**П Л А Н**

Распространенность 2

Этиология 3

Патогенез 6

Гистологическая картина 7

Клиническая картина 9

Диагностика 11

Рентгенологическая картина 11

Лабораторные данные 12

Функциональные тесты 12

Провокационные тесты 14

Бронхоальвеолярный лаваж 15

Дифференциальный диагноз. 16

Лечение 18

Профилактика и прогноз 19

Литература 19

Приложение: История болезни. 20

# Распространенность

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), или гиперчувствительный пневмонит, включает в себя группу близких интерстициальных заболеваний легких, характеризующихся преимущественно диффузными воспалительными изменениями легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, развивающимися в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов, являющихся продуктами бактерий, грибов, животных белков, некоторых низкомолекулярных химических соединений.

Заболевание было впервые описано в 1932 г. J. Campbell у пяти фермеров, у которых наблюдалось развитие острых респираторных симптомов после работы с влажным заплесневелым сеном. Эта форма заболевания получила название "легкое фермера". Затем были описаны варианты ЭАА, связанные с другими причинами. Так, вторая по значению форма ЭАА - "легкое любителей птиц" - была описана в 1965 г. С. Reed и соавт. у трех больных, занимавшихся разведением голубей.

ЭАА может иметь различные течение и прогноз: заболевание может быть полностью обратимым, но может и приводить к необратимым повреждениям легочной архитектоники, что зависит от многих факторов, включая характер экспозиции антигена, природу ингалируемой пыли и иммунный ответ пациента. Частота встречаемости заболевания составляет до 42 случаев на 100 тыс. общего населения. Очень трудно определить, у какого процента пациентов, контактирующих с виновным агентом, разовьется ЭАА. Однако большинство экспертов приходят к соглашению, что примерно от 5 до 15 % лиц, подвергшихся экспозиции высокой концентрации этиологического агента, заболевают гиперчувствительным пневмонитом. Распространенность ЭАА среди людей, имеющих контакт с низкими концентрациями "виновного" агента, пока не определена.

# Этиология

Причиной ЭАА является аллерген, попадающий в организм ингаляционным путем с вдыхаемым воздухом. Аллергеном могут быть самые различные вещества, чаще всего споры грибов, которые находятся в прелом сене, кленовой коре, сахарном тростнике и др. Определен­ную роль играют растительная пыль, белковые антигены, антигены домашней пыли, лекарственные средства (анти­биотики, производные нитрофурана), причем последние могут давать развитие этого заболевания и при неингаляционном пути введения. Важное значение имеют размер вдыхаемых частиц и их количество; счи­тают, что частицы до 5 мкм могут легко достигать аль­веол и вызывать сенсибилизацию. В связи с тем, что по­стоянное вдыхание тех или иных веществ связано преимущественно с определенной профессией, отдельные виды ЭАА получили название по профессии или по роду занятий заболев­ших, число этих названий непрерывно увеличивается. Некоторые этиологические агенты, ответственные за развитие ЭЭА, представлены в таблице 1.

***Таблица 1.***

### Причинные факторы экзогенного аллергического альвеолита

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Синдром** | **Источник антигена** | Возможный антиген |
| Легкое фермера | Заплесневелое сено | Thermophilic Actinomycetes: Mycropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris; Aspergillus spp. |
| Багассоз | Сахарный тростник | Mycropolyspora faeni, Thermoactinomyces sacchari |
| Легкое лиц, выращивающих грибы | Компост | Thermoactinomyces vulgaris, Mycropolyspora faeni |
| Легкое лиц, использующих кондиционеры | Кондиционеры, увлажнители, обогреватели | Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Аmeba, Fungi |
| Cубероз | Кора пробкового дерева | Penicillum frequentans |
| Легкое варщиков солода | Заплесневелый ячмень | Aspergillus clavatus |
| Болезнь сыроваров | Частицы сыра, плесень | Penicillum caseii |
| Секвойоз | Древесная пыль секвойи | Ggaphium spp., Pupullaria spp., Alternaria spp. |
| Легкое производящих детергенты | Детергенты, ферменты | Bacillus subtitus |
| Легкое любителей птиц | Экскременты, перхоть птиц | Сывороточные белки птиц |
| Легкое лабораторных работников | Моча и перхоть грызунов | Протеины мочи грызунов |
| Легкое нюхающих порошок гипофиза | Порошок гипофиза | Свиные и бычьи протеины |
| Легкое занятых в производстве пластмасс | Диизоцианаты | Toluene diisocianate, diphenylmethane diisocianate |
| "Летний" пневмонит | Пыль влажных жилых помещений (Япония) | Trichosporon cutaneum |

Наиболее важными из этих агентов являются термофильные актиномицеты и антигены птиц. В сельскохозяйственных районах ведущими причинными агентами являются термофильные актиномицеты - бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов, они широко встречаются в почве, компосте, воде, в кондиционерах. Наиболее частыми видами термофильных актиномицет, ассоциированными с ЭАА, являются Мicropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Thermoactinomyces saccharis, Thermoactinomyces candidum. Эти микроорганизмы размножаются при температуре 50 - 60°С, т. е. в тех условиях, которые достигаются в отопительных системах или при гниении органического материала. Термофильные актиномицеты ответственны за развитие "легкого фермера", багассоза (заболевание легких у работающих с сахарным тростником), "легкого лиц, выращивающих грибы", "легкого лиц, пользующихся кондиционерами" и др.

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками - гамма-глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез голубей, попугаев, индюшек, канареек и других птиц. Люди, ухаживающие за этими птицами, заболевают чаще всего при хроническом контакте с ними. Протеины свиней и коров также могут вызывать ЭЭА, примером является заболевание, развивающееся у больных несахарным диабетом, нюхающих порошок гипофиза - "легкое лиц, нюхающих порошок гипофиза".

Среди грибковых антигенов при ЭЭА наибольшее значение имеет Aspergillus spp. Различные виды Aspergillus связаны с развитием таких заболеваний, как "легкое варщиков солода", "легкое сыроваров", субероз (болезнь, развивающаяся у работающих с корой пробкового дерева), а также "легкое фермера", "легкое лиц, пользующихся кондиционерами". Aspergillus fumigatus может стать причиной развития альвеолита у городских жителей, так как является частым обитателем сырых непроветриваемых теплых помещений.

Примером ЭАА, связанных с реактогенными химическими соединениями, является заболевание у лиц, занятых в производстве пластмасс, полиуретана, смол, красителей. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрит.

Причины ЭАА значительно различаются в разных странах и регионах. Так, в Великобритании среди форм ЭАА преобладает "легкое любителей волнистых попугаев", в США - "легкое пользующихся кондиционерами и увлажнителями" (15 - 70% всех вариантов), в Японии - "летний тип" ЭЭА, этиологически связанный с сезонным ростом грибов вида Trichosporon cutaneum (75% всех вариантов). В крупных промышленных центрах (в Москве), по нашим данным, в настоящее время ведущими причинами являются птичьи и грибковые (Аspergillus spp.) антигены.

# Патогенез

Необходимым условием развития ЭАА является ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного временного периода. Для того чтобы произошла депозиция антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах, антиген должен иметь размеры менее 5 мкм, хотя возможно развитие заболевания и при абсорбции растворимых антигенов из частиц больших размеров, осевших в проксимальных отделах бронхиального дерева. Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигенного материала, не заболевают ЭАА, что предполагает, кроме внешних факторов, участие в развитии заболевания и эндогенных факторов, которые пока изучены недостаточно полно (генетические факторы, особенности иммунного ответа).

ЭАА справедливо считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Gell, Coombs), имеет значение и неиммунное воспаление.

Иммунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития ЭАА. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит in situ в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (С3а) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (С5а). Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины (такие как интерлейкин-1- IL-1, фактор некроза опухоли a - TNF-a). Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Доказательствами развития иммунокомплексных реакций при ЭАА являются: сроки воспалительного ответа после контакта с антигеном (4 - 8 ч); обнаружение высоких концентраций преципитирующих антител класса IgG в сыворотке и в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) больных; обнаружение в гистологическом материале легочной ткани при остром ЭАА иммуноглобулина, компонентов комплемента и антигенов, т.е. всех составляющих ИК; классические кожные реакции Артюса у больных ЭАА, вызываемые высокоочищенными препаратами "виновных" антигенов; повышение числа нейтрофильных лейкоцитов в БАЛ после ингаляционных провокационных тестов.

Иммуные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8+ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24 - 48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF-a, индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма-интерфероном, секретируемым активированными лимфоцитами СD4+. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, и в итоге, к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу. Доказательствами реакций 4-го типа являются: наличие Т-лимфоцитов памяти как в крови, так и в легких больных ЭАА; гистологическое подтверждение при подостром и хроническом течении ЭАА в виде гранулем, лимфомоноцитарных инфильтратов и интерстициального фиброза; на моделях животных с экспериментальным ЭАА показано, что для индукции заболевания необходимо присутствие Т-лимфоцитов CD4+.

## Гистологическая картина

Частым признаком ЭАА являются неказифицирующиеся гранулемы, которые могут быть обнаружены в 67 - 90% 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. Наличие гигантских клеток и телец Шаумана является полезным признаком, но оно неспецифично для ЭАА. Гранулемы обычно разрешаются в течение 6 мес. при отсутствии повторного контакта с антигеном. Другим характерным признаком заболевания является альвеолит, основные воспалительные элементы которого - лимфоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Пенистые альвеолярные макрофаги преобладают в люминальных отделах, т.е. внутри альвеол, в то время как лимфоциты - в интерстиции. На ранних стадиях ЭАА может быть обнаружен интраальвеолярный фибринозный и белковый выпот. Морфологические изменения могут также встречаться и в малых дыхательных путях. Они включают в себя облитерирующий бронхиолит, перибронхиальные воспалительные инфильтраты, лимфатичекие фолликулы. Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при ЭАА, хотя все элементы триады находят не всегда. Васкулит при ЭАА встречается крайне редко и был описан при фатальном исходе заболевания (D. Barrowcliff, 1968). При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия медии 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 хроническом ЭАА 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".

# Клиническая картина

Болеют преимущественно люди, не имеющие предрасположенности к аллергическим реакциям. Заболевание развивается обычно после дли­тельных контактов с источниками аллергена, в течение которых происходит сенсибилизация организма.

Выделяют три типа течения заболевания: острое, подострое и хроническое. Острый ЭАА обычно развивается после массивной экспозиции известного антигена в домашних, производственных или окружающих условиях. Симптомы появляются через 4 - 12 ч и включают в себя лихорадку, озноб, слабость, тяжесть в грудной клетке, кашель, одышку, боли в мышцах и суставах. Мокрота у пациентов бывает редко, а если присутствует, то скудная, слизистая. Частым симптомом также являются фронтальные головные боли. При осмотре пациента часто выявляют цианоз, при аускультации легких - крепитацию, более выраженную в базальных отделах, иногда могут присутствовать и свистящие хрипы. Перечисленные симптомы обычно разрешаются в течение 24 - 72 ч, однако часто повторяются вновь после нового контакта с "виновным" антигеном. Одышка при физической нагрузке, слабость и общая вялость могут сохраняться в течение нескольких недель. Типичным примером острого течения ЭАА является "легкое фермера", когда симптомы появляются через несколько часов после контакта с заплесневелым сеном. ЭАА диагностируется довольно редко, часто предполагается атипичная пневмония вирусной или микоплазменной природы, и правильный диагноз во многом зависит от настороженности врача. У фермеров дифференциальный диагноз острого ЭАА проводится с легочными микотоксикозами (или токсическим синдромом органической пыли), которые возникают при массивной ингаляции спор грибов. В противоположность больным острым ЭАА почти все пациенты с микотоксикозами имеют нормальную рентгенограмму, в сыворотке отсутствуют преципитирующие антитела.

Подострая форма развивается при менее интенсивной хронической экспозиции "виновных" антигенов, что чаще происходит в домашних условиях. Характерным примером является ЭАА, связанный с контактом с домашними птицами. Основными симптомами являются одышка при физической нагрузке, быстрая утомляемость, кашель со слизистой мокротой, иногда лихорадка в дебюте заболевания. В легких, обычно в базальных отделах, выслушивается мягкая крепитация. Дифференциальный диагноз обычно проводится с саркоидозом и другими интерстициальными заболеваниями легких.

Если ингаляция пыли происходит длительное время и доза ингалируемого антигена невысока, может развиться хроническая форма ЭАА. Нераспознанный или нелеченый подострый ЭАА также может перейти в хроническую форму. Характерным симптомом хронического альвеолита является прогрессирующая одышка при физическом напряжении, временами сопровождающаяся анорексией и выраженным снижением массы тела. Впоследствии у пациентов развиваются интерстициальный фиброз, легочное сердце, дыхательная и сердечная недостаточность. Незаметное начало симптомов и отсутствие острых эпизодов часто затрудняют разграничение ЭАА с другими интерстициальными заболеваниями легких, в частности, таким, как идиопатический фиброзирующий альвеолит. Тахипноэ и крепитация также часто выявляются при хроническом ЭАА. Свистящие хрипы могут наблюдаться при обструкции дыхательных путей, но не являются характерным признаком заболевания, однако у некоторых пациентов способны привести к ошибочным диагностическим выводам. При хроническом течении ЭАА часто наблюдается изменение концевых фаланг пальцев рук в виде "часовых стекол" и "барабанных палочек". В недавнем исследовании Sansores (1990) и соавт. симптом "барабанных палочек " был обнаружен у 51 % из 82 пациентов с болезнью "легкого любителей птиц". Следует заметить, что прогрессирование заболевания наблюдалось у 35% пациентов с симптомом "барабанных палочек" и только у 13% пациентов без него. Таким образом, симптом " барабанных палочек " является частым признаком хронического ЭАА и может служить предвестником неблагоприятного исхода.

# Диагностика

## Рентгенологическая картина

Изменения на рентгенограммах легких могут варьировать от нормальной картины в случае острых и подострых клинических форм до картины выраженного пневмосклероза и "сотового легкого". Рентгенологическая картина может быть нормальной даже при наличии гипоксемии, выраженных изменений функциональных тестов и гранулематозных изменений в гистологическом материале (М. Arshad и соавт.,1987). В одном из исследований, посвященном анализу 93 случаев ЭАА, S. Monkare и соавт. обнаружили, что рентгенологическая картина была неизмененной в 4 % случаев и минимально измененной в 25,8 %. Эти минимальные изменения включали в себя некоторое снижение прозрачности легочных полей - картина "матового стекла", которая легко "просматривается" при первичном обследовании. Рентгенологическая картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При острых и подострых формах наиболее частыми находками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу "матового стекла", распространенных узелково-сетчатых затемнений. Размеры узелков обычно не превышают 3 мм и могут вовлекать все зоны легких. Часто свободными от узелковых поражений остаются верхушки легких и базальные отделы (Р. Cook и соавт.,1988). Рентгенологические изменения при остром течении ЭАА обычно разрешаются в течение 4 - 6 нед при отсутствии повторного контакта с "виновным" аллергеном. Как правило, улучшение рентгенологической картины предшествует нормализации функциональных тестов, такого, в частности, как диффузионная способность легких. При хроническом альвеолите чаще выявляют хорошо очерченные линейные тени, выраженные интерстициальные изменения, узелковые затемнения, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях - картину "сотового легкого".

Компьютерная томография (КТ) является более чувствительным методом визуализации ЭАА. КТ позволяет выявлять невидимые при обычной рентгенографии узелковые затемнения, зоны "матового стекла", "сотовые изменения". В исследовании D. Hansell и соавт. была показана достоверная корреляционная связь между выраженностью снижения прозрачности легочных полей по данным КТ и функциональными показателями - остаточным объемом и его отношением к общей емкости легких.

## Лабораторные данные

Во время острых атак ЭАА в лабораторных анализах крови выявляется умеренный лейкоцитоз, в среднем до 12 - 15 ∙ 103 на 1 мл. Иногда лейкоцитоз может достигать 20 - 30 ∙ 103 на 1 мл. Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и если имеется, то часто незначительная. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения СОЭ, однако в 31% случаев этот показатель достигает 20 - 40 мм/ч и в 8% - более 40 мм/ч (S. Moncare, 1984). Часто выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда также повышен уровень общего IgA (C. Aznar и соавт., 1988). У некоторых больных также обнаруживают умеренное повышение активности ревматоидного фактора. Довольно часто отмечают повышение уровня общей ЛДГ, что может отражать активность воспалительного процесса в пиренхиме легких (S. Matusiewicz и соавт., 1993).

Особое значение при ЭАА имеет обнаружение специфических преципитирующих антител к "виновному" антигену. Чаще всего используют методы двойной диффузии по Оухтерлони, микро-Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментные методы (ELISA, ELIEDA). Преципитирующие антитела обнаруживаются у большинства пациентов, особенно при остром течении заболевания. После прекращения контакта с антигеном антитела обнаруживаются в сыворотке в течение 1 - 3 лет (Y. Cormier и соавт., 1985). При хроническом же течении преципитирующие антитела часто не выявляются. Возможны и ложноположительные результаты; так, у фермеров, не имеющих симптомов ЭАА, антитела обнаруживают в 9 - 22% случаев (Y. Cormier и соавт., 1989; Е. Tercho и соавт., 1987), а среди "любителей птиц" - в 51% (С. McSharry и соавт.,1984). У пациентов с ЭАА уровень преципитирующих антител не коррелирует с активностью заболевания и может зависеть от многих факторов, например у курильщиков он существенно ниже (K. Anderson и соавт., 1988). Таким образом, присутствие специфических антител не всегда подтверждает диагноз ЭАА, а их отсутствие не исключает наличие заболевания. Однако обнаружение преципитирующих антител может помочь в диагностике ЭАА, когда имеется предположение о наличии ЭАА, построенное на клинических данных, а природа "виновного" агента неясна.

## Функциональные тесты

Функциональные изменения неспецифичны и сходны с таковыми при других интерстициальных заболеваниях легких. Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение диффузионной способности легких (ДСЛ), что также является и хорошим предиктором кислородного транспорта - снижение ДСЛ хорошо отражает выраженность десатурации во время физической нагрузки. Нарушение газообмена обычно отражают гипоксемия в покое, усугубляющаяся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент Р(А-а)О2 и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение СО2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение О2 в артериальной крови, однако уже отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки. Изменения показателей функциональных легочных тестов при остром течении ЭАА обычно появляются через 6 ч после экспозиции антигена и демонстрируют рестриктивный тип нарушения вентиляции. Изменения функции внешнего дыхания иногда могут протекать двухфазно: немедленные изменения по обструктивному типу, включая снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), снижение коэффициента Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ); эти изменения сохраняются около часа, а затем через 4 - 8 ч сменяются на рестриктивный тип вентиляции: снижение легочных объемов - общей емкости легких (ОЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ). Коэффициент Тиффно в пределах нормальных значений, может быть снижение максимального среднеэкспираторного потока (МСЭП 25 - 72), что отражает наличие обструкции на уровне мелких дыхательных путей. При хроническом ЭАА наиболее характерным изменением является также рестриктивный паттерн: снижение статических объемов легких, снижение легочного комплаенcа, ДСЛ легких. Иногда при хронических изменениях описывают повышение комплаенса и снижение эластической отдачи, что характерно для обструкции дыхательных путей при эмфиземе (R. Seal и соавт., 1989). Примерно у 10 - 25 % пациентов обнаруживают признаки гиперреактивности дыхательных путей.

Повреждение альвеол при интерстициальных заболеваниях легких отражает снижение клиренса технеция (99mТс), меченного DTPA, из легких в кровь. S. Bourke и соавт. (1990) обнаружили , что скорость клиренса технеция была изменена у 20 некурящих голубеводов, которые имели нормальные показатели ДСЛ и ОЕЛ. Необходимо дальнейшее изучение данного метода на большой выборке больных ЭАА для подтверждения роли теста клиренса 99mТс-DTPA в рутинной клинической практике. Пока не показано наличие корреляции между изменениями ФВД и прогнозом ЭАА. Пациенты с выраженными функциональными изменениями могут полностью выздороветь, тогда как у пациентов с небольшими функциональными дефектами в дебюте заболевания может в дальнейшем наблюдаться прогрессирующее течение заболевания с развитием фиброза и обструкции мелких дыхательных путей.

## Провокационные тесты

Ингаляционные тесты были впервые проведены J. Williams (1963) в клинике Brompton; ему удалось воспроизвести симптомы острого ЭАА. Аэрозоли для тестов были приготовлены из пыли заплесневелого сена, из экстрактов заплесневелого сена и из экстрактов актиномицет, изолированных из заплесневелого сена. В каждом случае болезнь " воспроизводилась " у фермеров, имевших ЭАА в анамнезе. Ингаляционные тесты с экстрактами из "хорошего сена" у пациентов с "легким фермера" или с экстрактами заплесневелого сена у здоровых людей не приводили к появлению симптомов заболевания.

Возможны следующие варианты реакций:

1) воспроизведение полной картины острого альвеолита с общими и легочными нарушениями, когда отсутствуют признаки обструкции дыхательных путей, но развивается рестриктивный тип легочных нарушений — снижение показателей диффузии (уменьшение величины фактора переноса окиси углерода, снижение РО2 при нормальном РСО2), повышение эластической работы дыхания, уменьшение легочных объемов;

2) изолирован­ные легочные нарушения рестриктивного типа, развиваю­щиеся также через 4—8 ч,

3) при вовлечении в процесс бронхиол к указанным выше типам реакций присоеди­няются нарушения обструктивного типа, причем вначале может развиться бронхоспастическая реакция по немед­ленному типу, а затем — явления альвеолита, иногда выявляется только бронхоспастическая реакция;

4) отсутствие эффекта.

В отличие от пациентов с бронхиальной астмой провокационные тесты при ЭАА не вызывают немедленных симптомов или изменений легочных функций. Однако 4 - 6 ч спустя у пациентов с положительным ответом появляются диспноэ, слабость, повышение температуры, озноб, крепитация в легких. При исследовании ФВД выявляют значительное снижение ЖЕЛ и ДСЛ. Эти изменения обычно разрешаются в течение 10 - 12 ч (J. Fink, 1986). Материалы, которые используют для тестов, готовят из пыли "подозрительного" материала или из экстрактов смеси антигенов субстанций, полученных с помощью различных химических процессов. В каждом случае ингалируемые агенты являются смесью различных материалов и часто содержат неспецифические ирританты. В настоящее время не существует доступных коммерческих стандартизированных, высокоочищенных, специфичных антигенов для провокационных тестов. Более того, не существует стандартизированных методов для проведения тестов или надежных показателей доза - ответ. У чувствительных пациентов после теста может развиться выраженное обострение заболевания. Нередко наблюдается значительная гипоксемия, возможно, поэтому многие пациенты неохотно идут на исследование. Из-за позднего развития симптомов и функциональных изменений, а также из-за потребности частого проведения спирометрии и диффузионных тестов провокационный тест занимает довольно много времени. В настоящее время принято оценивать результаты тестов по снижению ЖЕЛ, увеличению числа лейкоцитов в крови, повышению температуры тела. К счастью, постановка диагноза ЭАА редко требует проведения таких процедур и провокационные тесты обычно проводятся только в исследовательских учреждениях. Однако при некоторых обстоятельствах, когда требуется убедительное доказательство причинного фактора заболевания (по экономическим или социальным причинам), проведение провокационных тестов становится необходимым. Одним из вариантов таких тестов может считаться наблюдение за пациентом в его естественных профессиональных или бытовых условиях. У больных с хроническим течением ЭАА часто не наблюдается существенного изменения симптомов, за исключением случаев контакта с массивной дозой "виновного" антигена, поэтому тесты натуральной экспозиции могут вызвать у пациентов известный скептицизм по поводу причины своего заболевания.

## Бронхоальвеолярный лаваж

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) отражает клеточный состав дистальных отделов дыхательных путей и альвеол. Наиболее характерными находками БАЛ при ЭАА являются увеличение числа клеточных элементов (примерно в 5 раз) с преобладанием лимфоцитов, которые могут составлять до 80% от общего числа всех клеток БАЛ. Лимфоциты представлены в основном Т- клетками, большинство из которых в свою очередь являются лимфоцитами CD8+ (цитологические и супрессорные Т-лимфоциты). Отношение CD8+/CD4+ меньше единицы, в то время как при саркоидозе составляет 4,0 - 5,0. Чаще всего подобная картина БАЛ характерна для подострого и хронического течения ЭАА. Если лаваж проведен в период до 3 сут после контакта с "виновным" антигеном, то состав БАЛ может выглядеть совсем иначе - выявляют повышение числа нейтрофилов без сопутствующего лимфоцитоза. Часто в БАЛ при ЭАА также отмечается повышенное содержание тучных клеток. Их число может превышать нормальный уровень в десятки раз. Как правило, тучные клетки выявляются при недавней экспозиции с антигеном (не позже 3 мес). Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза (L. Bjermer и соавт., 1988). При подостром течении ЭАА в БАЛ могут присутствовать плазматические клетки.

Большое значение для определения активности заболевания имеет содержание неклеточных компонентов БАЛ, таких как иммуноглобулины, альбумин, проколаген-3-пептид, фибронектин, витронектин, муцин-антигены (KL-6), протеины сурфактанта SP-A, SP-D. (Milman N., 1995)

## Дифференциальный диагноз.

Дифференциальный диагноз нужно проводить с диссеминированными поражениями легких (альвеолярным и метастати­ческим раком, милиарным туберкулезом, саркоидозом и дру­гими фиброзирующими альвеолитами, аспергиллезом и др.).

Раковое поражениелегких отличается от экзогенно­го аллергического альвеолита отсутствием связи заболевания с воздействием экзогенного аллергена, неуклонным прогрессированием и большей тяжестью течения заболевания, особенностя­ми рентгенологических признаков поражения легких, отсутстви­ем в сыворотке крови преципитирующих антител к какому-ли­бо аллергену.

Милиарный туберкулез легких отличается от эк­зогенного аллергического альвеолита отсутствием связи с внеш­ними антигенами, более выраженной тяжестью и длительностью течения заболевания, особенностью рентгенологических прояв­лений, положительными серологическими и кожными реакциями с туберкулезным антигеном, отсутствием в сыворотке крови по­вышенных титров преципитирующих антител к какому-либо экзоаллергену, который может привести к аллергическому альвео-литу.

Отличительными особенностями фиброзирующих аль­веолитов при системных поражениях соединительной ткани являются васкулит и многоорганность поражения. В случаях, когда дифференциальный диагноз особенно тру­ден, например при хроническом течении аллергического альвеолита, производят биопсию легочной ткани с гистологическим ис­следованием биоптата.

Дифференциальную диагностику проводят с саркоидозом, при котором нет связи с профессией, поражаются не только легкие, но и другие органы, развивается гиперкальцийурия, рентгенологически в грудной клетке часто выявляется увеличение прикорневых лимфоузлов, отмечается слабая или отрицательная реакция на тубер­кулин, положительная реакция Квейма, имеется гистоло­гическое подтверждение саркоидозного процесса.

ЭАА следует дифференциро­вать от легочного аспергиллеза, который обычно соче­тается с бронхиальной астмой; при рентгенологическом обследовании в легких, как правило, обнаруживают преходящие несегментарные тени; повторные обострения заболевания приводят к образованию проксимальных бронхоэктазов; иногда происходит закупорка бронха слизью, содержащей мицелий грибка в анализе крови и мокроты, — эозинофилия; кожные пробы и провока­ционные тесты с аспергиллезными аллергенами положи­тельны.

Необходимо дифференцировать альвеолит от пневмоний инфекционного происхождения, для которых характерна связь с простудой, рентгенологически — сегментарное или долевое затемнение при крупозной и дольковая инфильтрация при очаговой пневмонии.

# Лечение

Ключевым элементом и основой лечения ЭАА является исключение контакта с "виновным" агентом. Необходимо подчеркнуть, что у некоторых пациентов ремиссия заболевания может наступить и несмотря на последующие контакты с антигеном (S. Bourke и соавт., 1989). На моделях животных было показано, что хроническая экспозиция может приводить к десентизации и развитию иммунной толерантности. Такой иммунный ответ нуждается в дальнейшем изучении. Все-таки основное внимание следует сосредоточить на элиминации "виновного" агента. Для достижения адекватного контроля необходимы система производственной гигиены, включающая использование масок, фильтров, вентиляционных систем, изменение окружающей среды и привычек. Распознавание и ранняя диагностика ЭАА очень важны, потому что прогрессирование заболевания можно предотвратить. При сохранении контакта с антигеном возможно развитие серьезного и необратимого хронического заболевания. При острых, тяжелых и прогрессирующих формах заболевания рекомендовано назначение глюкокортикостероидов. Изначально высокие дозы после достижения клинического эффекта постепенно уменьшаются. Так как прогноз ЭАА практически непредсказуем при первичной диагностике заболевания, преднизолон часто назначают уже на первой ступени терапии. При остром течении ЭАА может быть достаточной доза преднизолона 0,5 мг на 1 кг массы тела больного в течение 2 - 4 нед. Эмпирическая схема при подостром и хроническом течении ЭАА включает преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 1 - 2 мес с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сут). Преднизолон отменяют при достижении клинического улучшения или при отсутствии клинического и функционального ответа на него. Если в период снижения дозы преднизолона происходит ухудшение течения заболевания, то следует вернуться на предшествующую ступень терапии. При резистентности заболевания к кортикостероидам иногда назначают Д-пеницилламин и колхицин, однако эффективность такой терапии не доказана. У пациентов с доказанной гиперреактивностью дыхательных путей может быть полезно использование ингаляционных бронходилататоров. Получены обнадеживающие результаты использования циклоспорина и ингибиторов липоксигеназы при экспериментальном ЭАА на моделях животных (W. Kopp и соавт., 1985). При появлении осложнений проводится симптоматическая терапия: кислород при дыхательной недостаточночти, антибиотики при бактериальном бронхите, диуретики при застойной сердечной недостаточности и др.

# Профилактика и прогноз

*Первичная профилактика* альвеолита вклю­чает высушивание сена, использование открытых силосных ям и хорошее проветривание производственных помещений. Необхо­димость соблюдения гигиенических норм касается производст­венных и прочих помещений, в которых содержатся животные и птицы. Требуется тщательный уход за кондиционерами и увлажнителями воздуха.

*Вторичная профилактика* экзогенного аллергического альвео­лита заключается в прекращении контакта с аллергенами лиц, прошедших лечение по поводу аллергического альвеолита. В тех случаях, когда болезнь связана с условиями работы, необходи­ма смена профессии.

Прогноз аллергического альвеолита зависит от своевремен­ного, возможно более полного и раннего устранения из окружа­ющей больного среды этиологических факторов, вызывающих альвеолит, и активного лечения этого заболевания. При повтор­ном рецидивировании альвеолита и появлении осложнений со стороны легких и сердца прогноз становится неблагоприят­ным.

# Литература

1. О. Е. Авдеева, С. Н. Авдеев, А. Г.Чучалин Экзогенный аллергический альвеолит // Русский медицинский журнал, том V, №17
2. Палеев Н.П. Болезни органов дыхания: в 4-х томах. – М., 1990
3. Путов Н.В., Федосеев Г.Ф. Руководство по пульмонологии. – Л., 1984
4. Пыцкий В.И., Андрианова Н.Б., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - М., 1991

# Приложение: История болезни.

Якунина Валентина Леонидовна, 1951 г.р.

Диагноз: Экзогенный аллергический альвеолит, хроническое течение, стадия фиброзирования. Хронический бронхит, обострение. Эмфизема легких. ДН II. Хроническое легочное сердце, субкомпенсированное. НК IIА. Симптоматическая гипертония.

Соп: Острый правосторонний средний отит. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, ремиссии. Остеохондроз шейного, поясничного отдела позвоночника.

Жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке, сухой кашель, слабость, тяжесть в груди, головную боль, повышение АД, боли в костях, позвоночнике.

An.morbi: Одышка стала появляться весной 1995 г., обследовалась в ООД с подозрением на саркоидоз осенью 1995 г., в течение 1,5 лет принимала курсами ГКС. В 1998 г. в Санкт-Петербурге в Институте пульмонологии был выставлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита. С этого времени постоянно принимала ГКС. В мае 1999 г. повторно наблюдалась в Санкт-Петербурге. В течение последнего года поддерживающая доза полькортолона – 4мг ч/день. Ухудшение состояние около месяца: усилилась слабость, потливость, в течение последней недели присоединился кашель. Госпитализирована в стационар. С 1997 г. – инвалид III группы.

An.vitae: Туберкулез, вирусный гепатит отрицает. Трижды оперирована по поводу фиброзно-кистозной мастопатии – в 1995, 1996, 1997 гг. С 1993 по 1997 гг. работала на трикотажном комбинате вышивальщицей, швеей. С этого времени стала отмечать одышку. С 1996 г. выявлена язвенная болезнь 12-перстной кишки, в 1998 г. язва зарубцевалась. Страдает остеохондрозом позвоночника. Аллергологический анамнез спокоен.

Status praesens: Общее состояние средней тяжести. Одышка при разговоре. ЧДД 20-22 в мин. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костная система без видимой патологии. Периферических отеков нет. Умеренного питания.

Грудная клетка нормостеническая. Проведение звука с обеих сторон одинаковое. Перкуторно легочный звук с небольшим коробочным оттенком. Аускультативно – рассеянные сухие хрипы низкого тембра.

Границы относительной тупости сердца расширены влево на 1см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 88 уд в мин, АД 170/100 мм рт ст.

Язык чистый, влажный. Живот мягкий, при пальпации болезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул в норме.

Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет.

Проведено обследование:

1. ОАК при поступлении: Эр-4,2х1012, НВ-134г/л, L-2,8х109, э-1, п-2, с-51, л-45, м-1, СОЭ-14мм/час;

при выписке: Эр-4,0х1012, НВ-130г/л, L-5,0х109, э-1, п-2, с-52, л-44, м-1, СОЭ-2мм/час.

2. АСТ-0,39мм/чл, АЛТ-0,49мм/чл, тимоловая-3,8ед, общ.билирубин-8,7мкм/л, В-ЛП-550ед, общ.белок-68г/л, альб-35,4г/л, А/Г-1,08, серомукоид-0,2ед, ЦИК-7,4ед, креатинин-87,2мкм/л, протромбин-100%, фибриноген-2,2г/л, фибриноген В – отр.

3. Газы крови: рН-7,422, рСО2 – 38,2 мм рт ст, рО2 – 69,8 мм рт ст, К+ - 4,23 мм/л, ВЕ - 0,1мм/л

4. ОАМ: уд.вес-1013, эпит – 5-8 в п/зр, Л – 1-0-2 в п/зр, оксалаты малое количество.

5. Спирограмма: ЖЕЛ – 44%, ОФВ1 – 31%, т.Тиффно – 33%, МВЛ – 16%, МОС25% - 21%, МОС50% - 25%, МОС75% - 29%. Заключение: Резкое снижение вентиляционной функции легких по смешанному типу с обструкцией крупных, средних, мелких бронхов.

6. R-графия легких: Легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок несколько усилен за счет интерстициального склероза. Корни уплотнены, структурны. Синусы свободны. Сердце не расширено. Заключение: Хронический бронхит. Интерстициальный пневмосклероз.

7. ЭКГ – дистрофические изменения в миокарде.

Проведено лечение:

Стол 10, гентамицин 80мг х 2р/д в/м, бромгексин 1тх3р, эуфиллин 0,15х3р, коринфар 1тх3р, панангин 1тх3р, полькортолон 4мг ч/день, тазепам 1т н/ночь, энап 2,5мг н/ночь, оксален 0,5х4р в/м, диазолин 1тх3р, ампициллин, ретаболил 1,0 в/м, плазмаферез №3, ингаляция чабреца, СМТ на бронхиальной дерево.

В результате проведенного лечения состояние больной несколько улучшилось, однако сохраняется одышка при небольшой физической нагрузке, ускоренной ходьбе, небольшая слабость.

Выписывается с рекомендациями:

Полькортолон 4мг ч/день, панангин, трентал, энап 2,5-5мг н/ночь, остеоген или миокальцик, избегать переохлаждений и физических нагрузок.