Т.М. Ткачова, *канд. мед. наук, доцент,*
О.М. Охотнікова, *д-р мед. наук, професор, зав. кафедри,*
Н.О. Попова,
О.І. Усова, *канд. мед. наук, доцент,*
Т.П. Іванова
кафедра педіатрії № 1
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ

Канд. мед. наук, доцент Т.М. Ткачова

Д-р мед. наук, професор О.М. Охотнікова

Складний шлях діагностики екзогенного алергічного альвеоліту у дітей

Екзогенний алергічний альвеоліт ***(ЕАА;*** код за МКХ-10: J-67) – це захворювання, при якому спостерігається дифузне ураження паренхіми легень внаслідок вдихання різних екзогенних агентів з утворенням специфічних преципітуючих антитіл та імунних комплексів на поверхні альвеол. Термін «екзогенний алергічний альвеоліт» був запропонований J. Pepys в 1967 р. В українській та іноземній медичній літературі зустрічаються й інші назви цієї патології: «гіперчутливий пневмоніт», «інгаляційна пневмопатія», «інтерстиціальний гранулематозний пневмоніт».

Поширеність ЕАА дещо відрізняється в різних країнах, а саме: в Данії вона становить 4 випадки на 1000 000 дітей, у Великій Британії – 1:100 000 [1], а в країнах колишнього СНД – 0,36 випадку на 100 000 дітей [2]. На жаль, епідеміологічні дослідження в Україні щодо поширення цього захворювання не проводились. Незважаючи на низький рівень поширеності, серед неінфекційних дифузних паренхіматозних захворювань легень у дітей саме цей представник інтерстиціальних захворювань легень зустрічається найчастіше, особливо в дітей, що мешкають у сільській місцевості.

Етіологія

У дітей ЕАА виникає зазвичай через контакт з різними алергенами домашнього оточення. Етіологічні чинники ЕАА наведені в таблиці 1. Зокрема, захворювання може бути пов'язане з проживанням дитини у сирих приміщеннях, контактом з алергенами, що містяться у вологому сіні й зерні. Але найчастіше причиною є контакт з пір'ям і послідом птахів. Треба зазначити, що не всі особи, які контактують з алергенами, хворіють на ЕАА. Так, за даними V. Schlegel (1987 р.), хвороба виникає лише в 1–5% людей, на яких вплинула дія алергену.

Діти, які хворіють на ЕАА, тільки в 5–10% випадків мають обтяжений анамнез щодо алергічних захворювань, в основі яких лежать реакції I (негайного) типу. ЕАА належить до хвороб, які забезпечуються реакціями III–IV типу за класифікацією алергічних і автоімунних реакцій (Gell і Coombs). Клітинні механізми цих реакцій розвиваються протягом 1–3 діб після контакту

Таблиця 1. Етіологічні чинники ЕАА [1, 3–8]

Джерело патогенної дії	Етіологічні агенти
Плісняве сіно, зерно	Термофільні актиноміцети: *Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Thermoactinomyces saccharis, Thermoactinomyces candidum*
Пил екскрементів і пір'я птиць і тварин	Білкові антигени тваринного походження, пташині антигени
Пліснявий ячмінь	*Aspergillus clavatus, Aspergillus fumigatus*
Пліснявий компост грибів	*Microspora faeni, T. vulgaris*
Пліснява сиру	*Penicillium roqueforti, Penicillium casei*
Заражена довгоносиком чи кліщами пліснява мука	Антигени довгоносика амбарного (*Sitophilus granarius*), кліщів (*Dermatophagoides pteronyssinus, Euroglyphus maynei*)
Тирса дуба, кедра, кори клена та пил, який містить частинки бавовни, льону тощо	Антигени рослинного походження та грибів: *Aureobasidium pullulans, Alternaria tennius, Rhizopus nigricans, A. fumigatus*
Аераційні системи і системи зволоження (забрудненні мікроорганізмами вода та повітря)	*Micropolyspora faeni, Naegleria gruberi, Pullularia, Bacillus subtilis, Aspergillus, Mucor, Penicillium, Fusarium, Cephalosporium, Flavobacterium*
Солома	*Streptomyces olivaceus*
Плісняві стручки перцю	*Mucor stolonifer, Penicillium glaucum, Rhizopus nigricans*
Рибна мука	Білки риби (пил рибного борошна)
Молоко	Білки молока
Лікарські засоби	Медикаментозні антигени (протимікробні, протипаразитарні, ферменти та ін.), R-контрастні речовини, лікарські речовини білкового походження
Вода басейну (водні резервуари)	*Acantamoeta, Aspergillus*

з алергеном на відміну від реакцій I типу, які вже через декілька годин мають клінічні прояви [6, 8].

Патогенез

Необхідною умовою розвитку ЕАА є інгаляція антигенного матеріалу з частинками розміром меншим ніж 5 мкм у достатній дозі впродож певного періоду [3].

В основі патогенезу лежить генетично обумовлене порушення регуляції набутого імунітету, зокрема в дитини формується гіперреактивність Т-хелперів, які стимулюють неадекватну продукцію імуноглобуліну (Ig) класу G (преципітинів) у відповідь на аероалергени. Найчастіше їх виявляють у сироватці крові хворих у гострий період захворювання, але в разі хронізації хвороби вони можуть бути навіть відсутні в крові, концентруючись безпосередньо в легеневій тканині.

На ранніх етапах розвитку ЕАА важливу роль відіграють імунокомплексні реакції (3-й тип). Утворення імунних комплексів (ІК) відбувається при взаємодії інгаляційного антигену та IgG. Утворенні ІК активують систему комплементу й альвеолярні макрофаги. Активні компоненти комплементу підвищують проникність судин і чинять хемотаксичний вплив на нейтрофіли та макрофаги, які активуються і починають виробляти прозапальні й токсичні продукти, а саме: кисневі радикали, гідролітичні ферменти, продукти арахідонової кислоти, цитокіни (інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлини-α (TNF-α). Ці медіатори призводять до пошкодження матричних компонентів інтерстицію, некрозу клітин, а також підсилюють гостру запальну відповідь організму, спричинюючи міграцію лімфоцитів і моноцитів у тканини легень, що надалі підтримує реакцію гіперчутливості уповільненого типу. Вищевказані процеси призводять до розвитку нейтрофільного альвеоліту.

Імунні реакції, опосередковані Т-лімфоцитами (4-й тип), включають CD4+-Т-клітинну гіперчутливість уповільненого типу і CD8+-Т-клітинну цитотоксичність. Відмінною особливістю реакцій уповільненого типу є активація макрофагів γ-інтерфероном (INF-γ), який секретується активованими лімфоцитами CD4+. Реакції уповільненого типу розвиваються через 24–48 год після експозиції антигену.

Якщо антигенний стимул не був надмірним і експозиція не повторюється, то відбувається фагоцитоз ІК з наступною повною їх елімінацією. Тривала ж дія алергенів підтримує розвиток реакцій уповільненого типу і призводить до формування гранульом і активації фібробластів ростовими факторами, а отже, до надлишкового синтезу колагену і формування інтерстиційного фіброзу легень [6, 8].

Патоморфологія

Гістологічні зміни залежать від стадії захворювання.Для ***гострої форми*** ЕАА характерно два типи морфологічних змін: запальна інфільтрація стінок альвеол переважно лімфоцитами, макрофагами та плазматичними клітинами та набряк інтерстиційної тканини легень. Макрофаги з пінистою цитоплазмою, оточені мононуклеарними клітинами, патогномонічними для ЕАА. На ранніх стадіях ЕАА виявляють інтраальвеолярний фібринозний і білковий випіт. Нерідко морфологічні зміни зачіпають і бронхіоли, що призводить до розвитку облітеруючого бронхіоліту, утворення лімфатичних фолікул, перибронхіальних запальних інфільтратів.

Для ***підгострої форми*** хвороби характерне утворення неказеозних епітелоїдно-клітинних гранульом в альвеолярних перетинках та стінках дистальних бронхів та бронхіол. Вони схожі на гранульоми при саркаїдозі, але більш рідко розташовані та мають нечіткі межі й без некрозу в центрі (К. Бергман, 1984). Гранульоми зазвичай зникають протягом 6 міс за відсутності повторного контакту з антигеном (рис. 1).

Хронічну форму ЕАА відрізняє переважання проліферативних процесів. Збільшення вмісту клітинних і неклітинних елементів сполучної тканини сприяє формуванню інтерстиціального і внутрішньоальвеолярного фіброзу. Гранульоми трансформуються в сполучнотканинні структури. Характерна наявність тілець Шаумана з відкладенням кальцію і заліза, які можуть досягати значних розмірів. Формуються вторинна емфізема

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 3 (116) 2019
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

легень, кістозні зміни; легені набувають «стільникової» будови [8, 9].

Клініка та діагностика ЕАА

Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society, 2010, 2013) пропонує 6 основних діагностичних критеріїв ЕАА:

- вказівка на дію алергену;
- симптоми хвороби, що почалися через 4–6 год після впливу алергену;
- крепітуючі хрипи на вдиху під час аускультації, частіше в нижніх відділах обох легень;
- повторення симптомів хвороби щоразу при впливі алергену;
- виявлення преципітуючих антитіл класу IgG до підозрілих алергенів;
- зниження маси тіла пацієнта.

Але на даний момент існують і більш ***розширені діагностичні критерії***, які дають змогу більш конкретно діагностувати ЕАА [5, 6, 7, 9, 10]:

- виключення інших інтерстиційних захворювань легень (при проведенні біопсії легень або бронхолегеневого лаважу чи інших методів дослідження не виявлено ознак іншого захворювання);
- постійна прогресуюча задишка;
- інспіраторні крепітації в базальних відділах легень;
- лабораторно: прискорення ШОЕ, підвищення вмісту ЦІК, загальних IgG і IgM, загальної лактатдегідрогенази (може свідчити про активність запального процесу в паренхімі легень), гіпергаммаглобулінемія; для гострої форми характерний лейкоцитоз, нерідко відзначається зсув лейкоцитарної формули вліво; виявлення в сироватці крові специфічних преципітуючих антитіл;
- пізня (типу Артюса) алергічна реакція сповільненого типу при внутрішньошкірному введенні «винного» антигену;
- зміна функції зовнішнього дихання (ФЗД) за рестриктивним типом, що проявляється зниженням життєвої ємності легень, загальної ємності легень, розтяжності легень і утрудненням бронхіальної прохідності за рахунок дрібних бронхів, зниження дифузійної здатності легень;
- порушення газообміну за даними обстеження газів крові або пульсоксиметрії;
- типові зміни на комп'ютерній томографії органів грудної клітки (КТ ОГК): легенева дисемінація змішаного або нодулярного (вузликового) характеру, зони «матового скла», рідко – картина «стільникової легені» (рис. 2);
- співвідношення CD4+/CD8+, як правило, зменшується за рахунок підвищення вмісту CD8+-клітин як у крові, так і в промивних водах бронхів;
- збільшення вмісту сироваткового KL-6 глікопротеїну, часто понад 1000 МО (нормальний рівень <500 МО). Він виявляється переважно на пневмоцитах типу II та альвеолярних макрофагах і часто демонструє підвищений рівень у сироватці у пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією.

За особливостями клінічних проявів і тривалістю захворювання виділяють три форми перебігу хвороби:

- гостра;
- підгостра;
- хронічна.

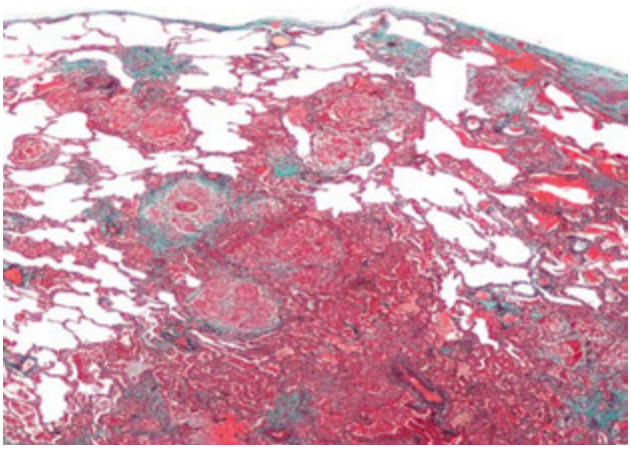


Рис. 1. Гістологічна картина біоптату легені хворого з підгострим перебігом ЕАА

Рис. 2. (A) Комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю (HRCT) пацієнтки з гострим ЕАА демонструє безліч дрібних вузликів. (B) КТ-картина легень пацієнтки з підгострим перебігом ЕАА: поряд з вузликовою дисемінацією наявний синдром «матового скла» та «повітряних пасток». (C) КТ-зображення демонструє ознаки фіброзу легень у задній площині легень та виражений синдром «повітряних пасток» (стрілки)

1. Гостра форма зазвичай розвивається після масивної експозиції антигену, через 4–8 год після контакту, з симптомами тривалістю менше ніж 1 міс, які часто повторюються після нового контакту з «винним» антигеном.

Відзначають наступні варіанти перебігу:

- ***грипоподібний:*** підвищення температури тіла, кашель, задишка, міалгії, артралгії, нудота, головний біль, слабкість. Під час аускультації – жорстке дихання;
- ***пневмонієподібний:*** ознаки вираженої інтоксикації, задишка змішаного характеру, кашель сухий або з мізерним слизовим мокротинням. Під час аускультації легень вислуховують крепітуючі хрипи, більш виражені в базальних відділах обох легень. Оглядова рентгенограма грудної клітки частіше малоінформативна;
- ***бронхітичний:*** сухий непродуктивний кашель, який супроводжується експіраторною задишкою і сухими розсіяними або свистячими хрипами в легенях.

У разі припинення контакту з антигеном симптоми можуть зникати без лікування протягом 24–72 год. Однак, якщо контакт з антигеном триває, зазвичай встановлюють помилковий діагноз: грип, інші форми ГРВІ, пневмонія, гострий бронхіт, дисемінований туберкульоз легень, бронхіальна астма.

2. Підгостра форма розвивається при менш інтенсивній хронічній експозиції «винних» антигенів, з перебігом від декількох тижнів до 4 міс. Основні симптоми: задишка під час фізичного навантаження, швидка стомлюваність, кашель з виділенням мізерної кількості слизового мокротиння, субфебрильна температура тіла, зниження апетиту, схуднення; аускультативно – в базальних відділах легень вислуховується ніжна крепітація.

3. Хронічна форма може розвинутися у разі тривалої інгаляції антигену в невисокій дозі з тривалістю хвороби понад 4 міс. Для неї характерне формування фіброзу, емфіземи, «стільникової легені».

Основним симптомом хронічного перебігу хвороби є прогресуюча задишка, яка супроводжується кашлем, загальним нездужанням, підвищенням втомлюваності, слабкістю. Температура тіла часто залишається нормальною. З появою тривалої гіпоксії спостерігають зміни пальців рук і ніг: формуються «барабанні палички» та «годинникові скельця». З прогресуванням захворювання посилюється дихальна недостатність, формується легеневе серце: з'являються дифузний сіро-попелястий ціаноз, посилення 2-го тону над легеневою артерією, тахікардія, набухання шийних вен, набряки [5, 7].

Диференційна діагностика

Зважаючи на те, що ***основним методом дослідження дітей з ЕАА є КТ***, для диференційної діагностики необхідно розглянути основний синдром ***«дифузної нодулярної (вузликової) дисемінації»***. Дана рентгенологічна ознака характерна для наступних нозологічних одиниць [4, 6, 8]:

- ***часті:*** ЕАА, міліарний туберкульоз, мікоплазменні та хламідійні пневмонії, легеневий гістіоцитоз з клітин Лангерганса;
- ***рідкісні:*** лімфоцитарна інтерстиційна пневмонія при СНІДі, ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, як окремі нозологічні одиниці (неспецифічна, звичайна), так і в складі дифузних захворювань сполучної тканини (ювенільний ревматоїдний артрит, червоний вовчак), саркоїдоз, легеневі васкуліти, лімфопроліферативні захворювання.

Лікування

Терапія ЕАА складається з наступних заходів [12, 11]:

1. Обов'язковий режим елімінації (припинення контакту) алергену.
2. У випадку розвитку гіпоксемії – терапія киснем.
3. Терапія глюкокортикостероїдами (ГКС). Дози й форми введення залежать від тяжкості перебігу захворювання. Пульс-терапія метилпреднізолоном 10 мг/кг (до 1 г) до 3 діб, потім ГКС-терапія метилпреднізолоном в початковій добовій дозі 0,5–1 мг на 1 кг маси тіла (при гострій фазі – 10–14 днів, при хронічній – протягом 2–4 тиж). Показаннями для зниження дози ГКС є зменшення задишки і (або) кашлю, кількості хрипів в легенях, позитивна рентгенологічна і функціональна динаміка, поліпшення самопочуття. Зниження дози преднізолону проводиться зі швидкістю 5 мг/тиж до підтримуючої дози 5 мг/добу (при гострій формі – 3 міс, при хронічній – 6–8 міс).
4. В деяких тяжких випадках можна розглянути призначення цитостатиків, але це рішення має розглядатися з позицій переваг ефективності лікування і виникнення побічних ефектів та узгоджуватись консиліумно. Найчастіше дітям призначають делагіл або плаквеніл, підліткам та дорослим – азотіоприн або циклофосфамід упродовж 6 міс і більше.
5. Фізичні методи лікування: масаж грудної клітки, дихальна та лікувальна фізкультура.
6. Для профілактики інтеркурентних захворювань пацієнтам показано проведення вакцинації проти респіраторних патогенів і грипу.
7. Трансплантація легень може бути запропонована як кінцева терапія в термінальній стадії захворювання.

Помилкова діагностика і продовження контакту з причинним фактором, неправильна лікувальна тактика сприяють загостренню захворювання та інвалідизації пацієнта.

З метою ілюстрації складності діагностики ЕАА наводимо випадок, який спостерігався авторами цієї статті.

Клінічний випадок

Дівчинка М., 8 років, поступила в педіатричне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» 28.12.2015 р. зі скаргами на загальну слабкість, тривалий малопродуктивний кашель, задишку під час незначного фізичного навантаження.

З анамнезу життя дівчинки відомо, що вона народилася здоровою з масою тіла 2900 г, зростом 50 см, від I вагітності з ризиком переривання вагітності в 7 міс гестації, від вчасних пологів. Росла і розвивалась відповідно до віку. Щеплена згідно з календарем вакцинації. Має медикаментозну алергію до ереспалу та флуконазолу у вигляді кропив'янки. Перенесених травм, операцій та гемотрансфузій в анамнезі не було. Протягом життя хворіла на вітряну віспу (в 6 років), гострі респіраторні вірусні інфекції (2–3 рази на рік). Сімейний анамнез щодо алергії та інших захворювань не обтяжений.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина хворіє з початку 2015 р., коли її почали турбувати підйоми температури, малопродуктивний кашель та наростаюча задишка. Місцеві лікарі дані симптоми та результати рентгенологічного дослідження грудної клітки (були виявлені інфільтративні вогнища) розцінили як вогнищеву пневмонію: однобічну – в лютому 2015 р., а потім двобічну – в березні 2015 р. Дитина отримувала антибактеріальну терапією, але без стійкої позитивної динаміки. В грудні 2015 р. звернулась до пульмонолога за місцем проживання. Було призначено КТ ОГК (№ 1), яке виявило двобічне дисеміноване нодулярне ураження легень, ознаки легеневої гіпертензії та лімфаденопатію. Був запідозрений туберкульоз, тому для дообстеження вона була направлена в обласний протитуберкульозний диспансер (стаціонарне лікування з 09.12.2015 по 14.12.2015), де було проведено бактеріоскопію мокротиння з використанням методу кашлевих поштовхів та пробу Манту з 2 ТО. Мікобактерій туберкульозу не було виявлено, а реакція Манту була негативна, тому дитина переведена до ОДКЛ м. Тернопіль з попереднім діагнозом: «Ідіопатична інтерстиціальна пневмонія» (госпіталізація з 14.12.2015 р. по 21.12.2015 р.). Був проведений короткий курс ГКС-терапії (преднізолон парентерально, дози та тривалість курсу у виписці не вказані). На тлі такої терапії відмічалась позитивна динаміка, але вона була незначною та нетривалою. Тому дівчинка направлена на консультацію на кафедру дитячої торакальної хірургії до професора Сокура П.П. (на той час головний дитячий пульмонолог МОЗ України), де була проведена фібробронхоскопія (ФБС). Виявлений дифузний катаральний ендобронхіт та виключені вади розвитку бронхів. Під час бактеріоскопії промивних вод бронхів не було виявлено мікобактерії туберкульозу. Показники дослідження ФЗД свідчили про рестриктивні порушення. З метою уточнення діагнозу запропоновано проведення біопсії легень, але мати відмовилась.

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 3 (116) 2019
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

Враховуючи те, що дисеміновану форму туберкульозу легень було виключено на цьому етапі обстеження, а також особливості картини КТ ОГК та високу частоту серед усіх паренхіматозних захворювань легень саме алергічних уражень, був запідозрений ***ЕАА***. З метою дообстеження дитина була переведена до НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Під час госпіталізації загальний стан дитини був оцінений як середньої тяжкості за рахунок дихальної недостатності 2-го ступеня за змішаним типом. Свідомість ясна, достатньо активна. Нормостенічної статури, задовільного харчування. Шкірні покрови бліді, чисті, синці під очима, помірний періоральний ціаноз, який посилювався під час фізичного навантаження. Відзначалося формування деформацій дистальних фаланг пальців за типом «барабанних паличок». Зів чистий, видимі слизові оболонки бліді, язик вологий, збільшення мигдаликів I–II ступеня. Лімфатичні вузли не збільшені. Перкуторно над легенями без асиметрії, відмічалось помірне притуплення тону в нижніх сегментах з обох боків та помірний коробковий тон по передній поверхні грудної клітки в проекції верхніх сегментів. Аускультативно дихання жорстке, крепітуючі та дрібнопухирчасті хрипи у нижніх відділах з обох боків. Межі відносної серцевої тупості в рамках вікової норми. Діяльність серця ритмічна, тони гучні, чисті, ЧСС – 96 ударів на хвилину. Живіт доступний для глибокої пальпації, не болючий. Печінка та селезінка не збільшені. Набряки відсутні. Симптом Пастернацького і менінгеальні симптоми негативні. Фізіологічні відправлення, за словами батьків, не порушені. М'язовий тонус задовільний, пальпація м'язів безболісна. Суглоби без патологічних змін, об'єм рухів у повному обсязі.

Результати обстеження дівчинки первинного рівня.

Загальний аналіз крові (29.12.15 р.): еритроцити – $4,82 \times 10^{12}$/л, гемоглобін – 133 г/л, лейкоцити – $6,32 \times 10^{9}$/л, паличкоядерні нейтрофіли – 1%, сегментоядерні нейтрофіли – 47%, лімфоцити – 42%, моноцити – 8%, еозинофіли – 1%, базофіли – 1%; тромбоцити – 237×10^{6}/л, ШОЕ – 46 мм/год (відмічається підвищення ШОЕ при нормальному лейкоцитозі та лейкоцитарній формулі, помірна еритроцитемія як реакція на гіпоксію).

Біохімічне дослідження крові (29.12.15 р.): рівень печінкових і ниркових показників в межах норми, ревмопроби негативні.

Загальний аналіз сечі: без патологічних змін.

Спірометрія: життєва ємність легень (ЖЄЛ) – 58%; форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) – 52%; $ОФВ_1$–67%, індекс Тифно (ІТ) – +10, середня миттєва об'ємна швидкість (МОШ) – 78%; $МОШ_{25}$ – 105%, $МОШ_{50}$ – 92%, $МОШ_{75}$ – 54%. Висновок: вентиляційна недостатність – II ступінь за змішаним типом з переважанням рестриктивних порушень з синдромом дистальної обструкції.

Пульсоксиметрія: у спокої SaO_2 – 96%, пульс – 86/хв; після 6-хвилинного фізичного навантаження (ходьба): на 1-й хвилині: SaO_2 – 93% ↓, пульс – 107/хв; на 3-й хвилині: SaO_2 – 96%, пульс – 93/хв. Висновок: виснаження фізіологічного резерву кисневого забезпечення крові легенями.

ЕКГ: варіант вікової норми.

УЗД органів черевної порожнини: варіант вікової норми.

Консультована фахівцями: офтальмолог – без патології; ЛОР-лікар – патології не виявлено.

Оглянута фтизіатром та торакальним хірургом, запропоновано повторити КТ ОГК в динаміці.

КТ ОГК № 2 (від 03.01.2016 р.) При зіставленні з КТ ОГК від 08.12.2015 р. відмічається поліпшення пневматизації легень (яку ми розцінюємо як позитивну реакцію проведеного короткого курсу ГКС-терапії), ***дифузні множинні дрібні вузлики та невеликі зони за типом «матового скла»***; дрібні (до 0,5 см) субплевральні внутрішньолегеневі лімфовузли в S4 і S6 правої легені і S6 лівої легені; серце і великі судини середостіння без особливостей; вільної рідини в плевральній порожнині та перикарді немає (рис. 3).

Враховуючи «вузликовий» характер ураження легень, проведено диференційну діагностику з наступними станами (***вторинний рівень обстеження***):

1. Імунодефіцитні стани.

- ***Імуноглобуліни та ЦІК:*** IgA – 2,77 г/л (норма: 0,34–3,05 г/л), IgM – ↑ 2,25 г/л (норма: 0,31–2,08 г/л), IgG – ↑ 23,17 г/л (норма: 5,72–14,74 г/л), ЦІК – 4,16%, 131 од. щільн. (норма < 50 од. щільн.), ЦІК – 7%, 380 од. щільн. (норма < 150 од. щільн.).
- ***Імунологічне дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові:*** на тлі незначного підвищення загального складу лімфоцитів виявлено помірне підвищення складу натуральних кілерів. Вміст В- і Т-лімфоцитів, а також співвідношення CD4+/CD8+ – в межах вікової норми. Експресія HLA-DR на моноцитах не знижена (табл. 2).

Результати імунологічного дослідження дало змогу виключити первинні та вторинні імунодефіцити, виявити підвищення рівня IgG у 1,7 раза та ЦІК.

2. Можливі алергічні ураження.

Загальний IgE: 92,98 МО/мл (<90) – рівень підвищений.

Враховуючи підвищений рівень загального IgE, була проведена діагностика алергічних уражень легень та виявлена чутливість до грибкових агентів *Candida albicans* – дуже високий рівень антитіл; *Cladosporium herbatum* – помірний; *Aspergillus flavus* – помірний.

З метою діагностики ЕАА було запропоновано дослідження крові дитини на виявлення преципітуючих антитіл класу IgG до грибкових агентів у приватній лабораторії (в лікарні ці дослідження не проводяться), але у батьків на момент обстеження коштів не було.

3. Автоімунні захворювання сполучної тканини (у складі яких можливі альвеоліти). У клінічній картині були відсутні суглобовий, шкірний синдроми, полісерозити, зміни з боку нирок, серця.

ANA-скринінг – негативний результат.

Протеїнограма: альбумін – 53,3%, α_1-глобулін – 2,3%, α_2-глобулін – 12,1% ↑, β-глобулін – 8,2%,

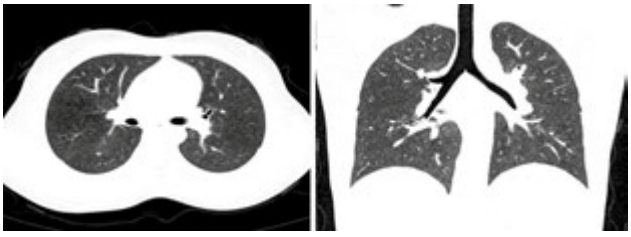


Рис. 3. КТ ОГК №2 (03.01.2016 р.) у поперечному та поздовжньому розрізах

Таблиця 2. Імунологічне дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові дівчинки

Показники	Значення			
	%	Норма, %	Абс. знач. %	Норма, %
Лімфоцити	43	36–43	2,967	2,0–2,7
В-лімфоцити (CD19/CD20+)	13	12–22	0,39	0,3–0,5
В-лімфоцити (CD20/CD5+)	2,5 (18% від усіх В-лімфоцитів)	Не більше ніж 30% від усіх В-лімфоцитів		
Т-лімфоцити (CD3)	73,2	66–76	2,17	1,4–2,0
Т-хелпери (CD3+/CD4+)	38,3	33–41	1,14	0,7–1,1
Т-цитотоксичні (CD3+/CD8+)	33,0	27–35	0,98	0,6–0,9
CD3+/4-/8- (дубль-від'ємні Т-лімфоцити)	3,8% всіх CD3+-клітин	1,6–8,9% від всіх CD3+-клітин		
Т-NK-клітини (CD16/56+/3+)	0,6	2–4	0,02	0,04–0,4
Натуральні кілери (CD16/56+/3-)	15,0	9–16	0,45	0,2–0,3
Співвідношення CD4/CD8			1,2	1,0–1,4
CD3+/HLA-DR+ (активовані Т-лімфоцити)	3,2	2–10	0,09	0,09–0,3
Моноцити/HLA-DR+	91%	Вище 88%		

γ-глобулін – 24,1% ↑. Висновок: підвищений рівень γ-глобуліну свідчить про можливий автоімунний механізм хвороби.

Відсутність клінічних і лабораторних ознак дало змогу виключити дифузні захворювання сполучної тканини.

4. Інфекційні ураження легень.

Антитіла класу IgM та IgG до Chlamydia pneumoniae – негативний результат.

Антитіла класу IgM та IgG до Mycoplasma pneumoniae – негативний результат.

Мікоплазмоз та хламідіоз легень за даними імуноферментного аналізу було виключено.

5. Інвазивні форми грибкових ураження легень були виключені на підставі негативного посіву мокротиння та нормальних показників імунного статусу дитини.

6. Легеневий туберкульоз. Повторно оглянута фтизіатром, який передивився проведені КТ-знімки та попередні дослідження мокротиння, результати реакції Манту, туберкульоз знову був виключений.

7. Саркоїдоз не був підтверджений, оскільки за даними КТ не було виявлено значущої внутрішньогрудної лімфаденопатії, не було виявлено також системності процесу у вигляді ураження очей, нирок, печінки, нервової системи, шкіри.

8. Легеневий гістіоцитоз був виключений на підставі результатів КТ ОГК, які не виявили кістозно-бульозних утворень у паренхімі легень (патогномонічна ознака даної патології).

9. Відсутність системного ураження судин (кровохаркання, еритроцитурії, артеріальної гіпертензії та як наслідку – анемії) дало можливість виключити ***легеневі васкуліти.***

10. Лімфопроліферативні захворювання були виключені на підставі відсутності виразного інтоксикаційного синдрому, гепатоспленомегалії, лімфаденопатії та вогнищевих уражень легень (у дитини вони дифузні).

Проведено консиліум у складі: зав. кафедри педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика проф. Охотнікова О.М., зав. кафедри клінічної імунології і дитячих інфекційних хвороб НМАПО ім. П.Л. Шупика проф. Волоха А.П., науковий керівник відділення дитячої алергології і пульмонології, д.м.н. Речкіна О.О., зав. відділення дитячої алергології і пульмонології Інституту фтизіатрії і пульмонології Промська Н.В., доц. Ткачова Т.М., доц. Яковлева Н.Ю.

Заключення консиліуму: враховуючи наявність у дівчинки прогресуючої задишки, крепітуючих двобічних хрипів у нижніх відділах легень, підвищення рівня ЦІК, IgG, ШОЕ, γ-глобулінів, рестриктивний характер змін ФЗД, наявність дисемінованих змін дрібнонодулярного характеру на КТ ОГК, а також підвищену чутливість до грибкових агентів та позитивну динаміку від короткого курсу ГКС при виключенні інших паренхіматозних захворювань легень, з найбільшою ймовірністю стан дитини можна оцінити як ЕАА, підгостра форма.

Призначено базисну терапію ГКС в дозі 1 мг/кг/добу (30 мг/добу) на 4–6 тиж на тлі препаратів калію та кальцію, фамотидину; запропоновано контроль артеріального тиску та глікемії крові.

На тлі лікування відмічалась позитивна клінічна динаміка: зменшення задишки, а з часом і підвищення фізичної активності; зникнення інтоксикаційного синдрому та синдрому хронічної гіпоксії; зникнення перкуторних та аускультативних відхилень; покращення лабораторних показників (табл. 3, 4): нормалізація рівнів ЦІК, IgG, ШОЕ, γ-глобулінів; за даними ФЗД, поліпшення показників ЖЄЛ з 58% до 73%; покращення результатів пульсоксиметрії.

За даними КТ спостерігалось поліпшення пневматизації легень, зменшення інтенсивності, а згодом і кількості міліарних вузликів (рис. 4, 5).

Враховуючи позитивну клінічну й лабораторну динаміку, з 6-го тижня лікування розпочато зниження дози ГКС до 0,5 мг/кг/добу, яку підтримували протягом 3 міс. Наступні 3 міс продовжили зниження дози ГКС до 4 мг і призначали її тривало.

Враховуючи довготривалу стабільну клініку, дитині через 1,5 року від початку лікування були відмінені

© Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 3 (116) 2019
ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua

Таблиця 3. Загальний аналіз крові в динаміці спостереження

Дата	Еритроцити (10^{12}/л)	Гемоглобін (г/л)	Лейкоцити (10^9/л)	Паличкоядерні нейтрофіли (%)	Сегментоядерні нейтрофіли (%)	Лімфоцити (%)	Моноцити (%)	Еозинофіли (%)	Тромбоцити (10^6/л)	ШОЕ мм/год
29.12.15 р. (для порівняння)	4,82	133	6,32	1	47	42	8	1	237	46
01.03.16 р.	5,22	143	21,4	1	64	26	9	–	254	15
06.07.16 р.	4,75	134	8,0	1	40	50	8	1	97	2
21.09.16 р.	4,97	141	9,38	1	55	32	10	2	237	3

Таблиця 4. Імунологічні дослідження крові в динаміці спостереження

Дата	IgG (5,72–14,74 г/л)	IgA (0,34–3,05 г/л)	IgM (0,31–2,08 г/л)	ЦІК – 4,16% (до 50 од. щільн.)	ЦІК – 7% (до 150 од. щільн.)
02.03.16 р.	12,48	2,10	1,35	62	223
06.07.16 р.	11,11	1,32	1,07	30	63
21.09.16 р.	14,12	1,69	1,18	–	24

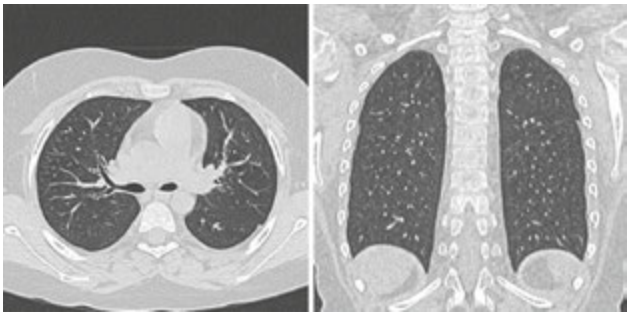


Рис. 4. КТ ОГК №3 (01.03.16 р.) в поперечному та поздовжньому розрізах

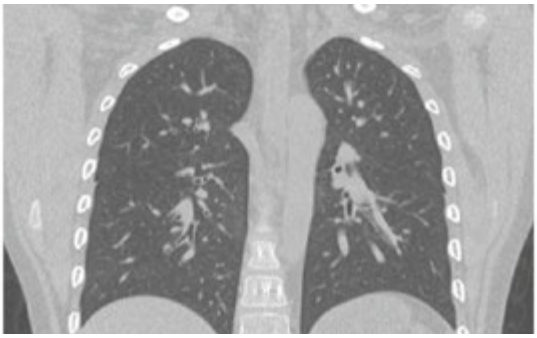


Рис. 5. КТ ОГК №4 (23.09.2016 р.) в поздовжньому розрізі

ГКС, але повна відміна останніх через 2 міс призвела до загострення з відновленням задишки, хрипів та погіршення контрольної КТ-картини. У зв'язку з цим була проведена пульс-терапія протягом 3 днів, після чого призначено ГКС (метипред) в дозі 0,5 мг/кг терміном 3 міс, що призвело до відновлення позитивної клінічної динаміки. На даний час обговорюється питання про проведення дослідження крові з метою виявлення преципітуючих антитіл класу IgG до грибкових і пташиних алергенів.

Висновки

- ЕАА є однією зі складних для діагностики нозологічних одиниць.
- Основними діагностичними методами є КТ легень, дослідження промивних вод бронхів та виявлення специфічних антитіл до «винних» алергенів.
- Основною рентгенологічною ознакою підгострої форми ЕАА є синдром «центрилобулярної нодулярної дисемінації».
- З метою підтвердження діагнозу ЕАА необхідно виключити інші дисеміновані захворювання легень, зокрема туберкульоз, саркоїдоз, легеневий гістіоцитоз, імунодефіцити, захворювання сполучної тканини та ін.
- Базисне лікуванняи дає змогу контролювати стан дитини і відновити морфологію легень, однак розпізнавання «винного» алергену і його елімінація є необхідною умовою запобігання загостренням та прогресування захворювання.

Список літератури

1. ZelmanM., Pardo A., Talmadge E. Hypersensitive Pneumonitis Conclusion in Diagnosis and Pathobiology. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. August 15, 2012.
2. Бережний В.В. Педіатрія: національний підручник.Т1. 2013.
3. Hypersensitive Pneumonitis (External Allergic Alveolitis). CCOHS (Canadian Center for Occupational Healthand Safety). 4 January, 2017.
4. Galeazzo G., Riario S., Marinou A. Hypersensitive pneumonitis: a complex lung disease. Journal of Clinical Allergy. 2017;15.
5. Hirschaman J., Piparath S., Godwin J. Hypersensitive pneumonitis: historical, clinical and radiologic review. 2009;29:1021–1038.
6. Caleb Se, Geffen D. Hypersensitive Pneumonitis. Medscape. December 11, 2017.
7. Burke S., Dalphin J., Boyd G., Baldwin S., Calvert E. Hypersensitive pneumonitis: modern concepts. European Respiratory Journal. 2001;18:81–92.
8. Patel A.M., Ryud J.H., Charles E., Ryd C.E. Hypersensitive pneumonitis: modern concepts and future issues. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001;5:661–670.
9. Pereira C., Jimenez A., Kuranishi L., Storrer K. Chronic Hypersensitive Pneumonitis. Journal of Asthma Allergies. 2016;9:171–181.
10. Kurland K., Deterling R. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;3:376–394.
11. Ratjen F., Costabel U., Griese M., Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitive pneumonitis. European Respiratory Journal. 2007;21:144–148.
12. Баранов А.А. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. 2009. С. 178.

СЛОЖНЫЙ ПУТЬ ДИАГНОСТИКИ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА У ДЕТЕЙ

Т.М. Ткачева, Е.Н. Охотникова, Н.О. Попова, О.И. Усова, Т.П. Иванова
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика
Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев

Резюме

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) – сложное для диагностики заболевание. К основным диагностическим методам относится КТ легких, исследование промывных вод бронхов и выявление специфических антител к провоцирующим аллергенам. Главным рентгенологическим признаком ЭАА является синдром «центрилобулярной нодулярной диссеминации». Лечение должно включать базисную терапию и элиминацию аллергена. Сложность рассмотренного клинического случая заключалась в необходимости исключения других диссеминированных заболеваний легких и в том, что аллерген так и не был установлен.

Ключевые слова: экзогенный аллергический альвеолит, диссеминированные заболевания легких, дети.

DIFFICULT WAY OF DIAGNOSTICS OF EXOGENOUS ALLERGIC ALVEOLITIS IN CHILDREN

T.M. Tkacheva, E.N. Okhotnikova, N.O. Popova, O.I. Usova, T.P. Ivanova
P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET», Kiev

Abstract

Exogenous allergic alveolitis (EAA) is a difficult for diagnosis disease. The main diagnostic methods are CT of the lungs, bronchial washings and the detection of specific antibodies to provoking allergens. The main radiological feature of EAA is the «centrilobular nodular dissemination» syndrome. Treatment should include basic therapy and allergen elimination. The complexity of the considered clinical case was the need to exclude other disseminated lung diseases and the fact that the allergen haven't been determined.

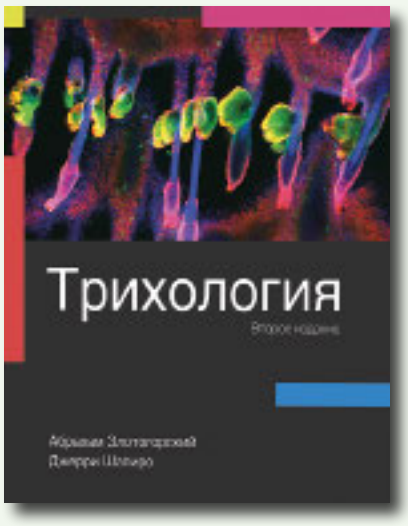
Key words: exogenous allergic alveolitis, disseminated lung diseases, children.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Трихология

Второе издание, дополненное и переработанное

Абрахам Златогорский, Джерри Шапиро
Под редакцией проф. Александра Литуса
Перевод с английского проф. Юлии Овчаренко



В коллективном труде, созданном под редакцией ведущих мировых специалистов в дерматологии – Абрахама Злотогорского (Иерусалим) и Джерри Шапиро (Нью-Йорк), рассмотрены современные аспекты диагностики и лечения заболеваний волос и волосистой части кожи головы. В лаконичном, но исчерпывающем тексте освещен чрезвычайно широкий спектр вопросов: от основ биологии волосяного фолликула и современных методов исследования волос до терапевтических подходов к лечению самых распространенных трихологических нозологий. Во втором издании нашей книги освещены передовые достижения последних лет, которые позволили лучше понять аспекты нормального функционирования различных отделов волосяного фолликула, а также прояснить патогенез многих трихопатологий, представлены инновационные методы терапии болезней волос и результаты проведения исследований эффективности известных препаратов. Особое внимание уделяется новым методам диагностики в трихологии. В большинство глав внесена обновленная информация, отражающая современные воззрения в этой области. Кроме того, к этому изданию добавлены четыре уникальных раздела, посвященных трихоскопии и трансплантации волос.

Руководство адресуется практикующим врачам, интернам и студентам.

По вопросам приобретения и распространения книги обращайтесь: office@dermjournal.com.ua
+38 044 353 11 77, +38 095 282 66 53