

Авдеева Н.В. , Колосов В.П.

**ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

(пособие для врачей)

**Благовещенск
2013**



**ГБОУ ВПО АМУРСКАЯ ГМА МИНЗДРАВА РОССИИ
кафедра пульмонологии ФПДО**

**ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
методическое пособие для слушателей ФПДО**

Благовещенск – 2013 г.

УДК 616.24-002.2:616-056.3]616-079.4

Составители: к.м.н. доцент Авдеева Н.В., д.м.н., Член корр. РАМН, профессор Колосов В.П. (кафедра пульмонологии ФПДО ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России)

Рецензенты: Войцеховский В.В., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России; Третьякова Н.А., заведующая кафедрой внутренних болезней ФПДО, к.м.н., доцент

Пособие для врачей рекомендовано к печати ЦКМС ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 2 от 2013 г.)

В настоящем пособии подробно и на современном уровне освещены вопросы классификации, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения экзогенного аллергического альвеолита. Пособие предназначено для врачей терапевтов и пульмонологов, а также слушателей циклов профессиональной переподготовки, тематического и сертификационного усовершенствования.

ГОУ ВПО Амурская ГМА МЗ РФ, 2013 г.

© Коллектив авторов

Введение

Альвеолиты – это группа заболеваний различных по этиологии, особенностям патогенеза с преимущественным поражением интерстициальной ткани легких и развитием прогрессирующего легочного фиброза с исходом в сотовое легкое.

Классификация интерстициальных заболеваний легких

В НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им И.П. Павлова была создана классификация интерстициальных заболеваний легких, согласно которой все патологические процессы, проявляющиеся рентгенологическим синдромом легочной диссеминации, разделены на пять групп:

1. **Фиброзирующие альвеолиты** (идиопатические, экзогенные аллергические, токсические, фиброзирующие альвеолиты как синдром диффузных болезней соединительной ткани, хронического активного гепатита и др.).
2. **Гранулематозы легких** (саркоидоз легких, гистиоцитоз Х легких, диссеминированный туберкулез легких, пневмокониозы, пневмомикозы и др.).
3. **Системные васкулиты** (при диффузных болезнях соединительной ткани: узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера и другие некротизирующие ангииты; при идиопатическом гемосидерозе легких и синдроме Гудпасчера).
4. **Группа так называемых болезней накопления** (альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, первичный амилоидоз легких, кальцификация (оссификация) легких).
5. **Легочные диссеминации опухолевой природы** (бронхиоло-альвеолярный рак, карциноматоз первичный и метастатический; поражение легких при лимфогранулематозе, лейкозах; лейомиоматоз легких).

Экзогенный аллергический альвеолит

ЭАА относят к группе фиброзирующих альвеолитов с установленной этиологией.

Определение

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) - общее название группы аллергических пневмопатий, которые возникают вследствие аллергической реакции легочной ткани на интенсивные и длительные ингаляции органической пыли, содержащей определенного рода антигены.

История вопроса

Впервые клинические проявления экзогенного аллергического альвеолита были представлены Ramazzini в 1700 г. В 1874 г. в Исландии это заболевание было описано как «сенной катар», а детальное описание впервые дал J.Campbell в 1932 г. у пяти фермеров, у которых наблюдалось развитие острых респираторных симптомов после работы с влажным заплесневелым сеном. Эта форма болезни получила название «легкие фермера». В последующие годы появились многочисленные работы, посвященные ЭАА у рабочих многих профессий.

В литературе встречаются и другие названия этой патологии: «гиперчувствительный пневмонит», «ингаляционные пневмопатии», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» и др. Термин «экзогенный аллергический альвеолит» был предложен J. Перус в 1967 г.

Заболевание представляет собой диффузный гранулематозный воспалительный процесс альвеол и интерстициальной ткани легких, развивающийся под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции преимущественно органических водонерастворимых антигенов. В настоящее время доказано, что это поливалентная аллергия, вызываемая в первую очередь спорами грибов, а во вторую и третью - пылью растений и клещами домашней пыли.

Среди ИЗЛ диагностика экзогенного альвеолита представляется одной из самых сложных, что признают практически все ведущие специалисты (Путов Н.В., Илькович М.М., 1986; Илькович М.М., 1998; Илькович М.М., Кокосов А.Н., 2005; Чучалин А.Г., 1990; 2007; Шмелев Е.И., 2004; Филиппов В.П., 2007). По данным этих авторов диагностические ошибки заболевания достигают 70%, что затрудняет своевременное его выявление, приводит к ранней инвалидизации больных

из-за прогрессирующего диффузного пневмосклероза респираторного отдела.

Трудности диагностики ЭАА связаны со значительной вариабельностью клинических проявлений заболевания, которое может иметь острое, подострое и хроническое течение (Илькович М.М., Кокосов А.Н., 2005; Чучалин А.Г., 2007). Его однозначное определение часто не представляется возможным из-за смешанной симптоматики, отсутствия в анамнезе данных о неблагоприятном внешнем воздействии.

Этиология

В настоящее время известно большое число аллергенов, способных вызывать ЭАА. В их число включают растительный материал, содержащий сапрофитные грибы, в частности термофильные актиномицеты, аспергиллы и пенициллы; птичий белок, который вдыхается вместе с птичьим пометом; белки животных и рыб, а также антигены насекомых.

В зависимости от вида антигена и содержащего его вещества, экзогенные аллергические альвеолиты описывались под различными названиями: «лёгкое фермера», «лёгкое голубеводов», «лёгкое любителей волнистых попугаев», «лёгкое грибников», «лёгкое сыроваров», «лёгкое работающих с рыбной мукой» и др. Как следует из этого перечня, ЭАА в значительной степени являются профессиональными болезнями и, следовательно, чаще встречаются у взрослых.

Таблица 1.

Основные вредные производственные факторы, обуславливающие развитие экзогенного аллергического альвеолита в промышленности

| Вид пыли | Производство, профессия | Производственный фактор |
|---------------------|--|--|
| Неорганическая пыль | Металлообработка (плавильщики, шлифовщики, наждачники, токари) | Продукты термообработки различных соединений и металлов, отдельные составляющие смазочно-охлаждающих жидкостей |
| | Сварочное (электро-и газосварщики) и литейное производство | Аэрозоли металлов, аллергенов, газы, пары, дым, полимерные материалы |
| | Производство строительных материалов (крановщики, штукатуры) | цементная пыль, краски, лаки, органические растворители, мастики |
| | Горнорудная промышленность (проходчики, машинисты комбайнов, бурильщики водители автопогрузчиков, подсобные рабочие) | Полиметаллическая пыль, продукты неполного сгорания дизельного топлива (газы, формальдегид, предельные и непредельные углеводороды, технические смолы) |

| Вид пыли | Производство, профессия | Производственный фактор |
|----------------|---|---|
| Смешанная пыль | Медицинская и химическая промышленность (фармацевты, лаборанты, аппаратчики медицинские и ветеринарные работники) | Медикаменты, сыворотки, вакцины, ферменты, гормоны, микробные и белковые культуры |
| | Деревообрабатывающая, бумажная промышленность (отделочники, сортировщики, подсобные рабочие) | Древесная пыль, фенолы, формальдегид, лаки, краски, грибковая и бактериальная флора |
| | Машиностроительная промышленность (литейщики, слесари-ремонтники, земледельцы) | Аэрозоли металлов, формальдегид в сочетании с грибковой и бактериальной флорой |

Согласно классификации пневмокониозов, принятой в 1996 г. НИИ медицины труда РАМН (утверждена методическими указаниями № 95/235 МЗ и МП РФ), экзогенный аллергический альвеолит относится к группе пневмокониозов, развивающихся от воздействия аэрозолей токсико–аллергического действия.

У детей ЭАА также наблюдаются, хотя реже. Заболевания в детском возрасте вызваны теми же этиологическими факторами, что и у взрослых, так как контакт с рядом перечисленных аллергенов у детей вполне реален. Прежде всего, это относится к аллергенам, вызывающим «лёгкое голубеводов» и «лёгкое любителей волнистых попугаев», не исключен также контакт с аллергенами, содержащимися во влажном сене и зерне.

Классификация этиологических факторов, вызывающих развитие профессионального ЭАА.

Этиологические факторы ЭАА условно подразделяют на 5 групп:

- 1) Бактериальные факторы (бактерии, термофильные актиномицеты, *Bacillus subtilis*, *Micropolispora faeni* и др) и продукты их жизнедеятельности (эндотоксины, белки, глико- и липопропротеиды, полисахариды, ферменты);
- 2) Грибковые факторы (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, *Penicillium casei*, *Penicillium glaucum*, *Cravinumaureobasidium pullans*, *Coniosporum corticale*, *Cryptostroma corticate*, различные плесневые грибы);
- 3) Биологически активные субстанции животного происхождения (сывороточные белки, шерсть животных, экскременты кур, голубей, попугаев и других птиц, крупного рогатого скота, свиней, антигены пшеничного долгоносика, пыль рыбной муки, пыль пшеничной муки, пыль, содержащая частицы шерсти животных, экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота (лекарственный препарат адиурекрин),

клещи (*Sitophilus granarius*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Euroglyphus maynei*, *Europhagus putrescentiae*);

4) Антигены растительного происхождения (опилки дуба, кедра, коры клена, красного дерева, заплесневелая солома, экстракты кофейных зерен; пыль, содержащая частицы хлопка, льна, конопли и др.);

5) Медикаментозные антигены (противомикробные, противовоспалительные, противопаразитарные препараты, ферменты и другие лекарственные средства белкового происхождения, контрастные вещества и др.) и низкомолекулярные соединения (тяжелые металлы и их соли, диизоцианат толуола, тримелитиковый ангидрид и др.).

На основании этиологических факторов можно выделить ряд производств, работа в которых может представлять риск развития ЭАА:

— сельское хозяйство: работники птицеводческих хозяйств, животноводческих комплексов, зерновых хозяйств, заготовители кормов, работники парниковых хозяйств; лица, работающие в силосных ямах и др.;

— пищевая промышленность: производство пива, молочных продуктов, дрожжей, сыров и др.;

— текстильная и швейная промышленность: обработка меха, хлопка, конопли, льна;

— химическая и фармацевтическая промышленность: производство моющих средств, пластмасс, красителей; производство лекарственных средств и витаминов;

— деревообрабатывающая промышленность: обработка древесины, производство бумаги, контакт с веществами, применяемыми для обработки древесины.

Классификация ЭАА по клиническому течению.

- Острая форма.
- Подострая форма.
- Хроническая форма.

Таблица 2.

Этиологическая классификация экзогенного аллергического альвеолита

| Название болезни | Источник антигенного воздействия | Этиологический фактор |
|---|---|--|
| «Лёгкое фермера» | Заплесневелое сено, зерно, силос, компост | Термофильные актиномицеты: <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces saccharii</i> (<i>viridis</i> , <i>candidus</i>) |
| «Лёгкое птицевода» («лёгкое голубевода») | Птичий помет, пыль от перьев птиц (куры, голуби, попугаи, утки, индюки) | Ферменты экскрементов, <i>Trichosporon cutaneum</i> , белки птиц (сыворотка, экскреты) |
| Альвеолит сыроваров (сыроделов) | Сырная плесень | <i>Penicillium caseii</i> <i>Penicillium roqueforti</i> |
| Альвеолит изготавливающих солод | Заплесневелый солод, ячмень | <i>Aspergillus clavatus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> |
| Альвеолит мукомолов | Зерно (мука), зараженное пшеничным долгоносиком | <i>Sitophilus granarius</i> |
| Альвеолит обрабатывающих грибы | Компост для выращивания грибов (шампиньонов) | <i>Thermoactinomyces Vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces viridis</i> , <i>Micropolyspora faeni</i> |
| Летний тип альвеолита | Сезонное загрязнение атмосферы микробами | <i>Criptococcus neoformans</i> |
| Легкие производителей детергентов | Ферменты детергентов | <i>Bacillus subtilis</i> |
| Багассоз | Заплесневелый сахарный тростник | <i>Thermoactinomyces saccharii</i> |
| Альвеолиты работающих с корой клена, с красным деревом, красным кедром, буком, секвойей | Кора, опилки, пульпа дерева | <i>Cryptostroma corticate</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> , <i>Alternaria tenuis</i> |
| Субероз | Пыль заплесневелой пробки | <i>Penicillium frequentans</i> |

| Название болезни | Источник антигенного воздействия | Этиологический фактор |
|---|--|--|
| Биссиноз | Компоненты хлопковой пыли | 5-гидрокситриптамин; фактор, способствующий высвобождению метаболитов арахидоновой кислоты; липополисахариды стенок бактериальных клеток и грибов: <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Aggrobacteriae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Sporotrichium</i> |
| Альвеолит работающих с рыбной мукой | Рыбная мука | Белок рыбной муки |
| Альвеолит работающих с аэрационными системами (кондиционеры, увлажнители воздуха) | Вода и воздух, загрязненные микроорганизмами | <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Pullularia</i> , <i>Naegleria gru-beri</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> (<i>Candidas</i>) |
| Альвеолит владельцев бассейнов | Водные резервуары | <i>Acantamoeba</i> , <i>Aspergillus</i> |
| «Лёгкое банщиков» | Пары из труб с горячей водой | <i>Mycobacterium avium</i> |
| Альвеолит жителей Новой Гвинеи | Соломенные крыши | <i>Streptomyces olivaceus</i> |
| Альвеолит обрабатывающих красный перец | Заплесневелые стручки перца | <i>Mucor stolonifer</i> , <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> |
| Альвеолит работающих с грызунами (работ. вивариев) | Крысы | Экскременты, шерсть, сыворотка животных |
| Альвеолит скорняков | Шкуры и шерсть животных | Компоненты пыли, животные белки |
| Альвеолит вдыхающих адиурекрин | Адиурекрин | Чужеродные белки (свиной или бычий гипофиз) |

| Название болезни | Источник антигенного воздействия | Этиологический фактор |
|---|---|------------------------------|
| Альвеолит, вызванный молоком | Молоко | Белки молока |
| Альвеолит обработчиков кофейных зерен | Кофейная пыль | Растительная пыль |
| Альвеолит шлифовальщиков риса | Рисовая пыль | Растительная пыль |
| Альвеолит обрабатывающих пеньку («пеньковая» лихорадка) | Экстракт (пыль) конопли | Растительная пыль |
| Альвеолит обрабатывающих раковины моллюсков | Пыль раковины | Пыль раковины морских улиток |
| Альвеолиты, вызванные химическими низкомолекулярными соединениями | Соли тяжелых металлов, диизоцианаты, тримелитиковый ангидрит и др. | Химические соединения |
| Медикаментозные аллергические альвеолиты | Антибиотики, производные нитрофурана, амидарон, ферменты, соли золота, контрастные вещества и многие другие | Лекарственные препараты |

Роль грибковой и бактериальной сенсибилизации в этиологии ЭАА

Ведущими причинными агентами ЭАА являются термофильные актиномицеты - бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов, которые широко встречаются в почве, компосте, воде, в кондиционерах.

Наиболее частыми видами термофильных актиномицет, ассоциированными с экзогенным аллергическим альвеолитом, являются *Microspolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces*

viridis, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Данные микроорганизмы размножаются при температуре 50-60°C, то есть в тех условиях, которые достигаются в отопительных системах или при гниении органического материала. Термофильные актиномицеты ответственны за развитие «легких фермера», багассоза (заболевание легких у работающих с сахарным тростником), «легких лиц, выращивающих грибы».

Различные виды *Aspergillus* связаны с развитием таких заболеваний, как «легкие варщиков солода», «легкие сыроваров», субероз (болезнь, развивающаяся у работающих с корой пробкового дерева). *Aspergillus fumigatus* может стать причиной развития альвеолита у городских жителей, так как является частым обитателем сырых непроветриваемых теплых помещений.

Описаны случаи ЭАА у зерноводов, тростниководов, хлопкоробов и хлопкопереработчиков, табаководов, мукомолов, сыроделов, скорняков, обувщиков, шлифовальщиков риса, производителей пеньки, рабочих овощехранилищ, зернохранилищ, кофейных плантаций, изготавливающих солод, лекарственные препараты, в этиологии которых важная роль отводится истинным грибам, термофильным и другим бактериям, бактериальным продуктам (эндотоксинам, гликопротеидам), животным белкам, белкам рыбы, водорослей, растительной пыли.

Большую роль в развитии биссиноза отводят сочетанному воздействию растительной пыли и бактериальных эндотоксинов. В прицветниках хлопка, в волокнах льна, пеньки обнаружены грамотрицательные бактерии, плесени (кладоспоры, альтернрии, аспергиллы, споротрихии и др.). Также ЭАА регистрируется у виноградарей при переработке винограда, у рабочих, занятых на переработке сладкого перца.

Роль различных химических соединений в этиологии ЭАА

Возможно развитие ЭАА у работников, контактирующих с пластмассами, полиуретаном, смолами, красителями. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрит. Известны случаи ЭАА при воздействии солей тяжелых металлов (хрома, кобальта, золота, мышьяка, меди, бериллия), при воздействии инсектицидов, особенно при использовании сульфата меди для опрыскивания фруктовых деревьев,

виноградников, томатов, при воздействии соединений диизоцианата (диизоцианат толуола, диизоцианат гексаметилен, диизоцианат дифенилметана), широко применяемых в автомобильной, резиновой, лакокрасочной промышленности, в производстве полиуретанов. В литературе имеются данные о возможном возникновении ЭАА при контакте с металлообрабатывающими жидкостями.

ЭАА, вызванный низкомолекулярными соединениями, описан у рабочих фармацевтических предприятий, а также у больных при использовании лекарственных средств, особенно животного происхождения, чаще в виде спреев, например из гипофиза крупного рогатого скота (питуитрин, адиурекрин), применяемых в виде ингаляции при лечении несахарного диабета. Особенно тяжелые случаи ЭАА описаны у рабочих производства пепсина, трипсина, антибактериальных препаратов (пенициллина, стрептомицина, амиодарона), антимиотических препаратов (метотрексата, азатиоприна, 6-меркаптопурина) и др.

Прочие факторы, влияющие на развитие и течение ЭАА

- генетические факторы увеличивают предрасположенность к ЭАА, описаны семейные случаи заболевания;
- курение уменьшает риск развития ЭАА (80-95% больных ЭАА не курят), что некоторые авторы объясняют подавлением у курильщиков иммунного ответа на антигенное раздражение;
- вопрос о роли вирусной инфекции в возникновении ЭАА в настоящее время дискутируется, но есть устойчивое мнение, что вирусная инфекция способствует развитию ЭАА;
- развитие фармацевтической промышленности, бесконтрольный прием лекарственных препаратов и полипрагмазия приводят к тому, что в последние годы резко возросло число медикаментозных аллергических альвеолитов.

Патогенез экзогенного аллергического альвеолита

Одни и те же антигены могут вызывать различные типы аллергических реакций в лёгких: от приступов удушья (реакция гиперчувствительности I типа по Gell и Coombs) до ЭАА (реакции гиперчувствительности III и IV типов). Тип развивающейся иммунной

реакции зависит от дисперсности и антигенных свойств вдыхаемых частиц, длительности экспозиции антигена и особенностей иммунного статуса больного.

Однако не все лица, контактирующие с аллергенами, заболевают ЭАА, болезнь возникает лишь у 1 – 5% людей, вдыхающих антигены. Это наводит на мысль, что в развитии заболевания имеют значение не только экзогенные, но и эндогенные факторы.

Ингаляция аллергенов вызывает иммунологический ответ с включением реакций как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Первой реакцией на антигенное воздействие является приток нейтрофилов в альвеолы и мелкие дыхательные пути, сопровождающийся увеличением числа мононуклеаров. Эти клетки освобождают протеолитические ферменты, простагландины и лейкотриены. Продукция ИЛ, цитокинов, факторов роста и других различных медиаторов Т-лимфоцитами и макрофагами играет важную роль в патогенезе ЭАА.

Гидролитические ферменты, секретируемые альвеолярными макрофагами, вызывают расщепление комплемента, фиксированного на их комплемент-рецепторах, с образованием С3-компонента комплемента. Расщепление последнего приводит к образованию С3в-компонента, который, комбинируясь с фактором В из альтернативного пути, приводит к еще большей интенсивности распада С3, образуя при этом еще больше С3в, и т.д. Это один из путей активации комплемента.

Антигенное раздражение активирует продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами и, соответственно, приводит к повышенному образованию иммунных комплексов, состоящих из антигена и преципитирующих антител классов G и M.

В острой стадии ЭАА у большинства больных в сыворотке крови удается обнаружить специфические преципитины при использовании антигенов, приготовленных из соответствующих материалов. В хронической стадии болезни преципитины нередко не обнаруживаются. У части здоровых людей, имеющих контакт с соответствующим антигеном, также можно обнаружить преципитирующие антитела. В реализации патологического процесса важная роль принадлежит иммунным комплексам, образующимся при взаимодействии антигена с преципитирующими антителами. Повреждение тканей происходит в результате действия активированного комплемента или вследствие

выделения лизосомальных ферментов при разрушении лейкоцитов, фагоцитировавших иммунные комплексы. Если антигенный стимул не был чрезмерным и экспозиция не повторяется, то происходит фагоцитоз иммунных комплексов с последующей полной их элиминацией.

Иммунные комплексы способны активизировать систему комплемента, а также стимулировать альвеолярные макрофаги и секрецию ими ферментов. Антитело, входящее в состав иммунных комплексов, определяет их сродство к определенным тканям. При избытке антигена иммунные комплексы циркулируют в крови в растворимом состоянии.

Повышение проницаемости сосудистой стенки вследствие высвобождения вазоактивных аминов (лизис тромбоцитов в присутствии иммунных комплексов, иммунное прилипание тромбоцитов в присутствии нейтрофилов и др.) создают условия для отложения ЦИК на базальной мембране сосудов лёгких. Фиксация комплемента на поверхности ЦИК делает их доступными для поглощения фагоцитами. Высвобождающиеся при этом лизосомальные ферменты повреждают лёгочную паренхиму по типу феномена Артюса.

Фиксация иммунного комплекса или антигена на поверхности антигенпрезентирующей клетки стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- α альвеолярными макрофагами и лимфокинов ИЛ-2 и ИФН- γ лимфоцитами, которые играют центральную роль в развитии воспалительного процесса.

Повреждающим действием на легочную ткань обладают такие продукты жизнедеятельности альвеолярных макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, как кислородные радикалы, протеолитические ферменты, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и др.).

Интенсивность окислительного метаболизма в альвеолярных макрофагах у больных с острым течением ЭАА значительно выше, чем при хроническом течении заболевания. Вследствие напряженности окислительных процессов происходит декомпенсация внутриклеточной системы антиоксидантной защиты, на что указывает снижение активности супероксиддисмутазы при нарастании уровня малонового диальдегида.

В патогенезе образования гранул при ЭАА важную роль играют медиаторы клеточного иммунитета — лимфокины. Предполагают, что гранулемы являются следствием реакции на инородное тело, нарушения

равновесия между Т- и В-системами иммунитета или другие неизвестные причины.

В случаях продолжающегося антигенного стимула болезнь может переходить в фазу фиброзирования. Возможно, этому способствует секретируемый альвеолярными макрофагами фактор, индуцирующий рост фибробластов и продукцию ими коллагена. Секреция фибробластами (изменившимися качественно и увеличившимися численно) коллагена ведет к развитию интерстициального легочного фиброза. Другим возможным механизмом, потенцирующим процесс фиброзирования, является нарастающая декомпенсация в локальной системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита». Снижение уровня фибронектина в БАЛЖ в этой фазе заболевания может быть обусловлено потреблением его на синтез соединительной ткани.

При медикаментозных ЭАА могут иметь место реакции гиперчувствительности I типа, сопровождающиеся эозинофилией периферической крови, бронхоспазмом или протекающие по типу синдрома Леффлера. Ингаляционные и кожные пробы в этих случаях выявляют сочетание немедленной и полузамедленной гиперчувствительности.

Возникновению медикаментозных ЭАА способствуют полипрагмазия, одновременное назначение препаратов, усиливающих побочные действия друг друга, нарушения функционального состояния печени, почек, ретикулоэндотелиальной системы, эндокринных желез, дефицит витаминов и др.

Таким образом, при ЭАА гуморальная форма ответа, связанная с В-системой иммунитета, включается уже на первом этапе заболевания (полузамедленный и замедленный тип гиперчувствительности). Антигенное раздражение активирует продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами, что приводит к повышенному образованию иммунных комплексов, состоящих из антигена и преципитирующих антител классов G и M. При продолжении антигенного стимула, включаются реакции клеточного иммунитета, связанные с Т-системой и определяющие дальнейшее течение заболевания.

Циркулирующие иммунные комплексы и специфические антитела активируют систему комплемента и альвеолярные макрофаги. Последние выделяют ИЛ-2, хемотаксические факторы, протеолитические ферменты, активные кислородные радикалы, способствуют росту фибробластов,

продукции коллагена. В результате развивается альвеолобронхиолит, происходит образование гранулем, фиброзирование интерстиция легких. В случаях повторяющегося контакта с антигеном активированные альвеолярные макрофаги стимулируют рост клеток фибробластического ряда. Секреция фибробластами коллагена ведет к развитию интерстициального легочного фиброза.

Патогенез развития ЭАА, вызванного лекарственными препаратами, связывают как с иммунными механизмами, вследствие формирования антигена при соединении гаптена с белками сыворотки крови, бронхоальвеолярного секрета, так и с токсическим воздействием препаратов, особенно на слизистую оболочку бронхоальвеолярного дерева с последующим выделением биологически активных веществ (простагландинов, кининов, лизосомальных ферментов и др.).

Подобный механизм отмечается и при воздействии других химических веществ окружающей и производственной среды. Механизм индукции системных иммунных и локальных токсических реакций имеет место и при ЭАА, вызванным ангидридом тримелитиновой кислоты у рабочих, занятых на производстве пластмасс, резины, красок.

Для всех видов ЭАА, обусловленных действием химических соединений, наряду с развитием иммунных реакций характерно наличие различных токсических поражений (локальных и общих). При данном типе ЭАА почти всегда обнаруживаются антитела к комплексам (соответствующее химическое соединение - белок). Выявляются при этом как IgG, так и IgE-антитела той же специфичности. Во многих случаях профессиональное заболевание «легкие фермера» вызывают термофильные актиномицеты.

У большинства больных с «легкими фермера» были обнаружены преципитирующие антитела к экстрактам заплесневевшего сена, в результате чего было высказано предположение о том, что ЭАА представляет собой сложную иммуноопосредованную реакцию. Результаты последующих исследований подтвердили роль клеточно-опосредованной аллергии в заболевании. Большинство авторов придерживается точки зрения, что основную роль в патогенезе ЭАА играют иммунокомплексные аллергические реакции (3-й тип по Gell и Coombs), хотя возможны аллергические реакции и другого типа (цитотоксического или замедленного).

Морфологические изменения при ЭАА

Характер морфологических изменений в легочной ткани при ЭАА зависит от течения заболевания: острое, подострое, хроническое.

Наиболее частым гистопатологическим изменением, наблюдаемым при ЭАА, являются гранулематозный, интерстициальный бронхиолоцентрический пневмонит, характеризующийся выраженной интерстициальной мононуклеарной инфильтрацией с наличием не некротических нечетко очерченных гранул.

В острой фазе ЭАА обнаруживаются два типа морфологических изменений в легких: воспалительный инфильтрат в стенках альвеол, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток, и гранулемы, как в альвеолярных перегородках, так и в стенках бронхиол. Эпителиально-клеточные гранулемы схожи с таковыми при саркоидозе, но их меньше и они не так резко ограничены.

Для острого течения ЭАА характерны также внутриклеточный и интерстициальный отек, инфильтрация альвеол и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами, гистиоцитами, гигантскими клетками. В ультраструктурных элементах эндотелиальных клеток кровеносных капилляров наблюдаются признаки набухания и повреждения. Базальная мембрана эндотелия в некоторых участках не контурируется.

Для подострой стадии заболевания характерно образование эпителиоидно-клеточных неказеозных гранул саркоидного типа (IV тип реакции гиперчувствительности). Отличительной особенностью гранулематозной стадии ЭАА (от саркоидоза) является ее кратковременность. При продолжающемся контакте с аллергеном начинают преобладать пролиферативные процессы. Увеличение клеточных и неклеточных элементов соединительной ткани способствует формированию интерстициального и внутриальвеолярного фиброза. Происходит замещение эластических волокон проколлагеновыми и коллагеновыми, что ведет к коллагенизации интерстициальной стромы легких. Гранулемы трансформируются в соединительнотканые структуры. Число лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов и эозинофилов в интерстиции легких уменьшается.

При хроническом течении ЭАА отмечается значительное повреждение аэрогематического барьера легких, замещение кровеносных

капилляров волокнистой соединительной тканью, развитие интерстициального фиброза. Повреждение эластических волокон и их расслоение, истончение и фрагментация приводят к образованию микрокистозных полостей.

Фиброзные изменения обнаруживаются в стенках альвеол и бронхов, которые в далеко зашедших случаях приводят к нарушению архитектоники паренхимы легких, формированию “сотового легкого” и бронхиолоэктазов. Морфологическая картина ЭАА на этой стадии полностью теряет специфичность. Однако описаны и другие морфологические изменения, включая относительно гомогенное интерстициальное воспаление и фиброз, напоминающие неспецифическую интерстициальную пневмонию, а также периферический фиброз с образованием фибробластических фокусов, напоминающий обычную интерстициальную пневмонию.

Клиника экзогенного аллергического альвеолита

Течение болезни индивидуально и зависит от частоты и интенсивности воздействия антигена, а также от других особенностей организма. Характер течения определяется длительностью контакта с антигеном: интермиттирующий контакт с антигеном ведет к острым реакциям, длительный - к хроническому прогрессирующему процессу, когда чрезвычайно трудно заподозрить его аллергический генез.

Острая форма ЭАА развивается через 4-12 часов после попадания антигена в организм (ингаляционно, внутрь, паренхерально). При острой форме кашель, повышение температуры тела, озноб, недомогание и одышка появляются в первые часы после воздействия антигена и исчезают обычно через несколько дней, если прекращается его воздействие. Острый ЭАА возникает при кратковременном действии антигенов органической пыли в высоких концентрациях.

Развитие болезни возможно по пневмониеподобному варианту: на первый план выходит выраженная одышка, в лёгких прослушиваются крепитация, хрипы. При элиминации антигена в течение нескольких дней больные выздоравливают.

Возможен также астмоидный вариант ЭАА, при котором через 15-20 минут после контакта с соответствующим антигеном наблюдается клиническая картина, весьма сходная с таковой при приступе БА: явления

удушья, в легких выслушиваются свистящие хрипы, после разрешения приступа выделяется серозная мокрота.

Для любых вариантов острого течения ЭАА характерным является «симптом понедельника» (эффект элиминации): за выходные дни (если антиген связан с профессиональной деятельностью) состояние больного улучшается, практически исчезают жалобы и клинические проявления, а в первый же день выхода на работу всё возобновляется.

Изменения на рентгенограммах появляются только после частых повторных контактов с органической пылью, при этом их выраженность зависит от тяжести заболевания. Если на начальной стадии наблюдаются обширные затемнения легочных полей, то в дальнейшем — множественные мелкие очаговые тени или сетчато-узелковое поражение на фоне диффузного пневмосклероза.

Подострая форма протекает скрыто в течение нескольких недель после воздействия, проявляясь кашлем и одышкой, и может прогрессировать до появления цианоза и нарушения дыхания, когда требуется госпитализация больного.

Иногда подострая форма может развиваться после острой, особенно при продолжающемся воздействии аллергена. У многих больных с острой и подострой формой субъективные и объективные признаки болезни исчезают через несколько дней, недель или месяцев после прекращения воздействия вредного фактора. В противном случае болезнь может перейти в хроническую форму, но частота подобной трансформации неизвестна.

Хроническая форма заболевания может быть представлена постепенно прогрессирующей интерстициальной болезнью легких, сопровождающейся кашлем и одышкой при физической нагрузке без предшествующих проявлений острой или подострой формы. Постепенное начало заболевания происходит, как правило, при воздействии низких доз антигена при длительном контакте с антигенами чаще органической пыли с постепенным нарастанием одышки, продуктивного кашля, цианоза, похудения.

Постепенно, на фоне прогрессирующей хронической дыхательной недостаточности, развиваются признаки периферической тканевой гипоксии: деформация пальцев кистей в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стёклышек».



Рис. 1. Синдром "барабанных палочек" при ЭЭА хронического течения.

При аускультации в легких выслушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, ослабленное дыхание, при перкуссии определяется коробочный оттенок звука. В дальнейшем у больных развивается легочная и лёгочно-сердечная недостаточность, обычно с неблагоприятным прогнозом.

Особенности течения «метотрексатового» лёгкого

«Метотрексатовое лёгкое» может развиваться при любой продолжительности приема препарата, но риск возникновения пневмопатий выше в течение 1-го года терапии. Вместе с тем имеются данные о формировании «метотрексатового лёгкого» только через 5 лет от начала терапии. При этом тяжесть течения заболевания не зависит от длительности приема и дозы метотрексата. Чаще всего пневмопатия, обусловленная метотрексатом, характеризуется подострым течением (недели от начала приема), реже - острым (дни) и хроническим (месяцы).

К факторам риска «метотрексатового лёгкого» относят диабет, гипоальбуминемию, поражения легких при ревматоидном артрите, пожилой возраст. Легочные изменения при метотрексатовой пневмопатии носят диффузный характер либо преобладают в нижних отделах. Возможны разные патогистологические варианты «метотрексатового лёгкого»: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, эозинофильная пневмония и др. Кроме того, у 20% больных регистрируются эозинофильный васкулит и поражения легких гранулематозного характера.

Клинические признаки «метотрексатового лёгкого» малоспецифичны и проявляются у большинства пациентов сухим кашлем, одышкой, лихорадкой. Симптоматика на начальном этапе заболевания может опережать его рентгенологические проявления, которые в течение

первых недель могут отсутствовать. Затем поражение легких быстро прогрессирует с возникновением плотных диффузных альвеолярных затемнений и снижением легочного объема.

Диагностические признаки «метотрексатового легкого» включают следующие критерии:

- прогрессирующая одышка;
- лихорадка свыше 38°C ;
- тахипноэ более 28 в минуту;
- наличие признаков интерстициальных изменений при лучевой диагностике;
- лейкоцитоз;
- отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости БАЛ на микрофлору;
- рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания со снижением диффузионной способности легких;
- $\text{PaO}_2 < 50$ мм. рт.ст.;
- верификация интерстициального легочного процесса с помощью биопсии.

Диагноз «метотрексатового легкого» считается определенным при наличии не менее 6 из перечисленных выше критериев, вероятным и возможным - при наличии 5 или 4 критериев соответственно.

Особенности течения «амиодаронового лёгкого»

Амиодарон - антиаритмический препарат с доказанной лёгочной токсичностью. Последняя обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани. Особенности фармакокинетики амиодарона обуславливают характерный для него профиль лёгочной токсичности, что во многом связано с очень длительным периодом полувыведения - в течение 6-12 месяцев. Поэтому для «амиодаронового лёгкого» в подавляющем большинстве случаев типично медленное начало, вялотекущее улучшение после отмены препарата, возможное развитие или рецидив симптомов после прекращения приема.

Хотя острое повреждение лёгких при приеме амиодарона в целом не характерно, тем не менее, оно может развиваться через несколько дней

после внутривенного введения высоких доз препарата. Случаи острого «амиодаронового лёгкого» описаны после оперативных вмешательств на сердце или лёгких.

Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска острого «амиодаронового лёгкого». Оно манифестирует одышкой, тяжелой гипоксемией, картиной ОРДС, диффузными альвеолярными и интерстициальными затемнениями. Смертность при остром «амиодароновом лёгком» достигает 40-50%, несмотря на отмену препарата и глюкокортикостероидную терапию.

Хроническая форма «амиодаронового лёгкого» развивается примерно у 0,1% пациентов, получающих низкие дозы, и у 50% больных, использующих высокие дозы препарата. Поражение лёгких, вызванное амиодароном, развивается во временном интервале от несколько недель до нескольких лет терапии данным ЛС (в среднем через 18-24 месяца).

Обычно «амиодароновое лёгкое» проявляется одышкой, сухим кашлем, потерей массы тела, недомоганием, умеренной лихорадкой и иногда плевральным болевым синдромом. При аускультации часто обнаруживаются крепитация и влажные хрипы в лёгких. Среди лабораторных показателей могут иметь место лейкоцитоз и увеличение уровня лактатдегидрогеназы, что может даже предшествовать клиническим симптомам.

В качестве дифференциально-диагностического критерия «амиодаронового лёгкого» и кардиогенного отека лёгких, часто встречающегося у данной категории больных, может использоваться уровень мозгового натрийуретического пептида.

Диагностика экзогенного аллергического альвеолита

Диагноз ЭАА может быть установлен лишь в результате полного клинико-инструментального обследования больного. При подозрении на ЭАА необходимо провести тщательный сбор анамнеза с целью выявления контакта с возможным причинным аллергеном.

Острое начало болезни, сопровождающееся одышкой, кашлем и хрипами в легких, заставляет проводить дифференциальную диагностику с бронхиальной астмой, а лихорадка и общие нарушения – с пневмонией.

Лучевая диагностика экзогенного аллергического альвеолита

На рентгенограмме грудной клетки при ЭАА типичные специфические признаки отсутствуют и зависят от стадии течения заболевания. Острое и подострое течение экзогенного аллергического альвеолита может проявляться усилением лёгочного рисунка без четких границ, также характерны локальные тени по типу инфильтрации. При КТ они проявляются в виде симптома «матового стекла» и узелковых уплотнений. При остром течении ЭАА примерно у 10% пациентов изменения в лёгких могут не наблюдаться. Распространённые двусторонние мелкоочаговые затенения отражают гранулематозную стадию болезни и чаще встречаются при подостром течении ЭАА. Сетчатая деформация легочного рисунка при суммации теней может имитировать картину милиарных очагов. Прекращение воздействия антигена может приводить к обратной динамике рентгенологических изменений в течение нескольких недель.



КТВР показана в тех случаях, когда изменения на РГ ОГК незначительны, а данные физикального исследования свидетельствуют о поражении легких. КТВР выявляет множественные мелкие очаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка, зоны уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла».

Рис.2. Обзорная РГ ОГК при ЭАА, хроническое течение. Диффузная инфильтрация и обогащение легочного рисунка, преимущественно в базальных отделах.

Для хронического течения ЭАА характерны паренхиматозно-интерстициальные изменения (95,0% и 70,5%) в виде тонких линейных и ячеистых структур, которые при КТ соответствуют выраженному фиброзу и картине «сотового легкого».

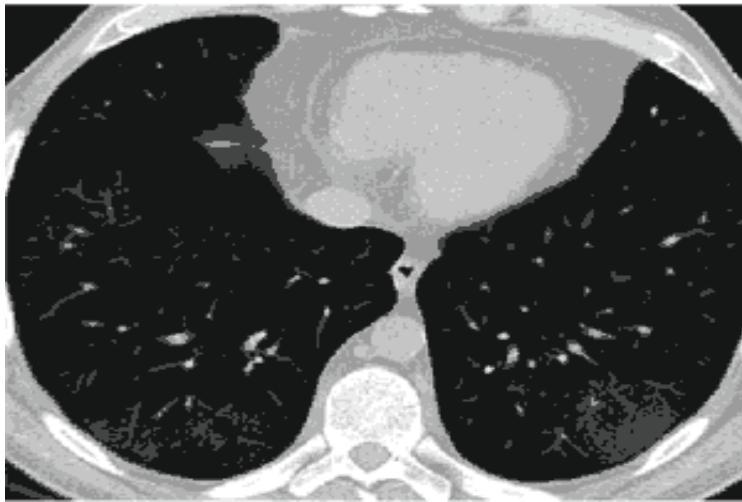


Рис.3. ЭАА (КТВР): множественные участки снижения прозрачности по типу матового стекла.

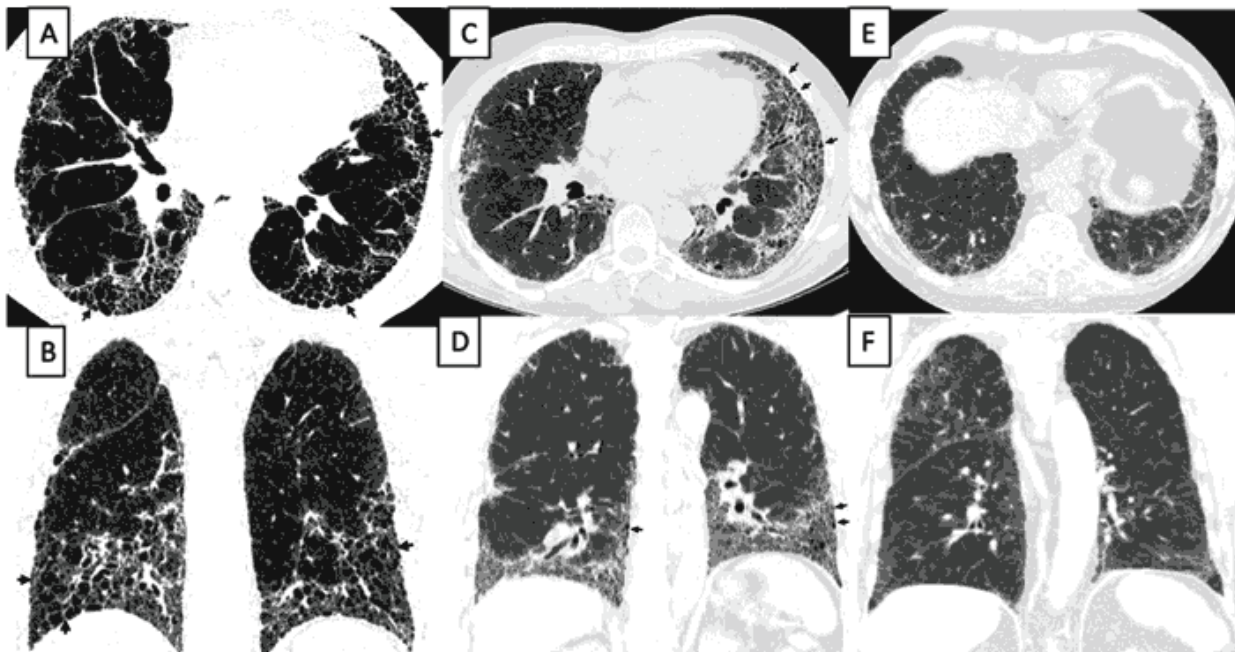


Рис. 4. Данные КТВР при ЭАА, демонстрирующие ОИП-паттерн и паттерн возможной ОИП: А и В – ОИП-паттерн с обширной сотовостью изображения демонстрирует преобладание базальной и периферической локализации ретикулярных изменений с множественными слоями сотовости; С и D –ОИП-паттерн с менее выраженной сотовостью изображения демонстрирует преобладание базальной и периферической локализации ретикулярных изменений с субплевральной сотовостью; Е и F – паттерн возможной ОИП: изображения демонстрируют преобладание базальной и периферической локализации ретикулярных изменений с умеренно выраженными изменениями по типу матового стекла, но без сотовости.

При «амиодароновом легком» КТ позволяет визуализировать выраженную плотность и уменьшение объема чаще верхней доли правого легкого, а также контрлатеральное снижение прозрачности. Иногда могут встречаться одиночные или множественные субплевральные участки поражения легочной ткани и соответствующее им утолщение плевры. Реже встречаются двусторонние апикальные образования по типу формирования неоднородных узлов. Вероятность диагноза значительно возрастает при наличии документированной нормальной рентгенографии легких до назначения препарата и развитии легочного фиброза на фоне терапии амиодароном или после ее прекращения. Безусловно, что при этом должны исключаться и другие потенциальные причины легочных изменений.

Магнитно-резонансная томография применяется при ЭАА для дифференциальной диагностики с сосудистыми поражениями легких.

Функциональная диагностика при ЭАА

Скорость развития дыхательных нарушений зависит от формы заболевания. В высокоспециализированных учреждениях можно исследовать диффузионную способность легких, которая является весьма чувствительным индикатором при ЭАА.

При ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение O_2 в артериальной крови, однако уже отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки. При хроническом течении в момент обострения заболевания исследование газового состава крови выявляет гипоксемию и гипокапнию. В период ремиссии изменений может не быть.

Наряду с этим у пациентов с острым и подострым течением ЭАА нередко выявляются обструктивные нарушения в виде гиперинфляции легких и снижения проходимости мелких бронхов. У больных с острым течением ЭАА возможно полное излечение и нормализация функциональных параметров.

При хронической форме заболевания преобладают расстройства вентиляции по рестриктивному типу, наиболее характерным изменением является снижение статических объемов легких: снижением жизненной емкости легких, общей емкости легких, растяжимости легких и повышением удельной бронхиальной проводимости (по данным

бодиплетизмографии). Иногда при хронических изменениях описывают повышение комплаенса и снижение эластической отдачи, что характерно для обструкции дыхательных путей при эмфиземе. Важными критериями прогрессирования хронической формы болезни становятся изменения, свидетельствующие об обструкции дыхательных путей.

Одним из наиболее постоянных и диагностически ценных признаков является уменьшение диффузионной способности легких, возникающее как вследствие изменения диффузионных свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, так и в результате нарушения равномерности вентиляционно-перфузионных отношений.

Лабораторная диагностика

При лабораторном исследовании при остром воздействии антигена в клиническом анализе крови выявляются нейтрофилия и лимфоцитопения. Эозинофилия выявляется редко и часто является незначительной. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения СОЭ, однако в 31% случаев этот показатель достигает 20-40 мм/ч, в 8% - превышает 40 мм/ч. При биохимическом исследовании выявляется повышенный уровень С-реактивного протеина, ревматоидного фактора в сыворотке крови.

Часто выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда также увеличено содержание общего IgA в сыворотке крови. Особое значение при экзогенном аллергическом альвеолите имеет обнаружение специфических преципитирующих антител к «виновному» антигену (методами двойной диффузии, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментными методами).

Бронхоскопия и исследование ЖБАЛ

При бронхоскопии у половины пациентов обнаруживается диффузный катаральный эндобронхит, у остальных слизистая оболочка бронхов интактна.

Диагностический бронхоальвеолярный лаваж обеспечивает получение бронхоальвеолярного смыва, или жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных при заболеваниях легких.

Жидкость БАЛ содержит клеточные элементы, белковые и другие компоненты. Для цитологического исследования ее получают после

введения 50 мл подогретого до 37°C стерильного изотонического раствора натрия хлорида. В стерильную ареактогенную посуду отсасывается не менее 10 мл материала, который немедленно подвергается исследованию. Выделенные из жидкости БАЛ клетки отмывают в растворе Хенкса общепринятым методом. После подсчета количества клеток пробирочным методом в камере Горяева готовят мазки, которые окрашивают по Романовскому - Гимзе. На 300 клетках мазка определяют процентное соотношение отдельных клеточных элементов (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и т.д.). При экзогенном аллергическом альвеолите можно выявить увеличенное в 5 раз содержание Т-лимфоцитов (преимущественно CD8+).

Цитологический состав жидкости БАЛ при «амиодароновом легком» широко варьирует от нормальных показателей до высокого содержания нейтрофилов и/ или лимфоцитов. Однако обнаружение в цитогамме ЖБАЛ пенистых макрофагов с высокой степенью вероятности указывает на диагноз «амиодаронового легкого».

Морфологическое исследование

Биопсия легкого показана, если для постановки диагноза недостаточно других критериев. Обычно сначала ее производят трансбронхиально, но в некоторых случаях возникает необходимость в открытой биопсии, поскольку она обеспечивает получение более адекватных данных. Несмотря на то, что гистологические изменения довольно типичны, они не патогномичны. Если биоптат получают в активной фазе болезни, в нем определяют интерстициальный альвеолярный инфильтрат, состоящий из плазматических клеток, лимфоцитов, иногда эозинофилов и нейтрофилов, и гранулемы. Как правило, выявляют интерстициальный фиброз, но на ранних стадиях болезни он слабо выражен.

Частым признаком экзогенного аллергического альвеолита являются неказифицирующиеся гранулемы, которые могут быть обнаружены в 67-70% случаев. Эти гранулемы отличаются от таковых при саркоидозе: они меньше по размеру, менее четко очерчены, содержат большее количество лимфоцитов и сопровождаются распространенными утолщениями альвеолярных стенок, диффузными лимфоцитарными инфильтратами.

Элементы органического материала обычно отсутствуют, иногда могут выявляться небольшие фрагменты инородных частиц.

Возможно наличие гигантских клеток и телец Шаумана, но оно неспецифично для ЭАА. Гранулемы обычно разрешаются в течение 6 месяцев при отсутствии повторного контакта с антигеном. Характерным признаком заболевания является альвеолит, основные воспалительные элементы которого - лимфоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Пенистые альвеолярные макрофаги преобладают в люминальных отделах, то есть внутри альвеол, в то время как лимфоциты - в интерстиции. На ранних стадиях ЭАА может быть обнаружен интраальвеолярный фибринозный и белковый выпот.

Возможно также развитие картины облитерирующего бронхиолита, перибронхиальных воспалительных инфильтратов, лимфатических фолликулов. Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при ЭАА, при этом все элементы находят не всегда. Васкулит при ЭАА встречается крайне редко (обычно при неблагоприятном исходе заболевания).

При повышении давления в легочной артерии отмечается гипертрофия меди артерий и артериол. При хроническом течении ЭАА обнаруживают фибротические изменения, выраженные в различной степени. Иногда фиброз ассоциирован с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, плохо очерченными гранулемами, в этом случае диагноз ЭАА также можно предположить по данным морфологического исследования. Однако гистологические изменения при хронической форме заболевания часто не отличаются от таковых при других хронических интерстициальных заболеваниях легких.

Так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением универсальных реакций на повреждающий фактор при этих заболеваниях. При далеко зашедших стадиях отмечаются изменения архитектоники легочной паренхимы по типу «сотового легкого».

Диагноз ЭАА устанавливается на основании:

1. ***Анамнеза:*** указания на наличие профессионального или домашнего АГ, его определенной экспозиции, установление связи между действием АГ и клинической симптоматикой.
2. ***Объективных данных:*** аускультативных данных, признаков дыхательной недостаточности при хроническом течении.

3. **Кожного тестирования** с некоторыми АГ: прик-тест – при эпидермальной аллергии; внутрикожная проба – при грибковой аллергии; патч-тест – при аллергии к некоторым химическим веществам (моющие средства и пр.).

4. **Исследования функции внешнего дыхания:** для всех форм экзогенного аллергического альвеолита характерны рестриктивный тип дыхательных нарушений со снижением легочных объемов, диффузионной способности и податливости легких, а также гипоксемия после физической нагрузки, а затем и в покое. Скорость развития дыхательных нарушений зависит от формы заболевания. В высокоспециализированных учреждениях можно исследовать диффузионную способность легких (ДСЛ), которая является весьма чувствительным индикатором при ЭАА. В ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение O₂ в артериальной крови, однако уже отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки. При хроническом ЭАА наиболее характерным изменением является снижение статических объемов легких, легочного COMPLAINT, ДСЛ легких. Иногда при хронических изменениях описывают повышение COMPLAINT и снижение эластической отдачи, что характерно для обструкции дыхательных путей при эмфиземе. Примерно у 10-25% пациентов обнаруживают признаки гиперреактивности дыхательных путей

5. **Рентгенографии грудной клетки:** при острых и подострых формах ЭАА наиболее частыми находками являются снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», распространенные узелково-сетчатые затемнения (до 3 мм во всех участках легких). Рентгенологические изменения при остром течении ЭАА обычно разрешаются в течение 4-6 нед при отсутствии повторного контакта с причинным антигеном. Для подострой и хронической форм характерны множественные мелкоочаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка. Возможно формирование сотового легкого. При компьютерной томографии можно выявить диффузное повышение плотности ткани легких, утолщение стенки сегментарных бронхов, множественные мелкоочаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка.

6. **Лабораторного исследования:** при остром ЭАА в крови выявляется умеренный лейкоцитоз, в среднем до $12-15 \times 10^9$ /л. Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и часто является незначительной. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения СОЭ, однако в 31% случаев этот показатель достигает 20-40 мм/ч, в 8% – превышает 40 мм/ч. Часто выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда также увеличено содержание общего IgA.

У некоторых больных обнаруживают умеренное повышение активности ревматоидного фактора. Особое значение при ЭАА имеет обнаружение специфических преципитирующих антител (ПАТ) к «виновному» антигену (методами двойной диффузии по Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментными методами). ПАТ выявляют у большинства пациентов, особенно при остром течении заболевания. Возможны и ложноположительные результаты. Так, у фермеров, не имеющих симптомов ЭАА, антитела обнаруживают в 9-22% случаев, а среди любителей птиц – в 51%. У пациентов с ЭАА уровень ПАТ не коррелирует с активностью заболевания. Таким образом, присутствие ПАТ не всегда подтверждает диагноз ЭАА, а их отсутствие не исключает заболевания. Однако обнаружение ПАТ может помочь в диагностике ЭАА, когда имеется подозрение на наличие ЭАА, основанное на клинических данных, а природа «виновного» агента не ясна.

7. Исследования лаважной жидкости. Можно выявить увеличенное в 5 раз содержание Т-лимфоцитов (преимущественно CD8 Т-лимфоцитов) на фоне увеличения общего числа клеток. Соотношение CD4 Т-лимфоцитов к CD8 Т-лимфоцитам превышает 1:2. Кроме того, у больных ЭАА в лаважной жидкости выявляются повышенные уровни IgA, IgG, IgM, а также гистамина и триптазы. Значительное увеличение активности супероксиддисмутазы, каталазы и высокий уровень малонового диальдегида свидетельствуют об интенсивности процессов свободнорадикального окисления в бронхоальвеолярном пространстве у больных с ЭАА.

8. Биопсии легкого (вначале трансбронхиальная или видеоторакоскопическая, а при неинформативности – открытая). При ЭАА биопсия легкого позволяет выявить три основных признака: лимфоцитарный бронхиолит, интерстициальную инфильтрацию из плазматических клеток и лимфоцитов (в поздней стадии – интерстициальный фиброз) и единичные, беспорядочно расположенные гранулемы без некроза. Эти изменения наиболее четко выражены при подостром и хроническом течении ЭАА. Если биопсия проведена при острой форме заболевания, типична интерстициальная и альвеолярная инфильтрация из плазматических клеток, лимфоцитов, а также эозинофилов и нейтрофилов, иногда в сочетании с гранулемами.

Диагностические критерии ЭАА

Основные критерии:

- Начало или ухудшение заболевания через несколько часов после контакта с аллергеном при характерных для ЭАА клинических проявлениях.

- Подтверждение контакта с аллергеном: анамнез, санитарно-гигиеническое исследование воздуха рабочей зоны, выявление сывороточных преципитирующих антител или антител в ЖБАЛ.
- Характерные изменения на рентгенограммах и КТВР органов грудной клетки.
- Лимфоцитоз ЖБАЛ.
- Характерные морфологические изменения.
- Появление клинических и функциональных признаков и лабораторных изменений после контакта с предполагаемым фактором.

Вспомогательные критерии:

- Крепитация при аускультации лёгких.
- Снижение диффузионной способности лёгких.
- Артериальная гипоксемия в покое или при нагрузке.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭАА

ЭАА и пневмония

Диагноз «пневмония» – наиболее частая диагностическая ошибка при ЭАА. Можно выделить следующие признаки, отличающие бактериальную пневмонию от ЭАА:

- связь начала пневмонии с простудным фактором (как правило); начало ЭАА обусловлено вдыханием пыли или аэрозолей, обладающих антигенными свойствами;
- особенности клинических проявлений пневмонии: кашель, боль в груди, признаки интоксикации; у пациентов с ЭАА в клинической картине доминирует инспираторная одышка;
- при пневмонии аускультативные изменения имеют преимущественно локальный характер; у больных с острой формой ЭАА крепитирующие хрипы выслушиваются, как правило, над всей поверхностью легких;
- отсутствие у пациентов с пневмонией прогрессирующих рестриктивных нарушений легочной вентиляции, существенного снижения диффузионной способности легких, что характерно для ЭАА;
- как правило, четкие границы пневмонической инфильтрации; у больных с ЭАА рентгенологические изменения (интерстициальные, инфильтративные, очаговые) не имеют четких границ;
- противомикробная терапия эффективна при пневмонии и неэффективна при ЭАА;

- быстрая положительная динамика клинических проявлений и рентгенологических изменений у пациентов с ЭАА на фоне ГКС-терапии.

ЭАА и туберкулез легких

У отдельных больных ЭАА нужно дифференцировать острую фазу с милиарным туберкулезом в связи с некоторым сходством рентгенологических изменений. В этих случаях помогают тщательно собранный анамнез (контакт с туберкулезными больными), результаты туберкулиновых проб, поиски туберкулезного возбудителя, а также других проявлений туберкулеза и тщательный анализ рентгенологических данных. Милиарные высыпания при туберкулезе располагаются, как правило, равномерно по всем легочным полям, их намного больше и они отчетливее, чем при ЭАА. При обратном развитии милиарного туберкулеза очаги могут полностью рассосаться или же кальцинироваться. Количество кальцинированных очагов меньше, чем в период высыпания, так как очаговые изменения частично рассасываются.

Клинические проявления диссеминированного туберкулеза многообразны. Функциональные расстройства напоминают картину острого инфекционного заболевания, которое может протекать под маской гриппа, очаговой пневмонии. Поводом для обращения больных к врачу часто служит кровохарканье. Больные обращаются к врачу также в связи с туберкулезным поражением других органов, например, гортани, когда появляются охриплость голоса, боль в горле при глотании.

При ограниченной протяженности диссеминаций течение подострого диссеминированного туберкулёза может быть при отсутствии симптомов. Вышеуказанный процесс выявляется при профилактических флюорографических обследованиях. Больные жалуются на небольшой кашель с выделением мокроты, повышение температуры.

Физикально в лёгких обнаруживается небольшое укорочение перкуторного звука, аускультативно выслушивается небольшое количество мелкопузырчатых влажных хрипов в межлопаточном пространстве, шум трения плевры. При формировании каверны, как правило, над полостью выслушиваются мелко- и среднепузырчатые хрипы. В мокроте находят микобактерии туберкулеза.

ЭАА и бронхиолит

Определенные трудности возникают при дифференциальной диагностике ЭАА и бронхиолита, при котором имеются одышка и диффузные изменения в легких. Диагностика должна базироваться на различиях в характере одышки (при бронхиолите – преимущественно экспираторная, при альвеолите – смешанная), физикальной и рентгенологической картине заболеваний.

Дифференцировать хроническую стадию ЭАА от бронхиолита очень трудно, особенно если не удастся установить связь заболевания с аллергенами, а острые эпизоды были зафиксированы под другими диагнозами. В этих случаях большим подспорьем становится всестороннее изучение функции дыхания. Выявление рестриктивных нарушений вентиляции, снижение диффузионной способности легких и хронической гипоксемии ограничивает круг заболеваний и выдвигает ЭАА на первый план.

Из специальных методов диагностики наиболее важный – выявление специфических преципитирующих антител в сыворотке крови больного. Для этих целей применяется метод двойной диффузии в агаре по Оухтерлони или его сочетание со встречным иммунным электрофорезом. Диагностическое значение этого метода ограничено тем, что специфические антитела могут быть выявлены не у всех больных, они довольно быстро исчезают после прекращения контакта и могут быть обнаружены у здоровых лиц, контактирующих с антигеном, а методические погрешности могут приводить к ложноположительным результатам. Ненадежными оказались метод специфической стимуляции Т-лимфоцитов и кожные пробы из-за часто возникающих неспецифических реакций.

ЭАА и идиопатический фиброзирующий альвеолит

Основным признаком, отличающим эти две формы фиброзирующих альвеолитов, является известный причинный фактор, вызвавший заболевание при ЭАА, и неизвестный – при ИФА. Инспираторная одышка имеет место при обоих заболеваниях, однако, при ИФА это обязательный ранний и доминирующий признак, практически определяющий всю клиническую картину. У одной трети больных с ЭАА имеет место бронхоспазм. Наличие этого признака практически исключает ИФА. Увеличение содержания лимфоцитов в БАЛ свыше 40% – достаточно

надежный критерий диагноза ЭАА. В некоторых случаях для того, чтобы дифференцировать хроническую форму ЭАА от идиопатического фиброзирующего альвеолита, требуется биопсия легкого, однако наличие признаков «сотового лёгкого» при рентгенологическом исследовании, является противопоказанием для биопсии лёгкого.

Таблица 3.

Дифференциально-диагностические признаки ЭАА и ИФА, частота их выявления в %

| Признаки | ЭАА | ИФА |
|---|-----------------|-----------------|
| 1 | 2 | 3 |
| Этиологический фактор | Известен | Неизвестен |
| Инспираторная одышка | 60-95 | 100 |
| Затрудненный вдох | 25-50 | 80 |
| Сухой (малопродуктивный) кашель | 85 | 65-90 |
| 1 | 2 | 3 |
| Бронхоспастический синдром | 33 | 0 |
| Похудание | 22 | 45 |
| Артралгии | 9 | 22 |
| Цианоз | 17 | 65 |
| «Пальцы Гипократа» | 9 | 46 |
| Ослабленное дыхание | 30-50 | 95-100 |
| Крепитирующие хрипы | 35 | 75-87 |
| Сухие хрипы | 20-25 | 0 |
| Течение болезни | Волнообразное | Прогрессирующее |
| ФВД: рестриктивный синдром обструктивный синдром | 60-95 25-35 | 100 4 |
| Гипоксемия | 60-80 | 70-100 |
| Легочная гипертензия | 10-20 | 40-60 |
| Фибробронхоскопия: катаральный эндоbronхит | 41 | 25 |
| Цитология ЖБАЛ: лимфоцитоз нейтрофилез | 70-100 15-30 | 10-30 70-100 |

ЭАА и коллагеноз

Изменения в легких в острую и подострую фазу ЭАА сходны с изменениями при других болезнях, сопровождающихся системными проявлениями и рецидивирующими легочными инфильтратами. К таким заболеваниям относятся коллагенозы (системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит и др.). Тщательный анализ анамнеза, эффективность проводимой терапии, отсутствие системных нарушений позволяют исключить коллагеноз.

ЭАА и лекарственная аллергия, аллергический бронхолегочный аспергиллез и другие эозинофильные пневмонии

Эозинофильная пневмония часто связана с астмой и характеризуется периферической эозинофилией: ни то, ни другое не выявляется при ЭАА. Острую и подострую формы заболевания дифференцируют от аллергического бронхолегочного аспергиллеза и других видов легочной эозинофилии, поскольку для этих заболеваний также характерны выраженные общие симптомы. При аллергическом бронхолегочном аспергилле также находят преципитирующие антитела к аспергиллам, но для этого заболевания характерно наличие «летучих» эозинофильных инфильтратов в легких, бронхоэктазов и гиперэозинофилии крови. В отличие от ЭАА аллергический бронхолегочный аспергиллез всегда сочетается с аллергической бронхиальной астмой, для него характерен обструктивный тип дыхательных нарушений.

Важно отметить, что около 10% больных ЭАА одновременно страдают другими аллергическими заболеваниями, в том числе БА. При вдыхании органической пыли у таких больных сначала развивается аллергическая реакция немедленного типа, проявляющаяся приступом БА, а через 4-6 ч – иммунокомплексная аллергическая реакция, для которой характерны симптомы, описанные выше и соответствующие ЭАА, поэтому у части больных с плохо контролируемой БА следует исключить наличие аллергического альвеолита.

ЭАА и экзогенный токсический альвеолит

Определенную трудность представляет дифференциальная диагностика острой формы заболевания с токсическим синдромом, вызванным органической пылью и пневмомикотоксикозом. Токсический синдром, вызванный органической пылью встречается гораздо чаще, чем ЭАА. Он развивается после вдыхания чрезвычайно большого количества органической пыли и проявляется миалгией, лихорадкой, ознобом, кашлем и затемнениями легочных полей, которые появляются спустя несколько часов после контакта. Возбудителями считают плесневые грибы рода *Aspergillus*, однако преципитирующие антитела к ним у больных не выявляются. Симптомы поражения легких наблюдаются не всегда.

При токсическом альвеолите в 90,0% случаев как на обзорной рентгенограмме, так и при КТ на фоне интерстициальных изменений определяются пневмонические фокусы.

Изменения на рентгенограммах появляются только после частых повторных контактов с органической пылью, при этом выраженность этих изменений зависит от тяжести заболевания. На начальной стадии наблюдается обширное затемнение легочных полей, в дальнейшем — множественные мелкие очаговые тени или сетчато-узелковое поражение. Если эти изменения наблюдаются не более 1 года, то при устранении контакта с органической пылью они полностью исчезают. При острой и подострой формах может отмечаться снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», нечеткие пятна, диффузные или отдельные узелковые инфильтраты; при хронической форме появляется сеть диффузных узелковых инфильтратов, а также такие нарушения, как плевральный выпот, уплотнение или прикорневая аденопатия; при далеко зашедших стадиях - картина «сотового легкого».

Хроническая форма ЭАА и саркоидоз

Для саркоидоза характерно преобладание лимфоцитов CD4, а кроме того — увеличение прикорневых и паратрахеальных лимфоузлов, поражение других внутренних органов. Верификацию саркоидоза осуществляют на основании гистологического исследования биоптатов пораженных органов.

Достаточно информативным методом (80%) является трансбронхиальная внутрилегочная биопсия, позволяющая получить для гистологического исследования фрагмент легочной ткани. Более информативны (до 95%), но и более травматичны медиастиноскопия и медиастинотомия. В настоящее время наиболее часто для верификации диагноза используется видеоторакоскопическая биопсия легких или медиастинальных лимфоузлов.

Известен и другой специфический метод подтверждения диагноза саркоидоза - проба Квейма, предложенная в 1941 г. Гомогенат ткани пораженного лимфоузла или селезенки больного саркоидозом (антиген Квейма) вводят обследуемому внутрикожно. В месте введения через месяц формируются саркоидные гранулемы, которые обнаруживают при гистологическом исследовании иссеченного участка кожи. Информативность метода составляет 60-70%. В настоящее время проба Квейма используется редко в связи со сложностью, длительностью и опасностью переноса инфекции.

Таблица 4.

Дифференциальный диагноз при ЭАА

| Признаки | Экзогенный аллергический альвеолит | Диссеминированный туберкулез | Карциноматоз лёгких | Саркоидоз с легочными проявлениями |
|----------------------------------|--|--|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Анамнез | Контакт с органической пылью | Возможный контакт с больными-бактериовыделителями, туберкулез в прошлом | Контакт не установлен | Контакт не установлен |
| Начало заболевания | Острое или подострое | Острое | Подострое, может быть и острое | Подострое, редко острое |
| Интоксикация | Умеренно выраженная, фебрильная или субфебрильная температура | Резко выраженная, высокая температура, интермиттирующая | Умеренно выраженная, субфебрильная, реже высокая температура тела | Умеренно выраженная, субфебрильная температура тела |
| Бронхо-лёгочные проявления | Срой кашель, резко выраженная одышка | Кашель со скудно отделяемой мокротой, одышка в покое | Сухой кашель, резко выраженная одышка в покое | Сухой кашель умеренно выраженная одышка при физ. нагрузке |
| Данные физикального обследования | Перкуторный звук с тимпаническим оттенком, жесткое бронхиальное дыхание, мелко- и среднепузырчатые хрипы, редко свистящее и шумное дыхание | Перкуторный звук с тимпаническим оттенком, дыхание бронхиальное, ослабленное, паравертебрально - мелкопузырчатые влажные хрипы | Укорочение перкуторного звука в средне-нижних отделах, жесткое дыхание, могут выслушиваться сухие и мелкопузырчатые хрипы | Перкуторные изменения не определяются, дыхание жесткое, могут выслушиваться сухие хрипы |
| Рентгенологическая картина | Усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, суммация этих теней создает картину милиарных очагов | Тени полиморфные. Могут быть интерстициальные изменения и увеличение лимфатических узлов | РГ- картина однотипна - в виде милиарной диссеминации с преимущественным поражением нижних и средних зон легких. В ряде случаев диссеминация может быть равномерной во всех полях, что делает ее сходной с милиарным туберкулезом | Увеличение прикорневых лимфатических узлов, реже- парабронхиальных, трахеобронхиальных. Появление крупно-пятнистого рисунка в прикорневых и мелкопятнистого в средних зонах, а также мелких очаговых теней |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|--|---|---|---|
| Морфологические признаки | Эпителиоидно-клеточные гранулемы | Туберкулезные бугорки, состоящие из клеток: эпителиоидных, лимфоидных, Пирогова-Лангханса, с казеозом | Основным патоморфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидная гранулема, которая состоит из эпителиоидных клеток, единичных гигантских клеток Пирогова-Лангханса, с узким ободком лимфоцитов вокруг бугорка, без очагов творожистого некроза в центре | Метастатические узлы имеют морфологическую структуру, соответствующую первичной опухоли. Метастазы хорионкарциномы имеют низкую плотность, метастазы остеогенной саркомы и аденокарциномы легкого способны образовывать костную ткань, а метастазы рака щитовидной железы и молочной железы - петрификаты |
| Картина крови | Умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нередко лимфоцитоз и эозинофилия, умеренно ускоренная СОЭ | Умеренный лейкоцитоз, лимфопения, иногда моноцитоз, резко ускоренная СОЭ до 40-60 мм/ч | Выраженный лейкоцитоз, лимфопения, резко ускоренная СОЭ | Умеренный лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, СОЭ может быть нормальной или нерезко ускоренная |
| Микроскопия мазка мокроты по Цилю-Нельсену | Отрицательная | Редко выявляются кислотоупорные бактерии | Отрицательная | Отрицательная |

Лечение экзогенного аллергического альвеолита

Лечение ЭАА заключается, прежде всего, в прекращении контакта больного с аллергеном. Для этого необходимо принять меры, направленные на элиминацию антигена из организма, от этого зависит эффективность последующей терапии. При остром течении ЭАА медикаментозного лечения можно не проводить, возможна спонтанная регрессия клинических и рентгенологических симптомов при условии полной элиминации причинного антигена в течение 1-2 недель.

В случае развития заболевания на фоне длительной и массивной экспозиции антигена всем больным после установления диагноза ЭАА показана кортикостероидная терапия. Вопрос о начальной дозе ГКС и длительности лечения должен решаться индивидуально, с учетом клиники, течения процесса, массы тела, наличия сопутствующих заболеваний. Преднизолон назначают в начальной суточной дозе 1 мг/1 кг массы тела. При острой фазе заболевания пациенты принимают СГКС в течение 1-2 месяцев, при хронической – в течение 3-6 месяцев.

Показанием для снижения дозы кортикостероидов является стойкая регрессия клинических (уменьшение одышки, кашля, количества хрипов в легких), рентгенологических симптомов, положительная динамика функции внешнего дыхания. Снижение дозы преднизолона проводится со скоростью 5 мг в неделю.

При хроническом течении заболевания поддерживающую дозу преднизолона (5-10 мг/сут.) назначают на более длительный срок (6 – 8 мес).

При остром и рецидивирующим подостром течении ЭАА пациентам показана небулайзерная терапия ИГКС (будесонид до 2000 мкг/сут.), что позволяет уменьшить дозу СГКС и избежать их многочисленных побочных эффектов.

При ЭАА (как взрослых, так и детей) показана эфферентная терапия, эффективен плазмаферез и лимфоцитаферез, имеющие этиопатогенетическое значение, поскольку выведение из организма аллергенов ликвидирует источник заболевания и способствует излечению, если развившиеся изменения еще обратимы.

Показаниями для проведения плазмафереза у больных с хронической формой ЭАА являются: высокая степень активности патологического процесса; неуклонно прогрессирующее течение, резистентное к проводимой терапии; наличие сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ожирение и др.), ограничивающих применение глюкокортикоидов; возникновение побочных эффектов и осложнений медикаментозного лечения при хроническом течении болезни (язва желудка, остеопороз и др.) и выраженные нарушения иммунного статуса (высокие уровни ЦИК, иммуноглобулинов, дисбаланс показателей клеточного иммунитета). При наличии бронхообструктивного синдрома (встречается в 30% случаев ЭАА) возникает необходимость назначения

бронхоспазмолитиков (сальбутамол, формотерол, салметерол), дозированных ИГКС (беклометазон дипропионат, флутиказон) или комбинированных препаратов (серетид, симбикорт, биастен) в общепринятых дозировках.

При ЭАА абсолютно противопоказано назначение антибактериальных препаратов, что случается довольно часто при ошибочной диагностике пневмонии.

При выраженной дыхательной недостаточности обязательным компонентом лечения является оксигенотерапия.

При резистентности заболевания к глюкокортикостероидам иногда назначают Д-пеницилламин и колхицин, однако эффективность такой терапии не доказана.

Диспансеризация больных с ЭАА

Острая форма болезни обычно является показанием для госпитализации, но при легком течении острой формы возможно амбулаторное лечение. Контрольное обследование в обоих случаях (клинический анализ крови, анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях и спирография) должно быть проведено через 1-4 мес после выздоровления. Это дает возможность своевременно определить рецидив болезни или переход ее в подострую (хроническую) форму.

При хронической форме ЭАА после установления диагноза больной может быть выписан из стационара с конкретными рекомендациями. Контрольное обследование пациента должно быть проведено через 3—4 мес в амбулаторных условиях и включает упомянутые выше методы исследования. Дальнейшая лечебная тактика зависит от результатов обследования.

Объем лечебных мероприятий в процессе диспансерного наблюдения больных ЭАА зависит от особенностей течения болезни. Наличие одышки, рестриктивного синдрома, соответствующих рентгенологических изменений рассматривается как показание для назначения поддерживающей дозы ГКС (преднизолон 2,5-10 мг/сут.).

Диспансерное наблюдение больных с ЭАА при наличии прогрессирующего пневмофиброза проводится по тому же протоколу, что и у больных с ИФА.

Осложнения экзогенного аллергического альвеолита

Наиболее существенным осложнением ЭАА является прогрессирующая дыхательная недостаточность (преимущественно инспираторного типа), определяющая прогноз для жизни больных.

Для больных с хроническим течением заболевания также характерно нарушения гемодинамики малого круга кровообращения с развитием легочной гипертензии и формированием хронического легочного сердца.

Кровохарканья, плевриты, пневмотораксы для ЭАА нехарактерны, но могут наблюдаться при присоединении инфекции и в стадии развития «сотового лёгкого».

Прогноз заболевания

Прогноз ЭАА зависит от формы заболевания и своевременности диагностики. По данным разных авторов, смертность от «лёгкого фермера» колеблется от 0 до 20%. При остром и подостром течении экзогенного аллергического альвеолита изменения в легких обратимы, спустя несколько дней, недель или месяцев после прекращения контакта с антигеном симптомы заболевания полностью исчезают.

При хронической форме экзогенного аллергического альвеолита прогноз во многих случаях неблагоприятен или по крайней мере сомнителен. Заболевание может прогрессировать даже после прекращения контакта с антигеном, трудно поддаваться лечению, больные погибают от прогрессирующей дыхательной недостаточности. В случае развития «сотового лёгкого» при «лёгком фермера» чувствительность к ГКС снижается до 20%, а пятилетняя выживаемость составляет менее 10%. Длительность жизни больных с хронической формой ЭАА существенно не отличается от таковой при ИФА и составляет в среднем 7,1 года.

Профилактика

Профилактика экзогенного аллергического альвеолита основывается на:

- совершенствовании технологических процессов (герметизация, механизация технологий, вынос пультов управления за пределы рабочих помещений, увлажнение воздуха и др.);
- качественном проведении предварительных (при поступлении на работу) профилактических медицинских осмотров согласно приказу

МЗ и МП РФ РФ № 302н от 12.04.2011 г. «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»;

- периодическом аллергологическом обследовании работающих.

Дополнительными медицинскими противопоказаниями к приему на работу в контакте с производственными веществами токсико–аллергического действия служат тотальные дистрофические и аллергические заболевания верхних дыхательных путей, хронические заболевания бронхолегочной системы, аллергические заболевания при работе с аллергенными аэрозолями, врожденные аномалии (пороки развития) органов дыхания и сердца.

Правило при определении трудоспособности больных экзогенным аллергическим альвеолитом: наличие заболевания является абсолютным противопоказанием к продолжению работы в контакте с причинным веществом. Больной признается стойко частично утратившим трудоспособность, стойко нетрудоспособным в своей профессии, нуждающимся в постоянном рациональном трудоустройстве, в медицинской и социальной реабилитации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит // Русский медицинский журнал, – 2007. – № 6. – С. 20-32.
2. Артамонова В.Г. Баянов Э.И. Факторы риска и их роль в развитии заболеваний органов дыхания у работников современных птицефабрик // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 4. С. 6–12.
3. Антипова А.В. Диагностика экзогенных альвеолитов различной природы (клинико-инструментальное исследование) автореферат кандидата медицинских наук.
4. Гаврисюк В.К. Фиброзирующие альвеолиты: диагностика и принципы лечения // Здоровье Украины. - 2011. - №3. – С5-12.
5. Диссеминированные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
6. Косарев В.В., Бабанов С.А. Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики // Русский медицинский журнал, 2013. - № 7, 388.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Лёгкое фермера, или Экзогенный аллергический альвеолит // Медицинский вестник. Вып. 568, 2011. - http://medvestnik.ru/articles/legkoe_fermera_ili_ekzogennyu_allergicheskiy_alveolit/, дата обращения 11.06.2013.
8. Косарев В.В., Жестков А, С.Бабанов Экзогенный аллергический альвеолит // Медицинская газета. - 2011. - № 7.- С.9. - С. 2011
9. Макарьянц Н.Н., Шмелёв Е.И. Использование новых схем терапии больных с острым, подострым и хроническим вариантами экзогенного аллергического альвеолита // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012. - N № 11.- С.39-44.
10. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.:ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 960 с.
11. Пухлик Б.М. Экзогенный аллергический альвеолит //Здоровье Украины. – 2008. - № 5/2.
12. Экзогенный аллергический альвеолит /Медицинская газета № 6 (7135) 28 января 2011 г.
13. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. New Engl J Med. 2011. Vol. 365. P. 1079–1087.

14. Washko G.R., Hunninghake G.M., Fernandez I.E. et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364. P. 897–906.
15. Borie R., Schneider S., Debray M.–P. et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjögren's syndrome // *Respir Med*. 2011. Vol.105. P. 130–136.
16. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364. P. 1595–1606.
17. Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M. et al. Pulmonary features of Birt–Hogg–Dube' syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma // *Respir Med*. 2011. Vol. 105. P. 768–774.
18. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184. P. 1390–1394.
19. Tcherakian C., Cottin V., Brillet P.Y. et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease // *Thorax*. 2011. Vol. 66. P. 226–231.
20. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 183. P. 1698–1702.
21. Gaxiola M., Buendía–Roldan I., Mejía M. et al. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: Clinical features and survival // *Respir Med*. 2011. Vol. 105. P. 608–614.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДСЛ – диффузионная способность лёгких
- ЖБАЛ – жидкость бронхо-альвеолярного лаважа
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИЛ – интерлейкин
- ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
- КТ – компьютерная томография
- КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
- ЛС – лекарственное средство
- ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
- ПАТ – преципитирующие антитела
- СГКС – системные глюкокортикостероиды
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| 1. Введение..... | 4 |
| 1.1 Классификация интерстициальных заболеваний лёгких..... | 4 |
| 2. Экзогенный аллергический альвеолит..... | 4 |
| 2.1 Определение ЭАА..... | 5 |
| 2.2 История ЭАА..... | 5 |
| 3. Этиология ЭАА..... | 6 |
| 3.1 Классификация этиологических факторов..... | 7 |
| 3.2 Перечень производств, представляющих опасность развития ЭАА..... | 8 |
| 4. Классификация..... | 8 |
| 4.1 Классификация по течению | 8 |
| 4.2 Классификация по этиологическому принципу | 9 |
| 4.3 Роль грибковой и бактериальной сенсибилизации в развитии ЭАА..... | 11 |
| 4.4 Роль химических соединений в развитии ЭАА..... | 12 |
| 4.5 Прочие факторы, влияющие на развитие ЭАА..... | 13 |
| 5. Патогенез..... | 13 |
| 6. Патологическая анатомия ЭАА..... | 18 |
| 7. Клиника..... | 19 |
| 7.1 Особенности течения «метотрексатового лёгкого»..... | 22 |
| 7.2 Особенности течения «амиодаронового» лёгкого..... | 22 |
| 8. Диагностика..... | 23 |
| 8.1 Лучевая диагностика ЭАА..... | 24 |
| 8.2 Функциональная диагностика ЭАА..... | 23 |
| 8.3 Лабораторная диагностика ЭАА..... | 27 |
| 8.4 Бронхоскопия и исследование ЖБАЛ..... | 27 |
| 8.5 Морфологические исследования..... | 28 |
| 8.6 Принципы постановки диагноза ЭАА..... | 29 |
| 8.7 Диагностические критерии..... | 31 |
| 9. Дифференциальная диагностика ЭАА..... | 32 |
| 9.1 Дифференциальный диагноз с пневмонией..... | 32 |
| 9.2 Дифференциальный диагноз с туберкулёзом лёгких..... | 33 |
| 9.3 Дифференциальный диагноз с бронхиолитами..... | 33 |
| 9.4 Дифференциальный диагноз ЭАА и ИФА..... | 34 |
| 9.5 Дифференциальный диагноз с коллагенозами..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 9.6 Дифференциальный диагноз с другими аллергическими заболеваниями лёгких..... | 35 |
| 9.7 Дифференциальный диагноз с токсическим альвеолитом..... | 36 |
| 9.8 Дифференциальный диагноз с саркоидозом..... | 37 |
| 10. Лечение экзогенного аллергического альвеолита..... | 39 |
| 11. Диспансеризация больных с ЭАА..... | 41 |
| 12. Осложнения ЭАА..... | 41 |
| 13. Прогноз при ЭАА..... | 42 |
| 14. Профилактика ЭАА..... | 42 |
| 15. Список литературы..... | 44 |
| 16. Список сокращений..... | 46 |

Экзогенный аллергический альвеолит, дифференциальная диагностика

Методическое пособие для врачей, слушателей кафедры пульмонологии ФПДО

Свёрстано и отпечатано редакционно-информационной службой ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. Подписано в печать 24.10.2013. Формат 60x84/16. Усл. печ. л 2. Уч.-изд. л 1,8. Тираж 100. Заказ 10

