факторами ЕАА можуть бути мікроорганізми (білки, глікопротеїди, полісахариди, ферменти, ендотоксини), біологічно активні субстанції рослинного і тваринного походження, лікарські препарати (таблиця).

Має значення інгаляційний шлях введення, період експозиції та доза антигену. Захисні механізми верхніх дихальних шляхів і бронхіального дерева не затримують частки менше 5 мкм, у зв'язку з чим останні досягають альвеол і провокують патологічний процес. Антигенні частки мають бути стійкі до дії лізосомальних ферментів, ек-

позиція їх повинна бути тривалою. Антиген може бути представлений у корпускулярному вигляді (клітини) або у вигляді агрегованого білка, в тому числі в комплексі з низькомолекулярними гаптенами.

На сьогодні відома велика кількість антигенів, здатних спричиняти ЕАА. До них належать плісняві та дріжджоподібні гриби, домашній та базовняний пил, сіно, тютюн, пір'я, хутро, волосся, ячмінь, кора клена, дуба, пральні порошки, лікарські засоби (нітрофурані, саліцилати, сульфаміди, цитостатики тощо). Частіше розвиток ЕАА пов'язаний із професійними факторами, хобі, а також може бути результатом дії навколишнього середовища.

Залежно від етіологічного чинника ЕАА може мати різну назву: «легеня фермера», «легеня голубовода», «легеня у людей, які розводять гриби», «бавовняна астма». Як видно з переліку етіологічних факторів, ЕАА значною мірою є професійним захворюванням. У дітей ЕАА спостерігається рідше і спричиняється тими самими етіологічними чинниками, що й у дорослих. Найчастіше алергенами у дітей є пір'я голуба і хвилястих папуг. Не виключено контакту з алергенами, що утримуються у вологому сіні та зерні (Гаврисюк В.К., Страфун О.В., 2016).

Групи антигенів, що спричиняють ЕАА:

- мікроорганізми (бактерії, гриби, простіші) та продукти їх життєдіяльності — білки, гліко- та ліпопротеїди, полісахариди, ферменти, ендотоксини;
- білкові субстанції тваринного та рослинного походження (білки в сироватці крові, екскременти хатніх птахів, шерсть домашніх тварин тощо);
- низькомолекулярні сполуки та лікарські засоби;
- антигени рослинного походження (тирса дерев, запліснявіла солома, екстракти кавових зерен тощо).

Етіологічна структура ЕАА відрізняється в різних країнах. Так, у Великобританії серед форм ЕАА переважають «легені любителів хвилястих папуг», у США — «легені людей, які використовують кондиціонери та зволожувачі» (15–70% усіх випадків), в Японії — «літній» тип ЕАА (75% усіх випадків), у великих містах України провідні чинники — алергени птахів та грибів (*Aspergillus spp.*).

Патогенез

Патогенез ЕАА до кінця не з'ясований. ЕАА відносять до імуннопатологічних захворювань; провідна роль у його розвитку належить алергічній реакції 3-го і 4-го типу (за класифікацією Gell — Coombs). Має значення також неімунне запалення. Головну роль відіграє імунотоксичний механізм ураження тканин (Пухлик Б.М., 2008; Гаврисюк В.К., Страфун О.В., 2016).

Низькі концентрації антигену частіше спричиняють ІgЕ-залежні atopічні процеси, що клінічно характеризуються нападами бронхіальної астми (БА) і обструктивного бронхіту. Це нетипово для ЕАА, однак може супроводжувати його.

Інгаляція у високих дозах може формувати патологічний процес у двох напрямках: без чи за участю специфічних імунологічних механізмів. Обидва напрямки можуть поєднуватися. У першому випадку виникає токсичний синдром, в основі якого — активація системи комплементу за альтернативним шляхом і стимуляція синтезу нейтрофільних хемотаксичних факторів. Клінічно патологічний процес реалізується як нейтрофільний пневмоніт або грипоподібний синдром. При другому варіанті розвиток імунопато-

Таблиця. Найвідоміші етіологічні чинники ЕАА

Синдром	Джерело антигену	Можливий антиген
«Легені фермера»	Запліснявеле сіно	<i>Thermophilic actinomycetes (Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris), Aspergillus spp.</i>
Багасоз	Цукрова тростина	<i>Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces sacchari</i>
Легені людей, які вирощують гриби	Компост	<i>Thermoactinomyces vulgaris, Micropolyspora faeni</i>
Легені людей, які використовують кондиціонери	Кондиціонери, зволожувачі, обігрівачі	<i>Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Ameba, Fungi</i>
Субероз	Кора коркового дерева	<i>Penicillium frequentans</i>
Легені аарщиків солоду	Запліснявілий ячмінь	<i>Aspergillus clavatus</i>
Хвороба сироварів	Частки сиру, пліснява	<i>Penicillium casei</i>
Секвоїоз	Дров'яний пил секвої	<i>Graphium spp., Pupularia spp., Alternaria spp.</i>
Легені виробників детергентів	Детергенти, ферменти	<i>Bacillus subtilis</i>
Легені любителів птахів	Екскременти, гуно птахів	Білки птахів у сироватці крові
Легені лабораторних працівників	Сеча та лупа гризунів	Протеїни сечі гризунів
Легені нюхачів порошку гіпофіза	Порошок гіпофіза	Свинячі та ялові протеїни
Легені виробників пластмас	Дізоціанати	Toluene diisocyanate, diphenylmethane diisocyanate
«Ліпий» пневмоніт	Пил вологих жовтлених приміщень (Японія)	<i>Trichosporon cutaneum</i>

логічної відповіді на повторний контакт з алергеном клінічно проявляється ЕАА. Антиген викликає сенсibiliзацію, яка характеризується утворенням антитіл, що при повторному сполученні з антигеном утворюють імунні комплекси (ІК). Ураження тканини спричиняється за рахунок осідання ІК на стінках альвеол і бронхіол, активації комплексу чи виділення лізосомальних ферментів при руйнуванні лейкоцитів, які поглинули ІК. Внаслідок цього розвивається альвеоло-, бронхіоліт, відбувається утворення гранульом, фіброзування легеневого інтерстиція.

Якщо антигенний стимул не був надмірним і експозиція не повторюється, то фагоцитоз ІК призводить до їх повної елімінації. У разі повторного контакту з антигеном активовані альвеолярні макрофаги стимулюють ріст клітин фібробластичного ряду. Секреція фібробластами колагену призводить до розвитку інтерстиціального легеневого фіброзу.

Імунокомплексні реакції (3-й тип) мають основне значення на ранніх етапах розвитку ЕАА. Утворення ІК відбувається *in situ* в інтерстиції при взаємодії антигену та ІgG. Локальна депозиція ІК спричиняє гостре пошкодження інтерстиція та альвеол, що характеризується нейтрофілієм альвеолітом та підвищенням судинної проникності. ІК ведуть до активації системи комплементу й альвеолярних макрофагів. Активні компоненти комплексу підвищують проникність судин (C3a) і зумовлюють хемотаксичну дію на нейтрофіли і макрофаги (C5a). Активовані нейтрофіли і макрофаги виробляють і вивільнюють прозапальні та токсичні продукти, такі як кисневі радикали, гідролітичні ферменти, продукти арахідонової кислоти, цитокіни — інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- α . Ці медіатори призводять до подальшого ураження та некрозу клітин і матричних компонентів інтерстиція, посилюють гостру запальну відповідь організму і викликають приплив лімфоцитів і моноцитів, які надалі підтримують реакції гіперчутливості сповільненого типу (4-й тип).

Причини, що сприяють відкладенню ІК і розвитку легеневого гранульому, до кінця не з'ясовані. Отримані за останній час дані свідчать про участь у розвитку ЕАА реакцій уповільненого типу (4-й тип імунопатологічних реакцій). Одразу після контакту з алергеном (при гострому ЕАА) лаважна рідина, окрім гладких клітин та нейтрофілів, містить велику кількість лімфоцитів CD4. У реконвалесцентів гострої фази ЕАА, а також пацієнтів із підгострою та хронічною формами захворювання, переважають лімфоцити CD8.

Імунні реакції, опосередковані T-лімфоцитами (4-й тип), включають CD4⁺-T-клітинну гіперчутливість уповільненого типу і CD8⁺-T-клітинну цитотоксичність. Реакції сповільненого типу розвиваються через 24–48 год після експозиції антигену. Цитокіни, вивільнені внаслідок імунокомплексного ураження, особливо фактор некрозу пухлини- α , індукують експресію адгезивних молекул на клітинних мембранах лейкоцитів і ендотеліальних клітин, що значно збільшує подальшу міграцію лімфоцитів і моноцитів у вогнище запалення. Відмінною особливістю реакцій сповільненого типу є активація макрофага γ -інтерфероном, що декретується активованими лімфоцитами CD4⁺. Триваюча антигенна стимуляція підтримує розвиток реакцій уповільненого типу, призводить до формування гранульом і активації фібробластів ростовими факторами і, в результаті, — до надмірного синтезу колагену й інтерстиціального фіброзу (Salvaggio J.E., 1991; Sharry C. et al., 2002).

Існує думка, що T-супресори регулюють розвиток легеневого гранульому. J.E. Salvaggio, R.D. De Shazo (1986) виявили в рідині

альвеолярного лаважа в експериментальних тварин із гіперчутливим пневмонітом переважання T-супресорів. G. Semenzoto та співавтори (1986) підтвердили це при обстеженні хворих на ЕАА. Вважають, що ступінь утворення гранульом генетично запрограмований і залежить від антигенів гістосумісності 2-го класу (HLA-DR). Відомо, що в локусі DR знаходяться гени, від яких залежить сила імунної відповіді. За деякими даними, Ir-гени виявляють у кожного другого хворого з ЕАА, тоді як в контрольній групі вони наявні у менше ніж 17%.

У патохімічній стадії алергічного легеневого ураження велике значення має пригнічення активності антиоксидантних систем, деструкція пневмоцитів 1-го типу та базальних мембран (десквамативна пневмонія). Регуляція інтенсивності запалення здійснюється лейкотрієнами та простагландінами. У процесі беруть участь протеази, особливо колагеназа і еластаза, активуються їх інгібітори. Таке ураження сполучнотканинного каркаса легень відбувається водночас зі стимуляцією активності фібробластів і розвитком фіброзу.

Загальними патоморфологічними ознаками ЕАА, незалежно від етіології, є ураження альвеолярних і ендотеліальних клітин, васкуліт, мононуклеарна чи полінуклеарна інфільтрація інтерстиціальної тканини і альвеолярних структур легень, утворення гранульом, інтерстиціальний фіброз.

Для ЕАА характерна бронхоцентрична гранульома з плазматичних клітин, лімфоцитів, макрофагів, епітеліоїдних і гігантських клітин. Гранульоми призводять до закупорки бронхіол і альвеол. Виражений гранулематоз та фіброз характерні для рецидивного і хронічного перебігу хвороби.

Відсутність гранулематозного процесу у лімфатичних вузлах кореня легень — найбільш інформативна від'ємність ЕАА порівняно з саркоїдозом. Відсутність некрозу в гранульомах беруть до уваги при диференційній діагностиці з міліарним туберкульозом.

Клінічна картина

ЕАА у дітей може виникнути в різному віці, найчастіше — у шкільному. Клінічні симптоми і перебіг ЕАА залежать від характеру алергену, масивності й тривалості антигенного впливу та індивідуальних особливостей макроорганізму. Так, інтермітуючий контакт з антигеном призводить до гострих реакцій, тривалих — до хронічного прогресуючого перебігу, коли дуже важко запідозрити його алергічний генез (Ханнінгхейк Г., Річerson Х., 2002; Аадеев С.Н. і соавт., 2007).

Гострий алергічний альвеоліт розвивається через 4–6–12 год після контакту з алергеном. На початку захворювання проявляються такі загальні порушення, як головний біль, біль у кінцівках, м'ялгія, нудота, блювання чи так званий грипозподібний синдром. Ураження легень проявляється кашлем, задишкою, гіпоксією. Може переважати пневмонічний або бронхітичний синдром. З останнім пов'язані експіраторна задишка та спазматичний кашель. Аускультативна картина виражена і характеризується наявністю великої кількості дрібно- та середньопуширцевих хрипів. Однак іноді аускультативні дані можуть бути маловираженими — на фоні ослабленого дихання вислуховуються сухі розсіяні хрипи.

Можливий також астмоподібний варіант ЕАА, при якому через 15–20 хв після контакту з відповідним антигеном відзначають клінічну картину, подібну до нападу БА: явища задухи, свистячі хрипи в легенях, після нападу виділяється серозне мокротиння.

Для всіх варіантів гострого перебігу ЕАА характерний «синдром понеділка»: за вихідні дні (якщо антиген пов'язаний із професійною діяльністю) у хворого стан покращується, практично зникають скарги та клінічні прояви ЕАА, а в перший же день виходу на роботу все поступово відновлюється (Lacasse Y. et al., 2003). При елімінації антигену протягом декількох днів настає одужання.

Підгостра форма ЕАА виникає за умов повторної експозиції алергену в невисоких дозах. Симптоми тяжчі, зв'язок між контактом з алергеном та появою кашлю і задишки встановити доволі важко. Хворі скаржаться на втомлюваність, схуднення, задишку та кашель. Об'єктивно виявляють ознаки бронхіту. Кожне чергове загострення супроводжується більш повільним відновленням стану та вже неповним відновленням функції легень. Чіткої залежності клініки ЕАА від контакту з антигеном вже практично немає.

Хронічний алергічний альвеоліт розвивається на тлі багаторічного постійного контакту з алергеном у невисоких дозах. Провідними симптомами є задишка, навіть при невеликому фізичному навантаженні, кашель із виділенням слизового мокротиння. У легенях вислуховують крепитуючі та дрібнопухирцеві хрипи, розвивається емфізема та фіброз. Поступово у частини хворих з'являється деформація (ущільнення) грудної клітини, збільшення кінецьвих фаланг пальців, при фізичному навантаженні виникає ціаноз. Більше ніж у половини хворих спостерігають субфебрильну температуру тіла, розвивається астеничний синдром, що супроводжується анорексією, втратою маси тіла, міалгією, підвищеною стомлюваністю, обмеженням руху.

За давності захворювання понад 10 років у 60–70% хворих визначають хронічний бронхіт, у 25% — емфізему легень. Спирографічно найчастіше (у 45% випадків) визначають поєднання обструктивних і рестриктивних порушень зовнішнього дихання; виключно рестриктивні зміни відзначають у 30%, суто обструктивні — у 3% хворих. Окрім цього, у хворих на ЕАА виявляють порушення прохідності як великих, так і дрібних бронхів, зміну розподілу повітря в легенях, зниження дифузійної здатності легень та підвищення тиску в легеневої артерії. З часом розвивається легенева та легенево-серцева недостатність, частіше з несприятливим прогнозом.

Діагностика

Діагностичні критерії ЕАА не є специфічними.

Необхідно враховувати нижченаведене:

- вказівки про наявність певного професійного чи домашнього антигену, тривалості його експозиції, встановлення зв'язку між дією антигену та клінічною симптоматикою;
- об'єктивні дані (задишка при фізичному навантаженні, ціаноз, аускультативні зміни, в тому числі — хрипи на вдиху, ознаки дихальної недостатності при хронічному перебігу);
- лімфоцитарний альвеоліт (при дослідженні бронхоальвеолярного лаважу).

Велике значення у встановленні правильного діагнозу має дослідження функції зовнішнього дихання. Порушення функції дихання — важлива складова патофізіологічних змін при ЕАА. Швидкість розвитку дихальних порушень залежить від форми захворювання. Для всіх форм ЕАА характерний рестриктивний тип вентиляційної недостатності зі зменшенням життєвої ємності легень, загальної ємності легень, підвищенням питомої бронхіальної провідності за показниками бодиплетизмографії, що найбільше виражено при хронічному перебігу.

Поряд із цим у пацієнтів з гострим та підгострим перебігом ЕАА нерідко виявляють такі обструктивні порушення, як зниження прохідності дрібних бронхів.

У високоспеціалізованих закладах можна дослідити дифузійну здатність легень, яка є дуже чутливим індикатором при ЕАА. На ранніх стадіях зазвичай спостерігають нормальне напруження O_2 в артеріальній крові, однак вже фіксують зниження сатурації під час фізичного навантаження. При хронічному ЕАА характерними змінами є зменшення статичних об'ємів легень, дифузійної здатності легень. Іноді при хронічних змінах фіксують зниження еластичної відповіді, що характерне для обструкції дихальних шляхів при емфіземі. У близько 10–25% пацієнтів відзначають ознаки гіперреактивності дихальних шляхів.

Виявлення рестриктивних порушень вентиляції, зниження дифузійної здатності легень і хронічна гіпоксія свідчать на користь ЕАА.

При дослідженні імунограми у частини хворих під час загострення виявляють підвищення рівня окремих класів імуноглобулінів. Іноді відзначають помірне підвищення активності ревматоїдного фактора. У всіх хворих реєструють підвищення рівня циркулюючих ІК. Суттєвих змін показників клітинного імунітету не виявляють.

Зі спеціальних методів діагностики найінформативніший — виявлення специфічних преципітуючих антитіл (ПАТ) у сироватці крові до причинного антигену. Для цього застосовують метод подвійної дифузії в агарі за Оухтерлоні або його поєднання із зустрічним імунним електрофорезом та імуноферментними методами. ПАТ виявляють у більшості пацієнтів, особливо при гострому перебігу захворювання. При хронічному перебігу ЕАА ПАТ часто не виявляють. Можливі й хибнопозитивні результати. Так, у фермерів, які не мають симптомів ЕАА, антитіла виявляють у 9–22%, а серед любителів птахів — у 51% випадків. У пацієнтів з ЕАА рівень ПАТ не корелює з активністю захворювання. Таким чином, наявність ПАТ не завжди підтверджує діагноз ЕАА, а відсутність — не виключає наявності захворювання. Однак виявлення ПАТ може допомогти в діагностиці ЕАА та встановленні причинного антигену.

Шкірні проби ненадійні у зв'язку з частим виникненням неспецифічних реакцій. Однак з деякими алергенами шкірну діагностику все ж таки проводять: прик-тести — при епідермальній алергії, внутрішньошкірну пробу — при грибковій алергії, патч-тест — при алергії до деяких хімічних речовин (миючі засоби тощо).

При бронхоскопії у половини пацієнтів виявляють дифузний катаральний ендобронхіт, у решти — слизова оболонка бронхів не змінена.

При дослідженні бронхоальвеолярної лаважної рідини виявляють значний приріст загального цитозу за рахунок Т-лімфоцитів (переважають CD8-лімфоцити) та лейкоцитів на тлі відносного зниження макрофагів. Співвідношення CD4 та CD8 Т-лімфоцитів більше за 1:2.

При електрокардіографічному обстеженні у 84% хворих виявляють такі нестійкі зміни, як синусова тахікардія та метаболічні зміни в міокарді гіпоксичного характеру. У 16% хворих із хронічним перебігом ЕАА наявні ознаки перенавантаження правих відділів серця (відхилення електричної осі серця вправо, збільшення амплітуди та загострення зубця Р, від'ємний зубець Т та зміщення сегмента ST донизу в грудних відведеннях). У цих самих пацієнтів при ехокардіографії виявляють гіпертрофію міокарда та дилатацію правого шлуночка, а також помірне зниження скорочувальної здатності міокарда, що може бути ознакою формування легеневого серця.

Рентгенологічні зміни в гостру фазу алергічного альвеоліту мають вигляд дрібних (міліарних) вогнищевих тіней, розміщених переважно в середніх легеневицях. Нерідко виявляють зниження прозорості легеневої тканини — симптом «матового скла» (рис. 1).



Рис. 1. Симптом «матового скла» при ЕАА

Ці симптоми пов'язані з наявністю ексудативних, проліферативних та гранулематозних змін в альвеолярній тканині та легеневому інтерстиції, хоча їх виявляють не завжди. У цих випадках

на рентгенограмах легень відзначають нечіткість (змазаність) легеневого малюнка з обох боків, більш виражену у прикорінних та базальних відділах, на тлі якої виявляють двобічні дрібні вогнищеві тіні зі зменшеною інтенсивністю в напрямку верхівок.

Рентгенологічні зміни у хронічну фазу алергічного альвеоліту різні та залежать від тривалості й тяжкості захворювання, а також пов'язаних з ним морфологічних змін у легенях.

У половини дітей у хронічній стадії ЕАА виявляють ознаки дифузного пневмофіброзу (рис. 2): зменшення об'єму легень, високе стояння куполів діафрагми, при рентгеноскопії — зменшення рухливості грудної клітки та діафрагми. Легеневий малюнок змазаний, знижена прозорість легеневої тканини, що більш виражена в середніх та нижніх ділянках легень, а по периферії виявляють ділянки здуття. У 10% дітей рентгенологічно виявляють сітчасту деформацію легеневого малюнка — симптом «соткових легень» (рис. 3). Розширення внутрішньогрудної ділянки трахеї та головних бронхів відзначають у 16% випадків, у 20% — вибухання дути легеневої артерії. В окремих випадках при загостренні хронічного перебігу ЕАА рентгенологічно з обох боків виявляють множинні інфільтративні хмароподібні тіні, які зазвичай не корелюють із тяжкістю стану хворого та навіть можуть бути основним симптомом загострення процесу. Як правило, ці зміни зникають під дією лікування, однак із часом можуть рецидивувати.



Рис. 2. Дифузний пневмофіброз при ЕАА



Рис. 3. «Сотові легень» при ЕАА

Комп'ютерна томографія з великою точністю виявляє ранні зміни легеневої паренхіми, а при хронічному перебігу — ступінь інтерстиціальних змін. Для гострої форми ЕАА характерні: мозаїчне зниження прозорості легеневої тканини за типом «матового скла»; дрібні, погано окреслені центролобулярні вузлики; мінімальні ознаки фіброзу легень. Для хронічної форми ЕАА харак-

терні: ознаки фіброзу; картина «соткових легень»; зниження прозорості легеневої тканини за типом «матового скла»; візуалізація внутрішньодолькових бронхіол.

Одна з найпостійніших та діагностично значущих ознак — зменшення вираженості дифузійних властивостей альвеолярно-капілярної мембрани.

При дослідженні газового складу крові виявляють гіпоксемію та гіпокапнію в період загострення та нормалізацію цих показників у період ремісії.

Склад крові та біохімічний аналіз поза періодом загострення зазвичай нормальні.

При гострому ЕАА у крові виявляють помірний лейкоцитоз, у середньому до $12-15 \cdot 10^9$ на 1 мл. Часто відзначають зсув лейкоцитарної формули вліво. Еозинofilію виявляють рідко. Швидкість осідання еритроцитів частіше нормальна, однак у 31% випадків сягає 20–40 мм/год, а у 8% — вище 40 мм/год.

Біопсія легень (спочатку трансbronхіальна, а в разі неінформативності — відкрита) дозволяє виявити гранулематоз, альвеоліт і бронхіоліт, що становлять так звану тріаду морфологічних ознак при ЕАА, хоча всі елементи тріади знаходять не завжди.

У дітей питання щодо проведення біопсії легень вирішується у крайніх випадках, коли інших діагностичних засобів недостатньо, а стан дитини не дозволяє призначити адекватне лікування.

Неказеозні гранульоми мають більшу кількість лімфоцитів і супроводжуються поширеними потовщеннями альвеолярних стінок, дифузними лімфоцитарними інфільтратами. Наявність гігантських клітин і тілець Шаумана — корисна, але неспецифічна для ЕАА ознака. Гранульоми зазвичай завершуються протягом 6 міс за відсутності повторного контакту з антигеном.

Іншою характерною ознакою захворювання є альвеоліт, основні запальні елементи якого — лімфоцити, плазматичні клітини, моноцити та макрофаги. Пінисті альвеолярні макрофаги переважають у люмінальних відділах, тобто всередині альвеол, в той час як лімфоцити — в інтерстиції.

На ранніх стадіях ЕАА може бути виявлений інтраальвеолярний фібринозний і білковий випіт.

Морфологічні зміни можливі також і в малих дихальних шляхах. Вони включають облітеруючий бронхіоліт, перибронхіальні запальні інфільтрати, лімфатичні фолікули.

При хронічному перебігу ЕАА виявляють фібротичні зміни різного ступеня вираженості. При стадіях, що зайшли дуже далеко, відзначають зміни архітекtonіки легеневої паренхіми за типом «соткових легень».

Диференційна діагностика

Гостру форму ЕАА необхідно диференціювати з:

- гострим бронхіолітом;
- гострою пневмонією;
- БА;
- міліарним туберкульозом;
- алергічними пневмомікозами;
- токсичним синдромом внаслідок вдихання органічного пилу.

Диференційна діагностика ЕАА та пневмонії базується на відмінностях фізикальної та рентгенологічної картини, яка при пневмонії зазвичай має односторонній інфільтративний вогнищевий, а при альвеоліті — дифузний двобічний характер.

Деякі труднощі виникають при диференційній діагностиці ЕАА та бронхіоліту, при якому також наявні задишка та дифузні зміни в легенях. Але характер задишки різний: при бронхіоліті вона переважно експіраторна, при альвеоліті — змішана. Фізикальна та рентгенологічна картина цих захворювань також мають відмінності. Основні відмінності ЕАА та БА полягають у переважанні сухих свистячих хрипів на тлі подовженого видиху, вентиляційних порушень за обструктивним типом при БА.

В окремих хворих необхідно диференціювати гостру фазу ЕАА з міліарним туберкульозом у зв'язку з деякою подібністю рентгенологічних змін. У цих випадках допомагають детально зібраний анамнез (контакт із хворими на туберкульоз), результати туберкулінових проб, пошук збудника туберкульозу та детальний фаховий аналіз рентгенологічних даних. Міліарні тіні при туберкульозі розміщені зазвичай рівномірно по всіх легневих полях, їх багато більше і вони чіткіші, ніж при ЕАА.

Гостру та підгостру форми ЕАА диференціюють також з алергічними пневмомікозами, насамперед з алергічним бронхолег-

невим аспергільозом, та іншими легеневиими еозинофіліями, оскільки для цих захворювань також характерні виражені загальні симптоми і летючі легеневі інфільтрати. Алергічний бронхолегеневий аспергільоз часто плутають із ЕАА внаслідок наявності ПАТ до *Aspergillus fumigatus*. На відміну від ЕАА, алергічний бронхолегеневий аспергільоз завжди поєднується з алергічною БА і для нього характерний обструктивний тип дихальних порушень.

Велику проблему становить диференційна діагностика гострого ЕАА з токсичним синдромом, зумовленим органічним пилом, і пневмомікотоксикозом. Токсичний синдром, спричинений органічним пилом, виявляють набагато частіше, ніж ЕАА (органічний пиловий токсичний синдром, «зернова лихоманка»). Він розвивається після вдихання надзвичайно великої кількості органічного пилу і виявляється міалгією та лихоманкою, ознобом, кашлем і затемненнями легневих полів, які з'являються через кілька годин після контакту. Ймовірно, це зумовлено прямою активацією альвеолярних макрофагів похідними дріжджів та пліснявих грибів роду *Aspergillus*, однак ПАТ до них у хворих немає. Симптоми ураження легень виявляють не завжди. Такі самі подібні гострі температурні реакції спричиняються дією зараженої холодної води у зволоженому середовищі («зволожувальна лихоманка»). Як і активні прояви бузинозу у робочих на фабриках, що переробляють бавовну, такі прояви розвиваються тільки вранці в понеділок. Лихоманка під дією парів металів виникає у разі вдихання парів цинку при гальванічному зварюванні; пари полімерів також можуть спричинити лихоманку, найчастіше це відзначають у паяльщиків, до цигарок яких прилипають часточки паяльного матеріалу. На відміну від ЕАА, жодний із цих станів не призводить до прогресуючого легеневого фіброзу.

Диференційний діагноз хронічної форми ЕАА складний і потребує виключення великої та різноманітної групи захворювань, перебіг яких відбувається з легеневиим фіброзом. Серед них — післяінфекційний облітеруючий бронхіоліт, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, саркоїдоз, ураження легень при системних захворюваннях сполучної тканини, гістіоцитоз, а також генетично зумовлена група інтерстиціальних захворювань легень.

Колагенози і застосування лікарських засобів зазвичай можна виключити на підставі анамнезу і фізикального дослідження. Для диференційної діагностики з ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом і саркоїдозом необхідний бронхоальвеолярний лаваж. Велика кількість нейтрофілів в отриманій рідині свідчить про ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт. Для саркоїдозу характерне переважання лімфоцитів CD4, а крім того, збільшення прикорінних і паратрахеальних лімфовузлів і ураження інших внутрішніх органів, в тому числі — зміни суглобів, очей. У спірних випадках проводять біопсію легень.

Важливо відзначити, що близько 10% хворих на ЕАА водночас страждають на інші алергічні захворювання, у тому числі БА. При вдиханні органічного пилу у цих хворих спочатку розвивається алергічна реакція негайного типу, що проявляється нападом БА, а через 4–6 год — імунотоксична алергічна реакція, для якої характерні вищеписані симптоми. Вважаємо, що у частини хворих на БА, в яких її важко взяти під контроль, слід виключити наявність ЕАА.

Ракове ураження легень відрізняється від ЕАА відсутністю зв'язку захворювання із впливом екзогенного алергену, неухильним прогресуванням і більшою тяжкістю перебігу захворювання, особливостями рентгенологічних ознак ураження легень, відсутністю в сироватці крові ПАТ до будь-якого алергену.

Лікування

Лікування пацієнтів із ЕАА починають з усунення з навколишнього середовища хворого алергенів, що спричиняли захворювання, і припинення контакту з цими алергенами.

При легкому перебігу захворювання будь-якої медикаментозної терапії не потрібно; симптоми хвороби зникають після припинення контакту з алергеном.

У разі тяжкого перебігу ЕАА (ознаки дихальної недостатності, велика кількість креплітучих хрипів, рентгенологічні зміни в легенях) лікування проводять в умовах стаціонару. Після встановлення діагнозу ЕАА призначають глюкокортикостероїдну (ГКС)-терапію. При тяжкому перебігу гострої та підгострої форм рекомендують застосування ступеневої терапії: дексаметазон

внутрішньовенно (по 8–16 мг/добу залежно від тяжкості перебігу) протягом 7–10 днів з подальшим прийомом ГКС *per os* в дозі 0,5–1 мг/кг маси тіла у перерахунку на преднізолон. У гостру фазу захворювання цю дозу застосовують протягом 10–14 днів, у хронічну — 2–4 тиж. Дексаметазон у середньому в 5 разів перевершує метилпреднізолон і преднізолон за ступенем протизапального активності, у зв'язку з чим його застосування забезпечує максимальний протизапальний ефект на старті терапії (Махальнянц Н.Н., Шмелев Е.И., 2012; Гаврисюк В.К., 2017). Тривалість лікування ГКС суто індивідуальна і залежить від клінічного ефекту і переносимості цих препаратів хворим.

При хронічному перебігу ЕАА лікування починають із прийому таблетованих препаратів (преднізолон або метилпреднізолон) у початковій добовій дозі 1 мг/кг у перерахунку на пероральний прийом. Дозу ГКС зберігають незмінною до досягнення стабілізації процесу, коли відзначають позитивну динаміку клінічного стану хворого, показників вентиляційної функції легень. Показаннями до зниження дози ГКС вважають зменшення задишки та (чи) кашлю, кількості хрипів у легенях, позитивну рентгенологічну та функціональну динаміку, покращення самопочуття. З цього моменту дозу ГКС знижують у середньому на 2,5 мг кожні 5 днів до повного скасування.

Підтримувальну дозу (5 мг/добу) хворим із гострою формою ЕАА призначають у середньому на термін 3 міс. При хронічному перебігу ЕАА підтримувальну дозу призначають на триваліший термін (6–8 міс).

У деяких випадках для тяжкохворих необхідно продовжувати підтримувальну терапію ГКС до 1 року альтернуючим курсом (по 5 мг преднізолону через день, згодом — через 2 дні).

Терапія преднізолоном пришвидшує завершення гострого альвеоліту, але ГКС не впливають на результат захворювання, тому вони показані лише у тяжких випадках.

У разі неефективності чи непереносимості ГКС призначають циклофосфамід у дозі 2 мг/кг/добу всередину (не більше 200 мг/кг/добу) в поєднанні з преднізолоном у дозі 0,25 мг/кг/добу всередину. Лікування проводять під контролем кількості нейтрофілів, яка не має бути нижчою 1500/мкл. Тривалість лікування — не менше 3 міс. Якщо вдалося домогтися покращення чи стабілізації стану, циклофосфамід застосовують протягом 9–12 міс (Пухлик Б.М., 2008; Махальнянц Н.Н., Шмелев Е.И., 2012).

Ефективність лікування залежить від багатьох факторів, жоден з яких не може бути визначальним.

При переважанні десквамативної інтерстиціальної пневмонії та виявленні лімфоцитарної інфільтрації міжальвеолярних перегородок найефективніші ГКС. При нейтрофілній інфільтрації міжальвеолярних перетинок, за деякими даними, більш ефективний циклофосфамід. На пізніх стадіях — при інтерстиціальній пневмонії, пневмосклерозі та еозинофілній інфільтрації — лікування малоефективне.

Про ефективність лікування зазвичай судять за поліпшенням клінічної та рентгенологічної картини, покращенням або стабілізацією функції зовнішнього дихання. Життєва ємність легень зростає в середньому на 25%, дифузійна здатність — на 40%, підвищується насичення крові киснем при фізичному навантаженні. Оцінку ефективності лікування проводять не раніше ніж через 3 міс після початку.

Враховуючи те що при хронічному перебігу ЕАА, коли вже сформований дифузний легеневиий фіброз, ефективність терапії ГКС значно знижується, виникає потреба в підключенні додаткових лікарських засобів.

Так, відкритим лишається питання про застосування пеніциламіну, який руйнує циркулюючі ІК, сприяє накопиченню розчинного колагену та гальмує утворення нерозчинного колагену, тим самим уповільнюючи розвиток сполучної тканини в легенях. Препарат призначають при ідіопатичному легеневому фіброзі в поєднанні з ГКС, іноді тривалість лікування становить 1–2 роки. Поряд з цим на сьогодні немає достатньої доказової бази, яка свідчила би про ефективність включення зазначеного препарату до комплексного лікування ЕАА, а в інструкції до препарату підкреслюється небажаність його застосування одночасно з ГКС. Таким чином, питання про введення пеніциламіну до схеми лікування пацієнтів із тяжкими формами ЕАА необхідно щоразу вирішувати індивідуально.

Отримані обнадійливі результати застосування циклоспорину та інгібіторів ліпоксигенази при експериментальному ЕАА на моделях тварин.

У разі прогресування легеневого фіброзу при хронічній формі ЕАА (як і при інших фіброзних захворюваннях легень) розглядається можливість застосування блокаторів рецепторів ендотеліну-1, антифібротичних препаратів, інгібіторів тирозинкінази (Мухин Н.А. (ред.), 2007; Махальянц Н.Н., Шмелєв Е.И., 2012; Гаврисюк В.К., 2017).

Призначення інгаляційних ГКС, навіть у високих дозах, патогенетично не обґрунтоване (мають дуже малу системну дію). Також неефективна специфічна імунотерапія, антигістамінні засоби та інгаляційні агоністи β_2 -адренорецепторів, однак у пацієнтів із доведеною гіперреактивністю дихальних шляхів застосування інгаляційних ГКС та бронходилататорів може бути корисним.

За показаннями застосовують бронхоспазмолітичні, відхаркувальні та інші симптоматичні засоби, проводять лікування супутніх захворювань, в тому числі із застосуванням антибактеріальної терапії. Хворим із проявами серцевої недостатності призначають кардіотропну терапію.

У період ремісії активно застосовують фізичні методи лікування: масаж грудної клітки та лікувальну фізкультуру.

Прогноз

Прогноз гострої фази ЕАА сприятливий, при трансформації у хронічну стадію — стає гіршим. Захворювання може прогресувати навіть після припинення контакту з алергеном.

Велике значення в покращенні прогнозу при хронічній формі ЕАА, окрім переривання контакту з алергеном, має якомого більш рання діагностика тачасно призначене лікування.

Профілактика ЕАА полягає у припиненні контакту хворого з алергеном та своєчасній терапії, особливо при нетривалому анамнезі захворювання, коли ще можлива позитивна динаміка та стабілізація процесу.

Первинна профілактика ЕАА включає висушування сіна, використання відкритих силосних ям і хороше провітрювання виробничих приміщень. Необхідність дотримання гігієнічних норм стосується виробничих та інших приміщень, в яких утримуються тварини і птахи. Потрібен ретельний догляд за кондиціонерами та зволожувачами повітря.

Вторинна профілактика ЕАА полягає у припиненні контакту з алергенами осіб, які пройшли лікування з приводу алергічного альвеоліту. У тому разі, якщо хвороба пов'язана з умовами роботи, необхідна зміна професії.

Нормативні документи щодо диспансеризації такі самі, як і при інших фіброзних захворюваннях легень. Дітям необхідний диспансерний нагляд дитячого алерголога та пульмонолога.

Список використаної літератури

- Алдаев С.Н., Алдаева О.Е., Чучалин А.Г. (2007) Экзогенный аллергический альвеолит. РМЖ (Русский медицинский журнал), 6: 20–32.
- Гаврисюк В.К., Страфун О.В. (2016) Гиперсенситивный пневмонит. Здоров'я України, 2(34): 22–23.
- Гаврисюк В.К. (2017) Принципы лечения больных идиопатическим легочным фиброзом. Здоров'я України, 1(38): 20–22.
- Мухин Н.А. (ред.) (2007) Интерстициальные болезни легких. Литерра, Москва, 434 с.
- Махальянц Н.Н., Шмелєв Е.И. (2012) Новые схемы терапии при острых, подострых и хронических вариантах экзогенного аллергического альвеолита. Вест. Рос. акад. мед. наук, 11: 39–44.
- Пухлик Б.М. (2008) Экзогенный аллергический альвеолит. Нов. мед. фармац. (<http://www.nmf-ua.com/archive/article/8176>).
- Ханнингхэйк Г., Ричерсон Х. (2002) Экзогенный аллергический альвеолит. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. Campbell J.M. (1932) Acute symptoms following work with hay. Br. Med. J., 2: 1143–1144.
- Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al.; for the HP Study Group (2003) Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 168: 952–958.
- Reed C.E., Barbee R.A. (1965) Pigeon-breeders' lung: a newly observed interstitial pulmonary disease. JAMA, 193: 261–265.
- Sharry C., Anderson K., Bourke S.J., Boyd G. (2002) Takes your breath away – the immunology of allergic alveolitis. Clin. Exp. Immunol., 128: 3–9.
- Salvaggio J.E., De Shazo R.D. (1986) Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. Chest, 89: 190S.
- Salvaggio J.E. (1991) Immune reactions in allergic alveolitis. Eur. Respir. J. Suppl., 13: 47s–59s.
- Semenzato G., Agostini C., Zambello R. et al. (1986) Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional analyses. J. Immunol., 137(4): 1164–1172.

Одержано 19.04.2017

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. ЕАА — це:

- варіант atopічної БА
- інтерстиціальне захворювання легень токсичної природи
- гранулематозний пневмоніт наслідок інтенсивної та тривалої інгаляції органічних антигенів
- варіант легеневого васкуліту

2. Які захворювання з нижченаведених не відносять до альвеолітів?

- ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт
- токсичний альвеоліт
- саркоїдоз
- ЕАА
- алергічний бронхолегеневий аспергільоз

3. Яке захворювання групи альвеолітів найчастіше виявляють у дітей?

- ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт
- токсичний альвеоліт
- ЕАА

4. Яке захворювання з нижченаведених не відносять до ЕАА?

- багасоз
- силікоз
- секвойоз

- субероз

5. З яким джерелом антигену пов'язаний «літній» пневмоніт?

- цвітіння лугових трав
- пил вологих житлових приміщень
- гриби та пліснява кондиціонерів, зволожувачів, обігрівачів

6. Яка з форм легеневого аспергільозу не має алергічної природи?

- atopічна БА, опосередкована IgE-сенсibiliзацією до спор гриба
- ЕАА
- аспергільома
- алергічний бронхолегеневий аспергільоз

7. Які характеристики алергенів впливають на розвиток ЕАА?

- розмір алергенів не більше 5 мкм
- розмір алергенів не менше 10–12 мкм
- тривала експозиція алергенів
- стійкість алергенів до дії лізосомальних ферментів

8. Які імунопатологічні реакції превалюють в патогенезі ЕАА?

- гіперчутливості негайного типу

- гіперчутливості уповільненого типу
- імунотоксичні реакції

9. Які лабораторні показники можна вважати характерними для ЕАА?

- підвищення рівня загального IgE
- виявлення преципітуючих IgG-антитіл до «винного» алергену
- наявність специфічних IgE-антитіл до «винного» алергену
- гіпереозинофілія

10. Які показники імунного статусу свідчать про підозру на ЕАА?

- суттєве зниження рівня CD4-лімфоцитів
- співвідношення CD4/CD8 більше 3
- підвищення рівня циркулюючих ІК
- підвищення рівня загального IgG та IgE

11. В яких випадках доцільно проводити патч-тест при діагностиці ЕАА?

- для діагностики інфекційної алергії
- для діагностики епідермальної алергії
- при алергії до деяких хімічних речовин (наприклад миючі засоби)

12. Які морфологічні ознаки не відносять до так званої тріади ЕАА?

- гранулематоз
- альвеоліт
- бронхіоліт
- центральні бронхоектази

13. Які з нижченаведених клінічних ознак не характерні для хронічного ЕАА?

- задишка у спокої
- переважно рестриктивний тип вентиляційної недостатності
- переважно обструктивний тип вентиляційної недостатності
- кашель із виділенням слизового мокротиння
- кашель із виділенням гнійного мокротиння

14. Які препарати пріоритетні в лікуванні при ЕАА?

- інгаляційні ГКС

- системні ГКС
- анти-IgE-препарати
- специфічна Імунотерапія

15. В яку стадію ЕАА дія ГКС малоефективна?

- в гостру
- в підгостру
- у хронічну при фіброзі легень

16. В яку стадію ЕАА дія ГКС найефективніша?

- в гостру
- в підгостру
- у хронічну при фіброзі легень

17. Яку дозу метилпреднізолону доцільно призначити в гостру стадію ЕАА?

- 1 мг/кг перорально
- 0,5 мг/кг перорально
- 1 мг/кг внутрішньовенно
- 5 мг/добу перорально

18. Яку терапію доцільно призначити при тяжкому перебігу гострої фази ЕАА?

- метилпреднізолон 1 мг/кг внутрішньовенно
- дексаметазон 8–16 мг внутрішньовенно з переходом на метилпреднізолон 1 мг/кг перорально
- метилпреднізолон 1 мг/кг перорально

19. Яку дозу циклофосфаміду доцільно призначити хворому на ЕАА при неефективності ГКС?

- 1 мг/кг перорально
- 0,5 мг/кг перорально
- 2 мг/кг перорально
- 5 мг/добу перорально

20. Яку дозу метилпреднізолону призначають для тривалої підтримувальної терапії ЕАА?

- 0,25 мг/кг перорально через день
- 10 мг/добу перорально
- 5 мг/добу перорально

Для отримання сертифіката дайте відповідь на тестові запитання в режимі on-line на сайті журналу www.umj.com.ua або надішліть ксерокопію сторінок з відповідями разом з контактною інформацією за адресою: 01001, Київ-1, в/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

КОНТАКТНІ ДАНІ:

ПІБ _____

Поштова адреса: індекс _____

область _____

район _____

місто _____

вулиця _____

будинок _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____