

О.Е.Авдеева

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА

НИИ пульмонологии МЗ РФ

DIAGNOSTIC PROBLEMS OF EXTRINSIC ALLERGIC ALVEOLITIS

O.E.Avdееva

Summary

Extrinsic allergic alveolitis (EAA) can be a difficult diagnostic problem. The symptoms of EAA are nonspecific and frequently misdiagnosed as viral infections or recurrent bacterial pneumonias. The history of exposure to allergen may be not apparent at presentation and specific questioning is usually required. We present the clinical case of "bird fancier's lung" demonstrating these diagnostic problems. The significance of different diagnostic approaches and treatment programmes is also discussed in this article.

Резюме

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) является сложным для диагностики заболеванием. Симптомы ЭАА неспецифичны и часто ошибочно рассматриваются как проявления других заболеваний — острых вирусных инфекций, рецидивирующих пневмоний. Бывает достаточно сложно выявить контакт с причинным антигеном, требуется направленный сбор анамнеза. Представлен клинический пример ЭАА — "легкого любителей птиц", демонстрирующий сложные диагностические проблемы. В статье также обсуждаются принципы обследования и терапии больных ЭАА.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя большую группу разнообразных по этиологии и механизмам развития заболеваний, общими чертами которых является наличие воспаления и дезорганизации альвеол, межальвеолярных пространств, приводящих в конечном итоге к развитию легочного фиброза. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы ИЗЛ является экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) [3].

ЭАА (другое название заболевания — гиперчувствительный пневмонит) включает в себя группу близких между собой воспалительных заболеваний легких, развивающихся в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов, являющихся продуктами бактерий, грибов, животных белков, некоторых реактогенных химических соединений. Заболевание не является редким, частота его по некоторым данным достигает 42 на 100 тысяч населения в общей популяции. Однако диагностируется ЭАА довольно редко, особенно на амбулаторном этапе. Проблемы в диагностике возникают по разным причинам. Практические врачи плохо знакомы с данной нозологией. Сведения

о контакте с антигеном часто не выявляются даже при прицельном расспросе пациента. Симптомы ЭАА часто путают с острыми респираторными вирусными заболеваниями или с рецидивирующими бактериальными пневмониями [5]. При хроническом течении ЭАА нередко больной длительно наблюдается по поводу хронического бронхита, хронической пневмонии, хотя данные заболевания имеют довольно выраженные различия. Приводим клинический пример диагностики и лечения одной из наиболее часто встречающихся форм ЭАА — "легкого любителей птиц".

Больная Ш., 56 лет, поступила в 57 ГКБ в феврале 1996 г. При поступлении предъявляла следующие жалобы: одышка при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, субфебрильная температура, слабость и выраженная потливость. Считала себя больной с мая 1995 г., когда впервые появился сухой кашель. Лечилась амбулаторно по поводу острого бронхита. В июле 1995 г. больную вновь стал беспокоить сухой кашель в утренние часы, а затем в течение суток. В сентябре появилась одышка и субфебрильная температура. Больная обратилась к терапевту по месту жительства и была направлена в стационар с диагнозом: двусторонняя пневмония. В течение 2 месяцев стационарного лечения получала антибактериальную терапию. Однако самочувствие больной ухудшалось, прогрессировала одышка, беспокоил сухой кашель. На рентгенограммах был выявлен двусторонний диссеминированный

процесс, после чего больная была обследована на наличие туберкулеза, диагноз не подтвердился. При поступлении в нашу клинику состояние больной расценено как среднетяжелое. При осмотре обращало на себя внимание: диффузный теплый цианоз, цианоз губ, усиленный сосудистый рисунок на лице. Кожные покровы теплые, влажные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких жесткое дыхание, в нижних отделах звучная крепитация, "треск целлофана". ЧДД — 22 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 90 в минуту, АД — 130/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет.

Анамнез жизни: живет в Московской области в собственном доме, домашних животных нет. Профессиональные вредности отрицает. Ранее работала в детском саду, в настоящее время пенсионерка. В мае 1995 г. в дом были приобретены три африканских попугая, с которыми больная имела постоянный контакт (уборка, кормление). Аллергоанамнез без особенностей, вредные привычки отрицает.

Общий анализ крови: Hb 118 г/л, л. $9,6 \times 10^9$ /л, п/я 3%, с/я 76%, э. 3%, лимф. 14%, мон 4%, СОЭ 34 мм/час.

Биохимический анализ крови: СРБ +++, фибриноген 5 г/л, ЛДГ 470 ед. Иммунологический анализ крови: IgE 16,7 ед (норма до 130 ед), ЦИК — 172 ед (норма до 140 ед), IgG антитела к *Candida* 3,2 (отр), IgG антитела к *Aspergillus* 2 (отр), IgG антитела к антигенам сыворотки попугаев 1:32 (норма 1:8), IgG антитела к *Chlamydia* — отр.

Функция внешнего дыхания: RV — 75,5% от долж., ITGV — 74,8%, TLC — 67,9%, RV/TLC — 38%, Rtot — 0,29 кПа·с/л — 96,6%, SRIot — 0,826 кПа·с — 85%. Заключение: рестриктивный тип нарушения функции дыхания.

FVC 1,94 л — 65,3%, VCin 2,04 л — 66,6%, FEV₁ 1,72 л — 68,3%, индекс Тифно 78,5%, PEF 121%, FEV₂₅ 125%, FEV₅₀ 67%, FEF₇₅ 52%, TL CO SB(DC) 44%, TL COVa 37%.

Заключение: умеренно выраженное нарушение бронхиальной проходности на уровне мелких бронхов. Снижение диффузионной способности легких.

Рентгенограмма легких: легочные поля уменьшены в размере, прозрачность понижена, синдром "матового стекла", очагово-сетчатая диссеминация с преимущественным поражением средних и нижних отделов.

Больной была проведена фибробронхоскопия с взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и трансбронхиальной биопсией. Показатели цитогаммы БАЛ — цитоз 0,6:1 000 000, альвеолярные макрофаги 38%, нейтрофилы 7%, лимфоциты 33%, эозинофилы 15%, тучные клетки 7%.

При гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии обнаружено выраженное утолщение межальвеолярных перегородок, очаги фиброзной ткани, большое число нечетко отграниченных гранулем, состоящих преимущественно из лимфоцитов, гистиоцитов и эпителиоидных клеток, в просветах альвеол содержится большое количество макрофагов и гистиоцитов, что следует расценивать как сочетание хронической и подострой стадии экзогенного альвеолита.

На основании жалоб, анамнеза заболевания и результатов обследования больной поставлен клинический диагноз: Экзогенный аллергический альвеолит, гиперчувствительность к аллергенам птиц, подострое течение, дыхательная недостаточность II ст.

Лечение включало: преднизолон 70 мг/сут. в течение двух месяцев с последующим снижением дозы до 15 мг/сут; альфа-токоферол 0,2х2 раза/сут; вентер 1,0х4 раза/сут.

Таким образом, данная больная около года наблюдалась по поводу бронхита, пневмонии, туберкулеза. Лишь пристальный расспрос пациентки и проведенные диагностические исследования позволили правильно выставить диагноз и назначить адекватную терапию.

Наиболее хорошо изучены среди многочисленных форм ЭАА — "легкое фермера" и "легкое любителей птиц". "Легкое фермера" впервые было описано Campbell (1932 г.) у пяти пациентов-фермеров с острыми респираторными симптомами, следовавшими после длительной работы с влажным сеном [1].

"Легкое голубевода" было описано гораздо позже — в 1965 г. Reed у трех пациентов, разводящих голубей [4].

Наиболее часто встречающимися этиологическими антигенами являются [6]:

- термофильные актиномицеты ("легкое фермера", багассоз, "легкое лиц, пользующихся кондиционерами"),
- грибки родов *Aspergillus*, *Penicillium* ("легкое сыроваров, "легкое сварщиков солода", субероз),
- сывороточные протеины птиц ("легкое любителей попугаев", "легкое голубеводов"),
- реактогенные химические соединения (диизоцианат толуена, некоторые лекарства).

Патогенность перечисленных агентов зависит от размера ингалируемых частиц, дозы и продолжительности экспозиции. Возможно, определенное значение имеет генетическая предрасположенность к ЭАА, так как заболевание развивается лишь у 5—15% лиц, подвергавшихся влиянию виновного антигена.

В развитии ЭАА основную роль играют 3 и 4-й типы аллергических реакций (по Gell, Coombs), возможно, имеет определенное значение и неиммунологическое воспаление. В пользу 3-го типа реакций говорит развитие симптомов болезни через 4—8 часов после экспозиции с виновным антигеном. Проведение срочных биопсий (в эти же сроки — 4—8 часов) выявило инфлюкс нейтрофилов в просвет альвеол, наличие нейтрофильных хемотаксических факторов в БАЛ. Гистологические находки при подостром и хроническом течении ЭАА — наличие макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации в альвеолах и интерстициальной ткани легочной паренхимы, формирование гранулем — дают основание предполагать значение клеточно-опосредованного механизма (4-го типа) развития заболевания. Клеточный паттерн БАЛ при ЭАА обычно отражает воспаление в альвеолах и интерстиции легких. Обычной находкой БАЛ является повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов, представленных в основном субпопуляцией CD8⁺. Иногда в БАЛ обнаруживается значительное содержание тучных клеток.

Антигены птиц довольно хорошо изучены. В развитии ЭАА играют роль большое число протеинов, особенно сывороточный гамма-глобулин. Эти антигены были найдены во многих продуктах: в сыворотке птиц, их помете, секретах кожных желез, яичных белках и желтках.

ЭАА проявляется в виде двух весьма четко очерченных синдромов. При острой форме заболевания быстро, уже через 4—8 часов после экспозиции с виновным аллергеном, развиваются респираторные и системные симптомы. Заболевание характеризуется появлением одышки, сухого кашля, лихорадки, озноба, слабости. Такая клиническая картина часто расценивается как острая вирусная инфекция. Симптомы длятся 12—24 часа, затем полностью регрессируют и появляются вновь лишь при повторной экспозиции с антигеном. При осмотре состояние пациента часто расценивается как тяжелое, выявляют цианоз и звучную крепитацию в легких на высоте вдоха.

Если экспозиция с органической пылью длительная и пролонгированная, то может развиваться хроническая форма ЭАА, при которой острые эпизоды с ознобами и лихорадкой встречаются более редко. Пациенты жалуются на персистирующие эпизоды диспноэ,

одышку при физической нагрузке, непродуктивный кашель. Другими примечательными симптомами заболевания являются потеря аппетита и снижение массы тела. Заболевание часто приводит к развитию легочного фиброза, а на поздних этапах — хронического легочного сердца.

В анализах крови при остром течении ЭАА выявляют лейкоцитоз, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемию. Может также отмечаться повышенный уровень антител к различным вирусным антигенам, что скорее всего отражает контакт с вирусами в прошлом, но может вносить путаницу при постановке диагноза ЭАА [5].

Диффузия в агаровом геле с сывороткой больного выявляет наличие преципитирующих антител у пациентов с ЭАА. Антигены обычно представлены IgG и IgM. Следует помнить, что у 30—50% лиц, контактирующих с голубями и не имеющих симптомов заболевания, также в сыворотке находят преципитирующие антитела. Наиболее специфичным и чувствительным тестом для диагностики ЭАА является провокационный ингаляционный тест с очищенным антигеном. Результаты теста оцениваются по снижению ЖЕЛ, повышению числа лейкоцитов в крови, повышению температуры тела [2].

Характерными нарушениями легочных функций в острую фазу являются гипервентиляция, рестриктивные нарушения, снижение диффузионной способности легких, гипоксемия, иногда обструкция на уровне мелких дыхательных путей. У многих больных, обследуемых через 12—14 час после экспозиции, не выявляют каких-либо функциональных изменений. У пациентов с хроническим течением заболевания чаще всего обнаруживают рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, снижение диффузионной способности. Во многих случаях заболевание может прогрессировать несмотря на элиминацию причинного антигена. Рентгенологические изменения у больных ЭАА разнообразны, зависят от времени исследования после острых эпизодов, течения и тяжести заболевания. При нечастых обострениях ЭАА рентгенологическая картина может не отличаться от нормы. Наиболее часто выявляют очагово-сетчатую диссеминацию, синдром "матового стекла". На поздних стадиях ЭАА отмечаются явления интерстициального фиброза с формированием "сотового легкого".

Дифференциальный диагноз проводится с другими формами ИЗЛ, наиболее часто с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и саркоидозом. При этих заболеваниях отсутствуют указания на причинный аллерген. Саркоидоз часто представлен экстрапульмональными симптомами, лимфоцитарным альвеолитом с преобладанием в БАЛ CD4⁺ лимфоцитов.

Основным условием терапии ЭАА является устранение контакта с виновным антигеном, однако на практике это бывает весьма трудно осуществить из-за эмоциональной привязанности птичников к своим пернатым и по финансовым соображениям у фермеров. При острой форме альвеолита клинические проявления, как правило, обратимы, при отсутствии контакта с антигеном пациенты не предъявляют никаких жалоб, полное восстановление легочных функциональных показателей отмечается у 50—60% больных. Если при остром течении элиминация антигена не позволяет быстро достичь прежних функциональных показателей или налицо тяжелое течение ЭАА, назначают кортикостероиды в дозе 40—60 мг до купирования симптомов, затем дозу снижают до 10 мг сроком на 6—8 недель. При хронических формах ЭАА требуется более агрессивная терапия с назначением стероидов в дозах 1 мг/кг веса в течение 2—3 месяцев с последующим постепенным уменьшением дозы в течение года. Однако при поздних стадиях заболевания, когда имеется выраженный интерстициальный фиброз с развитием "сотового легкого", даже агрессивная терапия не приносит успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell J.M. Acute symptoms following work with hay // Br. Med. J.— 1932.— Vol.2.— P.143—144.
2. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A., Krall J.M. Positive "Alveolar" responses to antigen inhalation provocation test. Their validity and recognition // Thorax.— 1980.— Vol.35.— P.145—147.
3. Kaltreider H.B. Hypersensitivity pneumonitis // West J. Med.— 1993.— Vol.159.— P.570—578.
4. Reed C.E., Sosman A.J., Barbee R.A. Pigeon breeders lung — a newly observed interstitial pulmonary disease // J. Am. Med. Assoc.— 1965.— Vol.193.— P.261—265.
5. Reynolds S.P. Extrinsic allergic alveolitis: an easy overlooked diagnosis // Br. J. Hosp. Med.— 1994.— Vol.52.— P.257—259.
6. Salvaggio J.E. Hypersensitivity pneumonitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.558—571.

Поступила 26.06.96.