

Гиперэозинофильный синдром у детей

А.С. Сенаторова, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой,
Л.Н. Черненко, к.мед.н., ассистент кафедры,
кафедра педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета,
КУОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков

Легочные эозинофилии (синоним PIE-синдром – pulmonary infiltration with eosinophilia) – группа заболеваний и синдромов, характеризующихся преходящими легочными инфильтратами и эозинофилией крови, превышающей $1,5 \times 10^9$ /мл, эозинофилией мокроты, лаважной и плевральной жидкостей.

Основные анатомические и физиологические особенности эозинофилов:

- нормальное количество эозинофилов в периферической крови – 1-6%;
- абсолютное количество эозинофилов – $0,08-0,37 \times 10^9$ /л;
- количество эозинофилов обратно пропорционально возрасту человека (наибольшее – у новорожденных);
- эозинофилы располагаются преимущественно в тканях (100-500 тканевых эозинофилов на 1 эозинофил крови).

Эозинофилы в организме человека выполняют функции главной защиты против личиночных стадий паразитарных инфекций (свойство цитотоксичности, при которой убивается покрытая антителами личинка), а также модулятора реакций гиперчувствительности (ингибитора и регулятора реакции гиперчувствительности немедленного типа).

В зависимости от количества эозинофилов в периферической крови различают следующие степени эозинофилии:

- незначительная (до 15-20% клеток);
- умеренная (20-50% клеток);
- выраженная (более 50% клеток).

Основными механизмами развития эозинофилии крови являются:

- механизм АТ-зависимого хемотаксиса при паразитарных инфекциях (при участии IgE, IgG);
- истинный механизм гиперэозинофилии крови, опосредованный через IgE (при аллергии);
- ответ на хемотаксический фактор, выделяемый опухолевыми клетками;
- собственно опухолевая эозинофилия (субстратом опухоли являются клетки эозинофильного ростка).

До настоящего времени классификация заболеваний органов дыхания, сопровождающихся гиперэозинофильным синдромом у детей, в Украине отсутствует. Согласно классификации *A. Fischman (1980 г.)*, у взрослых легочные эозинофилии включают 5 нозологических форм:

- эозинофильная пневмония паразитарного генеза;
- химически индуцированная (лекарственная) легочная эозинофилия;
- эозинофильная пневмония с бронхообструктивным синдромом;
- эозинофильная пневмония с системными проявлениями (миелопролиферативный гиперэозинофильный синдром);
- эозинофильная пневмония неясной этиологии.

Проявления легочной эозинофилии достаточно разнообразны: от наличия летучих эозинофильных легочных инфильтратов, эозинофильной пневмонии, эозинофильных гранулем, плевральных эозинофилий до васкулитов различной этиологии (лекарственной, паразитарной).

С учетом этиологического фактора выделяют **первичные** (этиологический фактор остается невыясненным) и **вторичные** легочные эозинофилии: лекарственные повреждения легких (45%), паразитарные инвазии легких (25%), грибковая сенсibilизация легких (25%), новообразования (до 1%).

Больные предъявляют жалобы, типичные для острых заболеваний органов дыхания: повышение температуры тела до субфебрильной и фебрильной, кашель, одышка.

Гиперэозинофильный синдром можно наблюдать при следующих заболеваниях органов дыхания:

- простая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера);
- острая эозинофильная пневмония;
- хроническая эозинофильная пневмония;
- синдром Черджа – Стросс;
- идиопатический эозинофильный синдром;
- аллергический ринит;

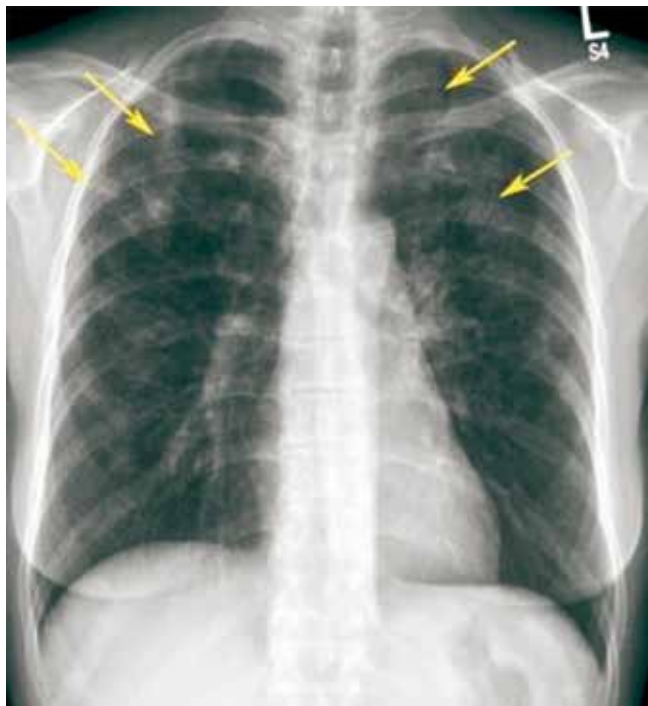


Рисунок. Рентгенограмма органов грудной клетки: эозинофильные «летучие» инфильтраты

- бронхиальная астма;
- аллергический бронхопультмональный аспергиллез;
- бронхоцентрический гранулематоз (гистиоцитоз Х, саркоидоз);
- инфекционные заболевания, вызванные паразитами;
- аллергические реакции, вызванные приемом медикаментов;
- экзогенный аллергический альвеолит.

Алгоритм врачебной тактики при гиперэозинофилии крови и предположении о наличии эозинофильного поражения органов дыхания таков:

- тщательное изучение анамнеза (с установлением наличия домашних животных), отягощенного аллергологического анамнеза (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит), аллергических реакций на лекарственные препараты (на этапах лечения всех заболеваний);
- физикальное обследование (выявление полиорганности поражений);
- исследование крови, бронхоальвеолярного лаважа, мокроты; многократные исследования на глистную инвазию, антитела к грибам;
- определение уровня IgE;
- гистологическое исследование материала с целью выявления специфических морфологических изменений органов и тканей.

Решающими в диагностике заболевания являются *исследование крови и рентгенография органов грудной полости*. Интересен тот факт, что эозинофилия наиболее выражена не во время максимального развития легочного инфильтрата, а спустя несколько дней.

У детей наиболее часто встречается **простая эозинофильная пневмония, или синдром Леффлера**, для которого характерно наличие «летучих инфильтратов» (**рисунок**), выявляемых, как правило, только при рентгенографии органов грудной полости и нередко самостоятельно разрешающихся. Доказано, что в основе развития синдрома Леффлера лежат следующие факторы: атопическая сенсibilизация к аллергенам цветочной пыльцы, грибковым антигенам (особенно рода аспергилл); гельминтная инвазия (аскаридоз, стронгилоидоз, шистосомоз, анкилостомидоз, парагонимоз, токсокароз); лекарственная пищевая аллергия. Эозинофилию предопределяет не только наличие гельминтов с тканевой локализацией паразитов и личинок, но и миграция глистов, которые не адаптированы к организму человека – *Toxocara canis*, *Toxocara cati*.

Патогенез окончательно не выяснен. Известно, что инфильтрация тканей эозинофилами происходит вследствие их привлечения из кровотока различными хемотаксическими факторами:

- эозинофильным хемотаксическим фактором анафилаксии, который выделяется тучными клетками (лаброцитами) при их активации как иммунными (IgE-обусловленными), так и неиммунными механизмами;
- гистамином;
- фрагментами компонентов комплемента, особенно C5a;
- некоторыми лимфокинами.

Для синдрома Леффлера характерны жалобы на сухой кашель (реже – влажный, с отделением вязкой мокроты), одышка, болезненность в области трахеи. На рентгенограмме органов грудной полости определяются инфильтраты округлой формы диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, иногда с двусторонней локализацией. Легочные инфильтраты могут наблюдаться до нескольких недель, мигрировать по легочным полям и самостоятельно разрешаться, не оставляя рубцовых изменений в легких. В анализе крови определяется повышение количества эозинофилов более чем на 10%, характерно повышение уровня IgE.

Прогноз заболевания благоприятный. Как правило, дегельминтизация и устранение воздействия аллергена приводят к выздоровлению и назначение глюкокортикостероидов (ГКС) не требуется. В некоторых случаях отмечается спонтанное разрешение инфильтратов.

Острая эозинофильная пневмония (острый эозинофильный пневмонит) характеризуется тяжелым течением с развитием симптомов острой легочной недостаточности, бактериальной деструкции легких, острого респираторного дистресс-синдрома; наличием более 40% эозинофилов, в том числе в лаважной и плевральной жидкости. Благоприятный прогноз при лечении ГКС, отрицательный результат бактериологического исследования (с целью выявления инфекционной природы патологического процесса), отсутствие связи с приемом лекарственных препаратов.

Клинически для острой эозинофильной пневмонии характерно острое начало, на протяжении 1-5 дней, симптомы острой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки. Больные предъявляют жалобы на боль в груди, миалгию, гипертермию. При объективном обследовании над легкими аускультативно выслушивается ослабленное везикулярное дыхание и распространенные мелкопузырчатые («целлофановые») хрипы. При проведении рентгенографии органов грудной полости фиксируют интенсивные инфильтраты смешанной природы, распространяющиеся как на альвеолярное, так и на интерстициальное пространство (чаще в верхних легочных полях). При исследовании периферической крови выявляют нормальное количество или незначительную (до 15%) эозинофилию. При этом в лаважной и плевральной жидкостях регистрируют 40% и более эозинофилов. С помощью компьютерной томографии легких выявляют диффузные консолидирующие инфильтраты, которые распространяются на альвеолярную ткань и интерлобарные перегородки; быстрое и частое (в 50% случаев) повреждение плевры. *Морфологические особенности* острой эозинофильной пневмонии:

- острое и диффузное геморрагическое поражение альвеол с выраженной инфильтрацией эозинофилами, которые депонируются в альвеолах и интерстициальной ткани;
- гиалиновые мембраны;
- гиперплазия пневмоцитов второго типа;
- наличие кластеров эозинофилов (5-10 клеток в поле зрения).

Особенностью данной патологии является *быстрая регрессия процесса на фоне лечения ГКС*. В большинстве случаев назначается преднизолон в дозе 1-3-5 мг/кг/сутки с постепенной отменой препарата. Ингаляционные стероиды (флутиказон, будесонид) эффективны после отмены перорального применения кортикостероидов, а также на фоне рецидива заболевания.

Хроническая эозинофильная пневмония (хронический эозинофильный пневмонит) в настоящее время рассматривается как вариант простой легочной эозинофилии, которая отличается от синдрома Леффлера существованием и рецидивированием эозинофильных инфильтратов в легких более 4 недель. Для нее характерны длительная фебрильная лихорадка, интоксикация, снижение массы тела, высокая эозинофилия крови в сочетании с инфильтратами в легких и плевральным выпотом.

Суть диагностики хронического эозинофильного пневмонита состоит в исключении атопической сенсibilизации, микотической и паразитарной инфекции. Применяют дегельминтизацию, антимикотическую терапию, назначают ГКС в дозе 20-30 мг/сутки (в пересчете по преднизолону) в течение 4-6 недель. Прогноз в большинстве случаев — благоприятный.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (синдром Леффлера II, фибропластический прите-

ночный эндокардит) — характеризуется длительным повышением уровня эозинофилов в периферической крови и инфильтрацией этими клетками многих органов и систем с развитием полиорганного поражения.

При *установлении диагноза* необходима ориентация на следующие признаки:

- эозинофилия крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев;
- отсутствие паразитарной инфекции и аллергических заболеваний;
- доминирование симптомов полиорганного патологического процесса.

Начало заболевания острое или подострое. Первые проявления — анорексия, снижение массы тела, слабость, тошнота, абдоминальная боль, диарея, непродуктивный кашель, зуд кожи, лихорадка, потливость в ночное время, венозное тромбообразование. Позднее среди клинических проявлений выделяется *полиорганный синдром*, а именно:

- со стороны органов дыхания — интерстициальные инфильтраты в легких, плевральный выпот;
- при обследовании сердечно-сосудистой системы — застойная сердечная недостаточность, шумы сердца, нарушения ритма и проводимости (следствие эндомикардиального фиброза);
- со стороны желудочно-кишечного тракта — гепато- и/или спленомегалия;
- отмечается дисфункция ЦНС в виде расстройств поведения, делирия, деменции, комы, энцефалопатии, полинейропатии, инсульта;
- со стороны системы крови отмечается анемия, реже — тромбоцитопения, лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$);
- в миелограмме — гиперплазия эозинофильного ростка.

Клинически при обследовании органов дыхания отмечается непродуктивный кашель, одышка, рентгенологически выявляются инфильтраты, возникающие вследствие миграции эозинофилов в паренхиму легкого; при далеко зашедших стадиях — фиброз легких, инфаркт-пневмонии.

Лечебная тактика при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме состоит в назначении ГКС на этапе полиорганного поражения (до 60-90 мг/сутки), цитостатиков и препаратов интерферона (при полиорганном поражении и низкой терапевтической эффективности ГКС). При отсутствии полиорганного поражения специфическая терапия не показана, рекомендуется наблюдение больного.

Прогноз неблагоприятный, несмотря на терапию ГКС или цитостатическими препаратами около 75% больных погибают после 3 лет заболевания.

Трудности представляет **дифференциальная диагностика с бронхиальной астмой (БА)**, особенно при повторных рецидивах заболевания. БА характеризуется приступообразным развитием обструкции, не связанной с вирусной инфекцией, имеется контакт с аллергеном. У больных прослеживается отягощенный аллергологический анамнез, признаки пищевой аллергии, атопического дерматита.

та, алергического ринита как в комплексе, так и самостоятельно. Эпизоды сухого кашля чаще всего возникают в ночное время и сочетаются с приступами удушья. При лабораторном исследовании отмечается увеличение уровня IgE, повышение количества эозинофилов в крови, снижение уровня Т-супрессоров, сывороточного и секреторного IgA. Особые трудности в постановке диагноза БА возникают в раннем детском возрасте. Диагностические критерии БА у детей раннего возраста представлены в **таблице**.

Аллергический бронхопульмональный аспергиллез – иммунокомплексное заболевание дыхательных путей, которое развивается вследствие колонизации поверхности слизистой оболочки трахеи и бронхов плесневым грибом рода *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*).

Фоном аспергиллеза являются состояния, приводящие к снижению общей сопротивляемости организма – неполноценное питание, фоновые заболевания (сахарный диабет, саркоидоз, туберкулез, заболевания крови, онкологические процессы, инфаркт легкого, деструктивные процессы в легких), переутомление, длительное лечение антибактериальными, гормональными и цитостатическими препаратами, радиотерапия.

Особенностью этого заболевания являются частые обострения, эпизоды длительной обструкции дыхательных путей, признаки рецидивирующей инфекции дыхательных путей, образование слизистых пробок, развитие бронхоэктазов.

Клиническими признаками бронхиальной обструкции при аллергическом бронхопульмональном аспергиллезе являются обострение обструкции, сопровождаемое повышением температуры тела; наличие мокроты, которая приобретает ко-

ричневый цвет (возможна примесь крови); гиперэозинофилия как крови, так и мокроты; обнаружение колоний гриба в мокроте; выявление специфических антител к грибам рода *Aspergillus* и высокое содержание IgE.

Гистологическая картина при аллергическом бронхопульмональном аспергиллезе характеризуется особым вариантом поражения легких, который описан именно при этом заболевании и получил название «бронхоцентрическая гранулема» (бронхиолит с формированием слизистых пробок, которые обтурируют просвет дыхательных путей, эозинофильная пневмония и бронхоцентрическая гранулема). Гранулема образуется в ответ на антителообразование и является причиной развития необратимой обструкции дыхательных путей мелкого калибра, плохо устраняемой традиционными бронхолитиками.

Основу **терапии** аспергиллеза составляют противогрибковые антибиотики, имеющие наивысшую активность к грибам рода *Aspergillus* (амфотерицин В, амфоглюкамин, кетоконазол, флуцитозин). Препараты вводят ингаляционно, аэрозольно, трансбронхиально и трансторакально, через микродренаж в зашитой ране. Осуществляют десенсибилизацию аспергиллезными экстрактами, как и при других микозах – препаратами йода, при обострениях – преднизолоном, эуфиллином. По показаниям (при наличии гранулем) – выполняют оперативное лечение.

Паразитарные инфекции. Различают три механизма развития эозинофильной пневмонии при паразитозах – инвазия паразитов в легкие, их временное обитание в легких в рамках жизненного цикла или попадание в легочную ткань через кровотоки. Эозинофилы мигрируют в легочную ткань для борьбы с паразитами, что приводит к раз-

Таблица. Диагностические критерии бронхиальной астмы у детей раннего возраста
(О.И. Ласица, Е.Н. Охотникова, 2000 г.)

Главные (большие)	Дополнительные (малые)
Четкий семейный атопический анамнез: наличие атопических заболеваний в нескольких поколениях или у нескольких близких родственников в одном поколении	Сомнительная аллергическая наследственность: наличие аллергических заболеваний (неатопической природы) в одном поколении или у одного из близких родственников
Типичные приступы удушья или удлиненного свистящего выдоха, особенно в ночное время или в утренние часы	Приступообразный ночной кашель при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке и патологии гастроэзофагеальной зоны
Три и более рецидива бронхообструктивного синдрома при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке	Четкая связь развития бронхообструктивного синдрома с влиянием инфекционных аллергенов
Четкая связь развития бронхообструктивного синдрома с воздействием неинфекционных аллергенов	Наличие умеренной эозинофилии
Высокий уровень эозинофилии	Наличие низких и умеренных уровней общего IgE в крови
Высокий уровень общего IgE в крови	Наличие у ребенка других проявлений аллергии (пищевой, медикаментозной), атопии
Высокая эффективность пробного противоастматического лечения	

Примечание: наличие 2 и более больших и 1 малого критериев свидетельствует о достоверном диагнозе; наличие 1 большого и 2 малых критериев говорит о вероятном диагнозе. В последнем случае необходимо проведение пробного противоастматического лечения.

виту еозиніфічної пневмонії. К *паразітам, внедряючимся в легкіе*, належать легочний со-сальщик (*Paragonimus westermani*, возбудитель легочного парагоніоза), ленточні черви ехінококк (*Echinococcus*) і свиної цепень (*Taenia solium*). К *паразітам, временно заселяючимся в легкіе* в ході життєвого циклу, належать людські аскариди (*Ascaris lumbricoides*), кишечні угриці (*Strongyloides stercoralis*), анкілостоми (*Ancylostoma duodenale*) і некаторі (*Necator americanus*). Еозиніфічна пневмонія, викликана паразитами цієї групи, часто носить назву синдрому Леффлера. *Паразити третьої групи попадають в легочну тканину посередством заносу масивних скоплень яєць* через кровоток. К таким паразитам належать трихінієли (*Trichinella spiralis*), кишечні угриці (*Strongyloides stercoralis*), людські аскариди (*Ascaris lumbricoides*), анкілостоми і шистосоми.

Лекарственная легочная эозинофилия характеризується наступними особливостями:

- висока еозиніфілія крові, що поєднується з пошкодженням тканин;
- застосування таких препаратів, як антибіотики, сульфаниламід, ацетилсаліцилова кислота, солі золота, хемотрипсин, зуфілін, вітаміни групи В, папаверин, преднізолон, нітрофуран, фенітоїн, триптофан, ампіцилін, ацетамінофен, пентаміцидин, ранітидин, солі металів, серосодержачі солі, які здатні порушувати реактивність еозиніфілів.

В останні роки описана гіпереозиніфілія, що розвивається в відповідь на застосування ГКС, лактекса, хромогліката натрію. Крім того, описані наступні *змієння паренхіми легкіх*, що виникають під впливом різних лікарських препаратів:

- некардіогенний набіг легкіх (викликаний саліцилатами, пеніциліном, діуретиками, інгібіторами моноаміноксидаз, галоперидолом, опіатами, барбітуратами, цитостатиками, лідокіном, гіпотіазидом, амфотеріцином В, колхіцином);
- фіброзуючий альвеоліт (обумовлений цитостатиками, нітрофуранами, гангліоблокаторами, адіурекріном);
- гіперчутливий набіг (спровоцирований антибактеріальними препаратами, сульфаниламидами, нітрофуранами, цитостатиками, дифеніном, солями золота, D-пеніцилламіном, амідароном);
- фосфоліпідоз легкіх (обумовлений амідароном);
- облітеруючий бронхіоліт (викликаний D-пеніцилламіном, сульфосалазіном);
- синдром Гудпасчера (D-пеніцилламін);
- порушення легочного кровообігу (вслідствие приєму пероральних контрацептивів, прогестинів, ГКС, діуретиків, контрастних речовин, а також випадкової відміни антикоагулянтів).

Для всіх форм лікарської легочної еозиніфілії характерна зв'язь з застосуванням тих або

інших лікарських препаратів, відміна яких супроводжується поліпшенням стану хворого, нормалізацією лабораторних показувачів.

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) – загальна назва групи алергічних пневмопатій, які виникають вслідствие алергічної реакції легочної тканини на інтенсивні і довготривалі інгаляції певного роду антигенів. ЕАА представляє собою дифузний гранулематозний запальний процес альвеол і інтерстиціальної тканини легкіх, що розвивається під впливом інтенсивної і тривалої інгаляції переважно органічних водонерастворимих антигенів. Захворівання вперше було описано J. Campbell в 1932 г. у п'яти фермерів, у яких спостігалось розвиток гострих респіраторних симптомів після роботи з вологим заплісневелим сіном. Ця форма захворівання отримала назву «легке фермера». В нинішнє час захворівання може реєструватись у дітей. Етіологічним фактором ЕАА в дитячому віці частіше є TORCH-інфекція. Більшість експертів приходять до висновку, що приблизно 5-15% осіб, підвергшися експозиції високої концентрації етіологічного агента, захворівають гіперчутливим набігом. Тим не менше, більшість осіб, підвергшися експозиції антигенного матеріалу, не захворівають ЕАА, що дозволяє передположити участь в розвитку захворівання, крім екзогенних, і ендогенних факторів, які вивчені поки недостатньо.

Для розвитку ЕАА необхідно глибоке – до альвеол – проникновіє антигена, тому його величина не повинна перевищувати 5 мкм, він повинен бути стійким до дії лізосомальних ферментів, а його експозиція (контакт з антигеном) повинна бути тривалою.

Групи антигенів, викликаючі ЕАА:

- мікроорганізми (бактерії, гриби, простейші) і продукти їх життєдіяльності – білки, гліко- і ліпопротеїди, полісахариди, ферменти, ендотоксини;
- білкові субстанції тваринного і рослинного походження (сировоточні білки, екскременти домашніх птахів, шерсть домашніх тварин і пр.);
- низкомолекулярні зв'язки і лікарські засоби;
- антигени рослинного походження (опилки дерев, заплісневела солома, екстракти кофейних зерен і пр.).

Більшість авторів приєднують до точки зору, що основну роль в патогенезі ЕАА грають імунні комплексні алергічні реакції (3-й тип по Деллу – Кумбсу), хоча можливі і алергічні реакції іншого типу (цитотоксичного або запізненого). Циркулюючі імунні комплекси і специфічні антітіла активізують систему комплемента і альвеолярні макрофаги. Останні виділяють інтерлейкін-2, хемотаксичні фактори, протеолітичні ферменти, активні кислородні радикали, що сприяють росту фіброblastів, продукції колагена. В результаті

развивается альвеолобронхиолит, происходит образование гранулем, фиброзирование интерстиция легких. 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 антигена или вещества, обладающего адьювантным действием, развивается аллергическая реакция замедленного типа, что приводит к образованию гранулем. Сразу после контакта с антигеном (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.

Клиническая картина. В зависимости от течения ЭАА имеет следующие формы: острую; подострую; хроническую. Характер течения ЭАА 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.

В типичных случаях *острая форма* развивается через 4–12 ч после контакта с антигеном и быстро проходит после его прекращения. Среди общих симптомов отмечаются недомогание, озноб, чувство стеснения в груди, потливость, головная боль, боли в конечностях, кашель, одышка. Состояние напоминает таковое при остром вирусном или бактериальном респираторном заболевании.

Развитие ЭАА возможно по *пневмониеподобному* варианту: на первый план выходит выраженная одышка, в легких прослушиваются крепитация, хрипы. При элиминации антигена в течение нескольких дней больные выздоравливают.

Возможен также *астмоидный* вариант ЭАА, при котором через 15–20 мин после контакта с соответствующим антигеном наблюдается клиническая картина, весьма сходная с таковой при приступе БА: явления удушья, в легких прослушиваются свистящие хрипы, после разрешения приступа выделяется серозная мокрота.

Для любых вариантов острого течения ЭАА характерен «симптом понедельника»: за выходные дни (если антиген связан с профессиональной деятельностью) состояние больного улучшается, практически исчезают жалобы и клинические проявления ЭАА, а в первый же день выхода на работу все возобновляется.

При *подострой форме* ЭАА (продолжительно действуют небольшие дозы антигена) общие симптомы заболевания менее выражены. Больные жалуются на утомляемость, похудение, одышку и кашель. Объективно определяются признаки бронхита. Каждое очередное обострение сопровождается более медленным выздоровлением больного и уже неполным восстановлением функции легких.

Хроническая форма ЭАА развивается при многолетнем длительном контакте с небольшими дозами антигена. Больные жалуются на одышку даже при небольших физических нагрузках, постоянные кашель со скудной слизистой мокротой и недомогание, снижение работоспособности, потерю аппетита, снижение массы тела, миалгию, субфебрильную температуру тела. При аускультации в легких выслушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, ослабленное дыхание, при перкуссии определяется коробочный оттенок звука. В дальнейшем у больных развивается легочная и легочно-сердечная недостаточность, обычно с неблагоприятным прогнозом.

Диагноз ЭАА устанавливают на основании:

— *анамнеза*: указания на наличие профессионального или домашнего антигена, его определенной экспозиции, установление связи между действием антигена и клинической симптоматикой;

— *объективных данных*: аускультативных данных, признаков дыхательной недостаточности при хроническом течении;

— *показателей кожного тестирования* с некоторыми антигенами: прик-тест — при эпидермальной аллергии; внутрикожная проба; патч-тест — при аллергии к некоторым химическим веществам (моющие средства и пр.);

— *данных исследования функции внешнего дыхания*: для всех форм экзогенного аллергического альвеолита характерен рестриктивный тип дыхательных нарушений со снижением легочных объемов, диффузионной способности и податливости легких, а также гипоксемия после физической нагрузки, а затем и в покое. Скорость развития дыхательных нарушений зависит от формы заболевания. На ранних стадиях заболевания, как правило, наблюдается нормальное напряжение O_2 в артериальной крови, однако уже отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки;

— *данных рентгенографии грудной клетки*: при острых и подострых формах ЭАА наиболее частыми находками являются снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», распространенные узелково-сетчатые затемнения (до 3 мм во всех участках легких). Рентгенологические изменения при остром течении ЭАА обычно разрешаются в течение 4–6 недель при отсутствии повторного контакта с причинным антигеном. Для подострой и хронической форм характерны множественные мелкоочаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка. Возможно формирование содового легкого. При компьютерной томографии можно выявить диффузное повышение плотности ткани легких, утолщение стенки сегментарных бронхов, множественные мелкоочаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка;

— *показателей лабораторного исследования*: при остром ЭАА в крови выявляется умеренный лейкоцитоз, в среднем до $12-15 \times 10^9/л$. Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и часто является незначительной. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения скорости оседания эритро-

цитов (СОЭ), 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. Особое значение при ЭАА имеет обнаружение специфических преципитирующих антител к «виновному» антигену (методами двойной диффузии по Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментными методами);

— *результатов исследования лаважной жидкости*: можно выявить увеличенное в 5 раз содержание Т-лимфоцитов (преимущественно CD8); соотношение CD4 Т-лимфоцитов к CD8 Т-лимфоцитам превышает 1:2;

— *результатов биопсии легкого* (вначале транс-бронхиальной, а при ее неинформативности — открытой): при ЭАА биопсия легкого позволяет выявить три основных признака — лимфоцитарный бронхолит, интерстициальную инфильтрацию из плазматических клеток и лимфоцитов (в поздней стадии — интерстициальный фиброз) и единичные, беспорядочно расположенные гранулемы без некроза. Эти изменения наиболее четко выражены при подостром и хроническом течении ЭАА. Если биопсия проведена при острой форме заболевания, типична интерстициальная и альвеолярная инфильтрация из плазматических клеток, лимфоцитов, а также эозинофилов и нейтрофилов, иногда в сочетании с гранулемами.

В качестве диагностических критериев, которые можно использовать практически на любом уровне, можно предложить *anamnestические признаки*:

- длительное воздействие частиц органической пыли относительно небольшого размера;
- наличие эпизодов одышки, сопровождающейся сухим кашлем, лихорадкой и недомоганием, раз-

вивающейся через несколько часов после ингаляции соответствующего антигена, и исчезновение респираторных симптомов заболевания после прекращения контакта;

- двусторонняя крепитация над легкими;
- аллергическая реакция поздняя (типа Артюса) или замедленного типа при внутрикожном введении соответствующего антигена;
- выявление рестриктивных нарушений легочной вентиляции;
- рентгенологическая картина легочной диссеминации смешанного или узелкового характера с переходом в сотовое легкое;
- выявление в сыворотке крови специфических антител.

Лечение заключается в прекращении контакта с антигеном.

При остром течении ЭАА медикаментозного лечения можно не проводить. Единственным эффективным средством лечения подострой и хронической форм ЭАА являются системные ГКС — преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 1-2 мес. с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сутки). Преднизолон отменяют по достижении клинического улучшения или при отсутствии клинического и функционального ответа на него. Если в период снижения дозы преднизолон происходит ухудшение состояния больного, то следует вернуться на предшествующую ступень терапии.

Прогноз при ЭАА зависит от своевременности выявления заболевания. При остром и подостром течении ЭАА изменения в легких обратимы, и спустя несколько дней, недель или месяцев после прекращения контакта с антигеном симптомы заболевания полностью исчезают. При хронической форме ЭАА прогноз сомнителен. Заболевание может прогрессировать даже после прекращения контакта с антигеном и трудно поддаваться лечению.

Клинический пример

Для иллюстрации диагностики и течения заболевания с гиперэозинофильным синдромом, приводим выписку из истории заболевания **мальчика К., 6 лет**, который находился в пульмонологическом центре областной детской клинической больницы г. Харькова.

Родители ребенка обратились к участковому врачу с жалобами на повышение температуры до 37,0-38,2 °С, частый навязчивый кашель, одышку. Со слов матери, ребенок заболел 4 дня назад, когда впервые появился кашель: вначале редкий, сухой; затем, в течение суток, кашель приобрел навязчивый характер, отмечался постоянно, в том числе и в ночное время. Мать связывает начало заболевания с контактом ребенка с больным ОРЗ (в семье болен отец). На 2-е сутки температура повысилась до 38 °С, кашель стал более продуктивным, интенсивность его уменьшилась, однако появилось затрудненное дыхание и заложенность носа. По рекомендации участкового педиатра ребенок получал амоксициллин, амброксол, виброцил (назальный спрей). На фоне проводимого лечения состояние ре-

бенка не улучшилось; по направлению педиатра с диагнозом: «Острый обструктивный бронхит. Пневмония?» ребенок был доставлен в стационар.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Период новорожденности протекал без осложнений. До 4 месяцев находился на грудном вскармливании. При введении заменителей грудного молока (адаптированные молочные смеси) отмечались реакции в виде аллергического дерматита, респираторные инфекции сопровождались явлениями бронхиальной обструкции (2-3 раза в год). Травм, операций не было. Среди перенесенных инфекционных заболеваний — ветряная оспа в возрасте 4 лет. Вакцинация — соответственно календарю прививок.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести; одышка экспираторного характера, с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры; кашель влажный, дистанционные хрипы; SpO₂ — 92%. Ребенок беспокойный, капризный, аппетит снижен.

Физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрастным параметрам. Кожа бледная, сухая, отмечается умеренно выраженный цианоз носогубного треугольника, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы – затылочные, шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые – мелкие, подвижные, безболезненные. Со стороны костной системы – признаки диспластического статуса: уплощение грудной клетки, асимметрия расположения лопаток, сандалевидная щель, плоскостопие. Дыхательная система: носовое дыхание несколько затруднено из-за выделений слизистого характера; слизистая задней стенки глотки, миндалин – рыхлая, незначительная гиперемирована, миндалины гипертрофированы, налетов нет. Грудная клетка цилиндрической формы, имеет место уплощение в сагиттальном направлении; межреберные промежутки сглажены, отмечается фиксация плечевого пояса, инспираторное втягивание надгрудной ямки. Перкуторно определяется коробочный оттенок звука симметрично с обеих сторон грудной клетки. Частота дыхания 32 в мин. Аускультативно: дыхание жесткое, выдох удлиннен, рассеянные сухие и звучные влажные мелкопузырчатые хрипы над обоими легочными полями, больше справа. Частота сердечных сокращений 110 в мин, тоны сердца звучные, ритмичные, учащены; короткий систолический шум на верхушке и в V точке, в другие области сердца не проводится. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не выступает из подреберья; селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в сутки, оформлен. Мочеиспускание безболезненное, диурез достаточный. Со стороны нервной и эндокринной систем патологических отклонений не выявлено. Диагноз при поступлении: «Острый обструктивный бронхит. Пневмония?».

Для купирования обструктивного синдрома проведено ингаляторное введение β_2 -агонистов (вентолин) через небулайзер. Явления бронхиальной обструкции уменьшились, однако аускультативные данные сохранялись; при этом асимметрия хрипов в легких стала более явной: справа на уровне проекции 3-го сегмента отмечалось обилие звучных мелкокалиберных влажных хрипов; слева – рассеянные сухие и влажные разнокалиберные хрипы.

Таким образом, данные анамнеза (кашель, лихорадка в течение 3 дней, отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения, контакт с больным ОРЗ) и данные объективного обследования (интоксикационный синдром, асимметрия физикальных данных в легких) позволили поставить предварительный диагноз: «Первичная внегоспитальная правосторонняя пневмония. Бронхообструктивный синдром».

Данные дополнительных методов обследования:

– клинический анализ крови (при поступлении): гемоглобин – 112 г/л, СОЭ – 15 мм/ч, лейкоциты – $11,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 12%, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 47%, лимфоциты – 30%, моноциты – 6%;

– клинический анализ мочи, копрологическое исследование – без патологических изменений;

– данные рентгенограммы органов грудной полости (при поступлении): в легких симметрично с обеих сторон повышение прозрачности легочных полей. Справа, в проекции верхней доли, на уровне 3-го сегмента отмечается воспалительная инфильтрация очагово-сливного характера, средней интенсивности, с нечеткими

контурами. Корни структурны, тень сердца не изменена, синусы свободны. Заключение: правосторонняя очаговая пневмония.

Наличие эозинофилии крови, сведения дополнительного анамнеза (в доме собака) послужили поводом для проведения исследования крови на наличие антител к гельминтам (результат положительный – повышение уровня антител к токсокарам).

Ребенок получал лечение: стол № 5, гипоаллергенная диета, цефуроксим в/в струйно 100 мг/кг/сутки (через периферический катетер), затем перорально 10 мг/кг/сутки; мебендазол (вермокс) 3 мг/кг, амброксол 15 мг 3 раза в день, левоцетиризин (алерон) 5 мг 1 раз в день, сальбутамол (вентолин) через небулайзер в возрастных дозировках. В течение трех дней состояние ребенка улучшилось: температура нормализовалась, явления бронхиальной обструкции значительно уменьшились, нормализовался сон, улучшился аппетит. Физикальные данные – уменьшение гиперпневматизации легких (уменьшение интенсивности коробочного звука), исчезновение сухих свистящих хрипов с обеих сторон, мелкопузырчатых хрипов слева. Справа локализация мелкопузырчатых хрипов сохранялась, количество их уменьшилось.

На 4-й день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось: отмечалось повышение температуры до $38,3^\circ\text{C}$, появились выделения из носа, кашель усилился, усилились явления бронхиальной обструкции. Данное состояние расценено как следствие реинфицирования, однако, учитывая ухудшение физикальных данных, проведена повторная рентгенография органов грудной клетки, исследование крови в динамике, клиническое исследование мокроты.

На рентгенограмме органов грудной полости: в проекции левой верхней доли, на уровне 3-го сегмента отмечается средней интенсивности инфильтрация очагового характера, округлой формы, с четкими контурами. Корни структурны, тень сердца не изменена, синусы свободны. Заключение: Эозинофильный инфильтрат?

Результаты анализа крови – увеличение степени эозинофилии до 29%. В цитологическом исследовании мокроты – эозинофилия до 34 клеток в поле зрения, кристаллы Шарко – Лейдена. Уровень общего IgE – в пределах возрастной нормы.

Таким образом, клиническое течение заболевания, данные рентгенографии органов грудной клетки (наличие летучих инфильтратов в легочной ткани), эозинофилия мокроты, эозинофилия крови и ее нарастание параллельно с изменениями физикальных данных и рентгенологических изменений в легких позволили сделать заключение о наличии у ребенка эозинофильной пневмонии.

К лечению добавлено введение дексаметазона внутривенно 1 мг/кг/сутки. Вопрос относительно продолжения и длительности антибиотикотерапии являлся предметом дискуссии и клинического разбора, в результате которых было решено продолжить введение антибиотика (цефуроксим перорально) до 7 дней; продолжить терапию противогельминтным препаратом (альбендазол [вормил]); учитывая длительность антибактериальной терапии, с целью предупреждения развития дисбиоза кишечника назначен пробиотик.

На фоні короткого курсу дексаметазона (в течение 3 днів) стан дитини покращився, відзначалась швидка позитивна динаміка – купірування бронхообструктивного синдрому, нормалізація аускультативних даних.

При проведенні контрольної рентгенографії органів грудної клітки через 2 тижні перебування в стаціонарі інфільтративних змін легочної тканини не виявлено; відзначалось симетричне посилення легочного рисунка. Еозинофілія крові становила 15%.

Ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению.

Таким образом, приведенный клинический случай показывает, что при рентгенологически подтвержденной пневмонии, сопровождающейся явлениями бронхообструкции и эозинофилии крови (независимо от ее степени) на фоне отягощенного аллергологического анамнеза необходимо проведение дифференциальной диагностики с эозинофильной пневмонией (синдромом Леффлера).

Приводимый клинический случай вряд ли можно отнести к разряду «трудных диагнозов», однако диагностический поиск осложняется схожестью симптомов эозинофильной пневмонии, острого обструктивного бронхита и пневмонии, обусловленной инфекционными агентами, а также

довольно частым наличием эозинофилии в крови у детей младшего возраста. Затрудняет диагностику также и небольшая частота встречаемости эозинофильной пневмонии в детской популяции, обусловленная, по-видимому, трудностью верификации заболевания.

Литература

1. Авдеева О.Е. и др. // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. – М., 1998. – 462 с.
2. Константинович Т.В. Легочные эозинофилии // Здоровье Украины. – № 10. – 2007. – С. 50-51.
3. Костюченко М.В. Современные методы рентгенодиагностики хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 2. – С. 33-38.
4. Мостовой Ю.М., Константинович Т.В. Эозинофильные поражения легких // Мистецтво лікування. – 2006. – № 3 (29). – С. 36-41.

5. Практическая пульмонология детского возраста // Под редакцией В.К. Таточенко. – М.: Медицина, 2001. – 268 с.
6. Сложный пациент в педиатрии // Под редакцией проф. Сенаторовой А.С. – Харьков, 2012. – 380 с.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей // Под редакцией А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004.

АНОНС

XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю

«Питання імунології в педіатрії»

31 жовтня – 1 листопада 2013 року, м. Київ

До участі у конференції запрошуються педіатри, дитячі імунологи, дитячі інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, науковці.

Наукова програма:

- Первинні та вторинні імунодефіцити.
- Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей.
- Імуноterapia.
- Імунодефіцит-асоційовані (опортуністичні) інфекції.
- Антибактеріальна терапія інфекційного синдрому.
- Імунологічні механізми в розвитку захворювань у дітей.
- Значення харчування та вітамінів для нормального функціонування імунної системи.
- Вікові особливості імунної системи та проблема дітей, що часто хворіють.
- Автоімунні захворювання.
- Імунологічні методи в діагностиці інфекційних хвороб.

Контактні особи з питань участі в конференції:

професор Чернишова Людмила Іванівна (044-412-26-98);
доцент Лапій Федір Іванович (моб. тел.: 050-38-10-892, 044-412-26-98).

У рамках конференції буде працювати виставка лікарських засобів та лабораторних тестів. Учасники отримують сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

Місце проведення: НМАПО імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9 (зупинка метро «Дорогожичі»; тролейбус № 16 – зупинка «Вул. Дорогожицька»).

Реєстрація учасників конференції: 31 жовтня 2013 р. з 9:00.

Початок роботи конференції: 31 жовтня 2013 р. о 10:00.