

В.В. Косарев, д.м.н., профессор, С.А. Бабанов, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет, РФ

# Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики

**Экзогенный аллергический альвеолит – общее название группы аллергических пневмопатологий, которые возникают вследствие аллергической реакции легочной ткани на интенсивные и длительные ингаляции определенного антигена. Заболевание представляет собой диффузное гранулематозное воспаление альвеол и интерстициальной ткани легких, развивающееся под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции органических и неорганических антигенов. Термин «экзогенный аллергический альвеолит» был предложен J. Pepys в 1967 г. В литературе встречаются и другие названия этой патологии: «гиперчувствительный пневмонит», «ингаляционная пневмопатия», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит», «зерновая лихорадка».**

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, обусловленных влиянием аэрозолей токсико-аллергического действия.

Этиологические факторы, вызывающие развитие профессионального экзогенного аллергического альвеолита, можно разделить на несколько групп:

- микроорганизмы (бактерии, термофильные актиномицеты, грибы, простейшие) и продукты их жизнедеятельности (эндотоксины, белки, глико- и липопротеины, полисахариды, ферменты);
- биологически активные субстанции животного (сывороточные белки, шерсть животных и др.) и растительного происхождения (опилки деревьев, заплесневелая солома, экстракты кофейных зерен);
- низкомолекулярные соединения (тяжелые металлы и их соли, диизоцианат толуола и др.), а также многие лекарственные препараты (антибиотики, нитрофураны, антиметаболиты, антимитотические средства, ферменты, гормоны и др.).

**!** Заболевание (под названием «легкое фермера») впервые было описано J. Campbell в 1932 г. в результате наблюдения за пятью фермерами, у которых развились острые респираторные симптомы после работы с влажным заплесневелым сеном.

Ведущими причинными агентами, приводящими к развитию «легкого фермера», являются термофильные актиномицеты – бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов, широко распространенные в почве, компосте, воде.

Наиболее частыми видами термофильных актиномицетов, ассоциированными с экзогенным аллергическим альвеолитом, являются *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Данные микроорганизмы размножаются при температуре 50-60 °С, т. е. в тех условиях, которые достигаются при прении и гниении органического материала.

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

Возможно развитие экзогенного аллергического альвеолита у работников, контактирующих с пластмассами, полиуретаном, смолами, красителями. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталевый ангидрид. Известны случаи экзогенного аллергического альвеолита при воздействии солей тяжелых металлов (хрома, кобальта, золота, мышьяка,

меди, цинка), инсектицидов (особенно при использовании сульфата меди для опрыскивания фруктовых деревьев, виноградников, томатов), соединений диизоцианата (диизоцианат толуола, диизоцианат гексаметилен, диизоцианат дифенилметана), широко применяемых в автомобильной, резиновой, лакокрасочной промышленности, в производстве полиуретанов.

Экзогенный аллергический альвеолит описан у рабочих, занятых производством лекарственных средств, а также у больных при использовании, например, препаратов из гипофиза крупного рогатого скота (питуитрина), применяемых в виде ингаляций при лечении несахарного диабета. Тяжелые случаи экзогенного аллергического альвеолита описаны у рабочих, занятых производством пепсина, трипсина, пенициллина, стрептомицина, амидарона, антимитотических средств (метотрексата, азатиоприна, 6-меркаптопурина).

## Патогенез

У большинства больных с «фермерским легким» были обнаружены преципитирующие антитела к экстрактам заплесневелого сена.

**!** Экзогенный аллергический альвеолит считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Gell и Coombs), имеет значение и наличие неиммунного воспаления.

Циркулирующие иммунные комплексы и специфические антитела активируют систему комплемента и альвеолярные макрофаги. Последние выделяют интерлейкин-2, хемотаксические факторы, протеолитические ферменты, активные кислородные радикалы, способствующие росту фибробластов, продукции коллагена. В результате происходит образование гранулем, фиброзирование интерстиция легких.

Для всех видов экзогенного альвеолита, обусловленного действием химических соединений, наряду с развитием иммунных реакций характерно наличие различных токсических поражений легочной ткани (локальных и общих). При данном типе экзогенного аллергического альвеолита почти всегда обнаруживаются антитела к комплексам (соответствующее химическое соединение – белок). Выявляются при этом как IgG, так и IgE той же специфичности.

## Клиника

Различают острый, подострый и хронический аллергический альвеолит.

**!** Характер течения экзогенного аллергического альвеолита 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.

Для острой формы экзогенного аллергического альвеолита при воздействии органической пыли

(«фермерское легкое») характерно появление лихорадки, озноба, недомогания, кашля, одышки (но без астматического компонента) через 4-8 ч после работы с прелым сеном или воздействия других причинных факторов. Его нередко принимают за грипп или пневмонию.

При острой форме экзогенного аллергического альвеолита возможно развитие пневмониеподобного варианта, когда на первый план выходит выраженная одышка, в легких прослушиваются крепитация, хрипы. При элиминации антигена в течение нескольких дней больные выздоравливают. Возможен также астмоидный вариант заболевания, при котором через 15-20 мин после контакта с соответствующим аллергеном у пациента наблюдается клиническая картина, весьма сходная с таковой при приступе бронхиальной астмы: явления удушья, в легких выслушиваются свистящие хрипы, после разрешения приступа выделяется серозная мокрота. При любых вариантах острого течения экзогенного аллергического альвеолита выявляется так называемый симптом понедельника (эффект элиминации): за выходные (если антиген связан с профессиональной деятельностью) состояние больного улучшается, практически исчезают жалобы и клинические проявления заболевания, а в первый же день выхода на работу все возобновляется.

Подострая форма протекает скрыто в течение нескольких недель после воздействия, проявляясь кашлем и одышкой, и может прогрессировать до появления цианоза и нарушения дыхания, требующих госпитализации пациента. Иногда подострая форма может развиваться после острой, особенно при продолжающемся воздействии антигена. У многих больных с острой и подострой формами субъективные и объективные признаки заболевания 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 продуктивным кашлем и одышкой при физической нагрузке, похудением без предшествующих проявлений острой или подострой формы. Наблюдается постепенное развитие заболевания на фоне воздействия низких доз антигена. При аускультации в легких выслушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, ослабленное дыхание, при перкуссии определяется коробочный оттенок звука. Развивается булавовидная деформация концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек (Finger clubbing), так называемые пальцы Гиппократ (digitii Hippocratici), что связано с нарушением трофики надкостницы и вегетативной иннервации на фоне длительной эндогенной интоксикации и гипоксемии. В дальнейшем у больных развивается хроническое легочное сердце с прогрессирующей недостаточностью кровообращения.

**!** Среди вариантов экзогенного аллергического альвеолита, развивающихся по причине воздействия лекарственных препаратов, известны «амидароновое» и «метотрексатовое легкое».

Известно, что особенности фармакокинетики амидарона обуславливают легочную токсичность, связанную с очень длительным периодом полувыведения препарата (в течение 6-12 мес). Характерно медленное начало, вялотекущее улучшение состояния пациента после отмены препарата, возможны

Продолжение на стр. 38.

## Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики

Продолжение. Начало на стр. 35.

развитие или рецидив симптомов после прекращения лечения. Поражение легких, вызванное амиодароном, возникает во временном интервале от нескольких недель до нескольких лет терапии данным лекарственным средством (в среднем через 18–24 мес).

«Метотрексатовое легкое» может развиваться при любой продолжительности приема препарата, но риск возникновения пневмопатологии выше в течение 1-го года терапии. Пневмопатия, обусловленная воздействием метотрексата, характеризуется подострым течением (недели от начала приема), реже — острым (дни) и хроническим (месяцы). Диагностические признаки «метотрексатового легкого» включают прогрессирующую одышку, лихорадку свыше 38 °С, тахипноэ более 28 в минуту, признаки интерстициальных изменений при лучевой диагностике, лейкоцитоз, рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания со снижением диффузионной способности легких,  $PaO_2 < 50$  мм рт. ст.

Диагноз экзогенного аллергического альвеолита устанавливается на основании:

- анамнестических признаков (указания в санитарно-гигиенической характеристике условий труда на наличие контакта с определенным антигеном при выполнении профессиональных обязанностей, его определенной экспозиции);
- наличия эпизодов одышки, сопровождающейся сухим кашлем, лихорадкой и недомоганием и развивающейся через несколько часов после ингаляции соответствующего антигена; исчезновения респираторных симптомов заболевания после прекращения контакта с антигеном;
- объективных данных (аускультативных данных, наличия двусторонней крепитации над легкими);
- данных консультаций аллерголога, пульмонолога, профпатолога;
- данных лабораторных методов исследования (повышен уровень интерлейкина-8, который является важнейшим фактором хемотаксиса нейтрофилов; увеличен уровень TNF $\alpha$ , который стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена; повышены скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного протеина; определяется ревматоидный фактор; эозинофилия выявляется редко; фиксируются повышенные уровни общих IgG и IgM; обнаруживаются специфические преципитирующие антитела к причинному антигену (методами двойной диффузии, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментными методами);
- данных инструментальных методов исследования.

При исследовании функции внешнего дыхания выявляется рестриктивный тип вентиляционных нарушений со снижением легочных объемов. Возможны обструктивные изменения со снижением скоростных показателей форсированного выдоха. Диагностируется гипоксемия как при физической нагрузке, так и в покое. Определяются положительные кожные скарификационные пробы (исследование проводится врачом-аллергологом). Провокационный ингаляционный тест положительный. Материалы, которые используют для тестов, готовят из пыли «подозрительного» материала или из экстрактов смеси антигенов субстанций, полученных с помощью различных химических процессов. У чувствительных пациентов после теста могут развиваться выраженные обострения заболевания, значительная гипоксемия, поэтому многие больные неохотно соглашаются на исследование.

При рентгенографии легких на начальной стадии наблюдается обширное затемнение легочных полей, в дальнейшем — множественные мелкие очаговые тени или сетчато-узелковое поражение; при устранении контакта с органической пылью они полностью исчезают. При острой и подострой формах могут 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 проведении компьютерной томографии легких с высоким разрешением выявляются множественные мелкие очаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка, узелковые затемнения, зоны «матового стекла». Часто отмечаются буллезное вздутие легочной паренхимы и трансформация легочной ткани по типу сотового легкого. Иногда наблюдается симптом «воздушной ловушки». Сцинтиграфия легких с галлием позволяет выявить острый альвеолит, однако этот метод исследования неспецифичен, его результаты плохо коррелируют с клинической картиной заболевания и морфологическими изменениями в легких, а отрицательный результат не исключает наличия заболевания.

При анализе бронхоальвеолярного лаважа можно выявить увеличенное в 5 раз содержание различных популяций Т-лимфоцитов (преимущественно CD8+), при «амиодароновом легком» — пенистые макрофаги.

**!** Биопсия легкого показана, если для установления диагноза недостаточно других критериев.

Если биоптат получают в активной фазе болезни, то в нем определяют интерстициальный альвеолярный инфильтрат, состоящий из плазматических клеток, лимфоцитов, иногда эозинофилов и нейтрофилов; гранулемы; слабовыраженный интерстициальный фиброз. Возможно наличие гигантских клеток и телец Шауманна, но оно неспецифично для экзогенного аллергического альвеолита.

Часто развиваются облитерирующий бронхолит, перибронхиальные воспалительные инфильтраты.

**!** Гранулематоз, альвеолит и бронхолит составляют триаду морфологических признаков при экзогенном аллергическом альвеолите, при этом наличие всех элементов имеет место не всегда.

### Дифференциальный диагноз

Сходная рентгенологическая картина наблюдается и при легочных диссеминациях опухолевой природы (бронхиолоальвеолярный рак, карциноматоз, поражение легких при лимфогранулематозе, лейкозах). Необходимо также проводить дифференциальный диагноз с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, гранулематозами легких — саркоидозом, диссеминированным туберкулезом, пневмококкозом; легочными проявлениями при системных васкулитах — узелковом периартериите, гранулематозе Вегенера, идиопатическом гемосидерозе легких, синдроме Гудпасчера.

Так, верификацию саркоидоза осуществляют на основании гистологического исследования биоптатов легочной ткани, позволяющего выявить специфические изменения. Возможно проведение пробы Квейма.

Карциноматоз легких протекает более тяжело, сопровождается интоксикацией и выраженной дыхательной недостаточностью. На рентгенограммах легких выявляются полиморфные очаговые тени с нечеткими контурами, отсутствует «обрубленность» корней легких. Отмечаются быстрое прогрессирование процесса в легких и изменения в периферических лимфатических узлах. Для уточнения диагноза необходимо исследовать мокроту на наличие атипичных клеток, при увеличении периферических лимфатических узлов показана их биопсия.

### Лечение

Поскольку эффективность лечения зависит главным образом от прекращения воздействия антигена, большое значение имеют его идентификация и устранение контакта.

Единственным эффективным средством терапии подострой и хронической форм заболевания являются системные глюкокортикоиды (при острой форме не применяются). Данные препараты отменяют по достижении клинического улучшения или при отсутствии клинического и функционального ответа на лечение. Если в период снижения дозы глюкокортикоидов происходит ухудшение состояния больного, следует вернуться на предшествующую ступень терапии. При резистентности к глюкокортикоидам иногда назначают D-пеницилламин и колхицин (эффективность не доказана).

У пациентов с доказанной гиперреактивностью дыхательных путей применяются бронходилатирующие лекарственные средства. Используются  $\beta_2$ -адреномиметики (фенотерол, формотерол), антихолинэргические препараты (прежде всего ипратропия бромид), реже — метилксантины. При назначении последних следует учитывать, что клиренс теофиллина широко варьирует и снижается с возрастом, при дисфункции печени, декомпенсации сердца, легочном сердце, лихорадке.

При появлении осложнений проводится симптоматическое лечение: длительная кислородотерапия при дыхательной недостаточности, антибиотикотерапия при бактериальных осложнениях, прием диуретиков при застойной сердечной недостаточности и др.

### Прогноз

При экзогенном аллергическом альвеолите прогноз зависит от своевременности выявления заболевания. 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, по крайней мере сомнителен. Даже после прекращения контакта с антигеном заболевание может прогрессировать и трудно поддаваться лечению.

### Профилактика

В основе профилактики экзогенного аллергического альвеолита лежит совершенствование технологических процессов (герметизация, механизация технологий, вынос пультов управления за пределы рабочих помещений, увлажнение воздуха и др.); качественное проведение предварительных (при поступлении на работу) профилактических медицинских осмотров; периодическое аллергологическое обследование работников.

Дополнительными медицинскими противопоказаниями к приему на работу, предполагающую контакт 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 anomalies (пороки развития) органов дыхания и сердца.

**!** Правило при определении трудоспособности пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом состоит в следующем: наличие заболевания является абсолютным противопоказанием к продолжению работы в контакте с веществом, являющимся провоцирующим фактором. Больной признается стойко частично утратившим трудоспособность, стойко нетрудоспособным в своей профессии, нуждающимся в постоянном рациональном трудоустройстве, в медицинской и социальной реабилитации.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.  
РМЖ. Болезни дыхательных путей, 2013, № 7.

3