

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЭКЗОГЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ АЛЬВЕОЛИТОВ

Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, Ж.А. ИСМАИЛОВ, Н.Р. АРАЛОВ, Б.А. ЮЛДАШЕВ, Р.Х. ХОЛЛИЕВ,
Д.А. ЮЛДАШЕВА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

EKZOGEN ALLERGIC ALVEOLITNING DIAGNOSTIKASIGA ZAMONAVIY YONDASHUV

Sh.X. ZIYADULLAYEV, J.A. ISMAILOV, N.R. ARALOV, B.A. YULDASHEV, R.X. XOLLIYEV,
D.A. YULDASHEVA

Samarqand Davlat meditsina institute, O'zbekiston Respublikasi, Samarqand

MODERN APPROACH OF DIAGNOSIS OF ALLERGIC EXOGENOUS ALVEOLITIS

Sh.X. ZIYADULLAYEV, J.A. ISMAILOV, N.R. ARALOV, B.A. YULDASHEV, R.X. XOLLIYEV,
D.A. YULDASHEVA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Одной из многочисленных проблем современной аллергологии, пульмонологии и профессиональной патологии являются альвеолиты различного генеза, зачастую приводящие к диагностическим ошибкам (их принимают за БА или ХОБЛ) и, как следствие, к неверному лечению [2,8,14,18,20]. На сегодняшний день число больных экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) значительно возрастает и составляет около 3% всех пациентов пульмонологического профиля, что требует специального изучения и выбора наиболее информативных методов верификации различных вариантов этого заболевания [1,3,5,6,24]. Аллергические пневмопатии под общим названием - ЭАА возникают вследствие аллергической реакции легочной ткани на интенсивные и длительные ингаляции определенного рода антигенов (АГ) [2,4,6,9,11]. ЭАА представляют собой диффузный гранулематозный воспалительный процесс альвеол и интерстициальной ткани легких, развивающийся под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции преимущественно органических водонерастворимых АГ.

Целью настоящего исследования явилось проанализировать современную литературу, вопросы которых посвящаются перспективным методам диагностики различных вариантов ЭАА и привлечь внимание врачей широкого профиля к данной проблеме.

Диагностический алгоритм ЭАА, как и других аллергических заболеваний базируется на последовательном применении следующих методов исследования: анамнеза, объективных данных, кожного тестирования с некоторыми АГ, исследования функции внешнего дыхания, рентгенографии грудной клетки, лабораторного исследования, исследования лаважной жидкости и биопсии легкого [8,13,15,16,23].

В рамках данной статьи остановимся на современных диагностических методах, рациональный выбор которых позволит врачу не только диагностировать различные варианты ЭАА, но и выявить гиперчувствительность (ГЧ) к причинно-значимым для пациента АГ. Неотъемлемой частью диагностики всех аллергических заболеваний, в том числе и ЭАА, является выяснение 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, развивающейся через несколько часов после ингаляции соответствующего антигена, и исчезновения респираторных симптомов заболевания после прекращения контакта с антигеном. Следующим и ключевым этапом диагностики ЭАА являются данные объективного и инструментального обследования больных. Так, в большинстве случаев ЭАА развивается по пневмоние-подобному варианту и на первый план выходит выраженная одышка и кашель, субфебрильная температура тела, в легких прослушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, ослабленное дыхание, при перкуссии определяется коробочный оттенок звука [1,12,24]. В дальнейшем у больных развивается легочная и легочно-сердечная недостаточность, обычно с неблагоприятным прогнозом. При исследовании функции внешнего дыхания выявляется рестриктивный тип вентиляционных нарушений со снижением легочных объемов. Возможны обструктивные изменения со снижением скоростных показателей форсированного выдоха. Наиболее чувствительным функциональным изменением является диффузионная способность легких (ДСЛ). Ее снижение - один из ранних признаков заболевания. Выраженность изменений ДСЛ может служить предиктором морфологической картины: выявлена достоверная корреляция между диффузионной способностью и выраженностью гистологических изменений, однако исходная ДСЛ не предсказывает дальнейшее течение ЭАА и ответ на противовоспалительную терапию. ДСЛ также является хорошим предиктором кислородного транспорта: ее снижение свидетельствует о выраженности десатурации во время физической нагрузки. Нарушение газообмена обычно отражает гипоксемию в покое, усугубляющуюся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент $P(A-a)O_2$ и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение CO_2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания наблюдается нормальное напряжение O_2 в артериальной крови, но отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки. Определяются положительные кожные скарификационные пробы

(исследование проводится врачом-аллергологом). Положителен провокационный ингаляционный тест. 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 выраженное обострение заболевания, значительная гипоксемия, поэтому многие пациенты неохотно идут на исследование [10,12,18,25]. При рентгенографии легких на начальной стадии наблюдается обширное затемнение легочных полей, в дальнейшем – множественные мелкие очаговые тени или сетчатозелковое поражение, 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 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». В исследовании D. Hansell и соавт. [10,19,21] 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. Сцинтиграфия легких с галлием позволяет выявить острый альвеолит, однако этот метод исследования неспецифичен [5,7,17,21], его результаты плохо коррелируют с клинической картиной заболевания и морфологическими изменениями в легких, а отрицательный результат не исключает наличия заболевания. Ценным методом при диагностике ЭАА признано позитронное томографическое сканирование легких после ингаляции диэтилен-триаминпентаацетата, меченного технецием-99 (^{99m}Tc -DTRA). Данный метод позволяет оценить проницаемость альвеоларно-капиллярной мембраны и диффузного альвеоларного повреждения. Повреждение альвеол при интерстициальных заболеваниях легких отражает снижение клиренса технеция (^{99m}Tc), меченного DTRA, из легких в кровь.

Одним из апробированных методов диагностики аллергических заболеваний, в том числе ЭАА является лабораторная диагностика [2,8,12,18]. При планировании лабораторной диагностики и необходимости применения специфических методов исследования следует учитывать существующие различия в иммунологических механизмах различных типов АлР, так как большинство лабораторных методов дает информацию лишь относительно конкретных участников иммунного реагирования (например, выявлять специфические IgG или IgM при АлР цитоток-

сического типа, а также сенсibilизированные лимфоциты при АлР замедленного типа). Большинство авторов придерживается точки зрения, что основную роль в патогенезе ЭАА играют иммунокомплексные аллергические реакции (3 тип по Джеллу – Кумбсу), хотя возможны и аллергические реакции другого типа (цитотоксического или замедленного). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и специфические антитела активизируют 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 [1,4,6,9,14]. Тем не менее, в последнее время получены данные, что при ЭАА наряду с иммунокомплексной развивается аллергическая реакция замедленного типа. Уже в ранней стадии заболевания, вслед за нейтрофильной инфильтрацией альвеол и мелких дыхательных путей в очаге воспаления появляются лимфоциты. При длительном или многократном поступлении в легкие АГ или вещества, обладающего адьювантным действием, развивается аллергическая реакция замедленного типа, что приводит к образованию гранулем [2,15,20]. Так, клинические лабораторные исследования при ЭАА в периферической крови выявляют умеренный лейкоцитоз, в среднем достигающий до $12-15 \times 10^9/\text{л}$. Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и часто является незначительной. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения СО_2 , 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. При исследовании белковых фракций определяется диспротеинемия (гипергаммаглобулинемия) [1,12,19,20,26]. Достаточно часто повышается уровень общей лактатдегидрогеназы, что может свидетельствовать об активности воспалительного процесса в паренхиме легких. 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.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – важнейший диагностический метод при ЭАА, позволяющий получить для исследования клетки и жидкость из нижних отделов дыхательных путей. Исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости выявляет увеличенное в 5 раз содержание Т-лимфоцитов (преимущественно CD8 Т-лимфоцитов). Соотношение CD4 Т-лимфоцитов к CD8 Т-лимфоцитам превышает 1:2. Сразу после контакта с АГ (при остром ЭАА) лаважная жидкость помимо тучных клеток и нейтрофилов содержит большое количество лимфоцитов CD4. У выздоравливающих от ЭАА, а также у больных с подострой и хронической формами заболевания преобладают лимфоциты CD8 [1,12,15,18,20]. Большое значение для определения активности заболевания имеет содержание не клеточных компонентов БАЛ, таких как иммуноглобулины, альбумин, проколаген-3-пептид, фибронектин, витронектин, муцин-антигены (KL-6), протеины сурфактанта SP-A, SP-D [3,4,6,10]. Липидный состав БАЛ, отражающий систему сурфактанта, при ЭАА существенно изменяется: снижается общий уровень фосфолипидов, меняется соотношение их фракций, уменьшается отношение фосфатидилгликоля к фосфатидилинозитолу. Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза [2,13,14,24]. При подостром течении ЭАА в БАЛ могут присутствовать плазматические клетки.

Наиболее ценную информацию можно получить при помощи открытой биопсии легких (ОБЛ), которая является «золотым диагностическим стандартом» при ЭАА и позволяет не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания и возможный ответ на терапию. Диагностическая информативность ОБЛ превышает 94%. Биопсию производят из нескольких участков: из участков с наибольшими изменениями, по данным рентгенографии или КТ, и из участков с относительно сохранной паренхимой. Обычно берется 2–4 образца из верхней и нижней доли легкого. Язычковые сегменты и средняя доля в меньшей степени подходят для биопсии, поскольку в них обычно развиваются застойные явления или фиброз, не связанный с диффузным заболеванием легких. Кроме обычных морфологических и бактериологических / вирусологических исследований, биопсийные материалы могут использоваться для иммунофлуоресцентного, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований. Это необходимо учитывать уже при заборе материала, поскольку каждое исследование требует специального приготовления и фиксации образцов. Помимо качественной оценки биопсии предложены специальные балльные системы для количественной оценки биопсий, которые учитывают выраженность клеточных воспалительных реакций, фиброза, десквамации, «сотовых» изменений. Такая оценка позволяет стандартизировать оценку биопсийных образцов и более точно установить стадию развития заболевания. Видеосопровождаемая биопсия легких (ВСБЛ) – менее инвазивный метод биопсии, приобретающий все большую популярность в последнее вре-

мя. ВСБЛ позволяет выполнить забор такого же числа и размера образцов, как и при ОБЛ, получить информацию в 95% случаев. Однако при ВСБЛ сокращаются продолжительность дренажа плевральной полости, длительность пребывания больных в стационаре и число осложнений процедуры (около 9%). Во многих клинических и исследовательских центрах отмечается тенденция к повышению доли числа ВСБЛ за счет уменьшения процедур ОБЛ и медиастиноскопии. Трансбронхиальная биопсия (ТББ) используется для диагностики таких заболеваний, как саркоидоз, ЭАА, облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией и без нее. Преимущество ТББ – большая безопасность по сравнению с ОБЛ, недостаток – малый размер получаемого образца, а следовательно, меньшая информативность. Осложнения при ТББ не превышают 7%, летальность практически нулевая. Чрескожная пункционная биопсия (ЧКПБ) – еще один инвазивный метод диагностики. Процедура выполняется специальной режущей иглой типа Silverman под местной анестезией. Информативность ЧКПБ при интерстициальных заболеваниях легких – около 70%, число осложнений – до 30%, летальность нулевая. Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия выполняется лишь у небольшой части больных ЭАА.

Таким образом, благодаря успешному развитию лучевой диагностики, лабораторной медицины перечень современных методов верификации ЭАА пополняется и способствует улучшению раннего распознавания, своевременного лечения и соответственно прогноза данной патологии. Следует также отметить, что среди комплекса новейших диагностических технологий немаловажное значение имеет рациональный выбор специфических и неспецифических методов, правильный анализ и адекватная оценка данных исследований.

Литература:

1. Авдеева О.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит // РМЖ. - Т5, 17. - 2007. - С. 1-13.
2. Артаманова 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. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М., 2008. 256 с.
4. Васильева О.С. Гиперчувствительный пневмонит. // Респираторная медицина. Руководство под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Том 2. -М. 2007.- С. 351-366, 374-382.
5. Величковский Б.Т. Загрязнение атмосферного воздуха. // Респираторная медицина. Руководство под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Том 2. М.2007.- С 366-374.
6. Вознесенский, Н. К. Экзогенный фиброзирующий альвеолит от воздействия аэрозоля конденсата (дыма) оксида цинка // Вестник РАМН. 2004. № 3. С. 18–25.
7. Власов. П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. // М., «Видар», 2008.- 376 с.

8. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е, Лепеха Л.Н и др. Интерстициальные болезни легких.// Клеточная биология легких. Руководство для врачей под редакцией В.В. Ерохина, Л.К.Романовой.//М.«Медицина» 2000.- С.385-410.
9. Илькович М.М, Новикова Л.Н. Экзогенный аллергический альвеолит.// Интерстициальные заболевания легких. Под редакцией М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. - С.- П., 2005.- С. 183-211.
10. Интерстициальные болезни легких / Под редакций Н.А. Мухина. М., 2007. 434 с.
11. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М., 2010. 368 с.
12. Клиническая иммунология и аллергология. /Под ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Аделмана. М.: «Практика». -2000. 806 с.
13. Паттерсон Р., Грэмер Л, Гринберг П. Аллергические болезни (диагностика и лечение). - М.: ГЭОТАР, 2000. - 734 с.
14. Путов Н.В., Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит.// Фиброзирующие альвеолиты.- Л.2005.- С. 100-134.
15. Печковский Д.В., Циссель Г., Мюллер-Кверхайм И. Роль альвеолярного эпителия II типа в иммунопатогенезе интерстициальных заболеваний легких // 11 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Пульмонология. -2001. –Сборник резюме. –с 112.
16. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. // Беларусь. 2000. – С20-35.
17. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Черниченко Н.Ф. Роль бронхологических исследований в диагностике экзогенных аллергических альвеолитов // Пульмонология. -2002.-№5.-с.10 -12.
18. Филиппов В.П. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных заболеваниях легких.//М. «Медицина»-2006.-80с.
19. Ханнингхэйк Г., Ричерсон Х. Экзогенный аллергический альвеолит. From Harrison's Principles of Internal Medicine. — 2002. — 14 th edition.
20. Чучалин А.Г. – Диагностика респираторных заболеваний. // Респираторная медицина. Руководство. Под редакцией академика РАМИН А.Г. Чучалина Т1.-М., 2007. - С. 231-238.
21. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 4. С. 15–19.
22. Camarena A., Estrada A., Carrillo G., Navarro C., Granados J., Selman M. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease //Am. J. Respir.Crit. Care. Med.-2001-v.163, №7.-P.1528-1533.
23. Hinojosa M Stipatosis or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (Stipatenacissima) fibers // J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.-2001.-v.11№2.-P.67-72.
24. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement //Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-2000.-V.161.-P.646-664.
25. Interstitial lung diseases. Ed. D. Oliveri, R.M. du Bois. Eur. Resp. Monograph.-2000.-V.5, Mon. 14.-288 p.
26. Zacharisen MC, Schuler DP, Krup VP, Fink JN The long-tream outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis //Ann Allergy Asthma Immunol.-2002.-V.88, №2.-P. 175-182.