

Н.С. ЛЕВ, к.м.н., Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Гиперчувствительный пневмонит – наиболее частая форма интерстициальных болезней легких в детском возрасте. В статье рассмотрены вопросы этиологии, диагностики, особенностей клинического течения этого заболевания у детей. Представлены собственные наблюдения 186 детей, у которых был диагностирован гиперчувствительный пневмонит.

Ключевые слова:

дети

*интерстициальные болезни легких
гиперсенситивный пневмонит
гиперчувствительный пневмонит
глюкокортикостероиды*

Гиперчувствительный пневмонит известен с начала XVIII в., впервые Рамаццини в 1713 г. описал симптомы болезни у сельскохозяйственных рабочих, занятых на работе с зерном. Кэмпбелл в 1932 г. диагностировал заболевание у 5 пациентов, работавших с заплесневевшим сеном. В литературе встречаются и другие названия этой патологии: «экзогенный аллергический альвеолит», «ингаляционные пневмопатии», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» и др. [1–6].

Большей частью заболевание рассматривается как профессиональная патология. В МКБ-10 представлены различные формы заболевания в зависимости от этиологических профессиональных факторов под кодами J.67-J.67.9. Вместе с тем очевидно, что болезнь развивается не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, почвы, а также в связи с неблагоприятной экологией жилища, содержанием в домашних условиях животных, и особенно птиц.

В 2009 г. гиперчувствительный пневмонит (ГП) был включен в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [7]. В детском возрасте ГП рассматривается как редкая патология. В зарубежной литературе за последние 50 лет описано всего 95 случаев гиперчувствительного пневмонита у детей [8]. Однако не исключено, что заболевание встречается чаще, чем диагностируется, поскольку у детей выявление гиперчувствительного пневмонита представляет существенные сложности, требует специальных методов исследования.

В нашей стране наибольший опыт по наблюдению детей с этой патологией был накоплен в клинике пульмонологии МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. Так, В.Н. Нестеренко (1992) наблюдала 126 детей разного возраста [9].

В основе гиперчувствительного пневмонита лежит иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и бронхов вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [10].

Наиболее частыми причинами заболевания являются белки животного и растительного происхождения, грибы, простейшие, химические вещества. Самыми значимыми из неблагоприятных факторов домашней среды считаются термофильные актиномицеты, которые встречаются в почве, компосте, воде, в фильтрах кондиционеров, а также антигены птиц и грибковые антигены [11]. Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками – гамма-глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез различных птиц. Болезнь может развиваться при использовании пуховых одеял и подушек. Среди грибковых антигенов при гиперчувствительном пневмоните наибольшее значение имеют грибы рода *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, *Alternaria*. Концентрация спор этих грибов повышена в сырых, плохо проветриваемых помещениях.

Гиперчувствительный пневмонит может возникнуть в результате воздействия нескольких антигенов, что доказывается обнаружением у пациентов сразу нескольких видов антител. Необходимым условием развития гиперчувствительного пневмонита является ингаляция антигена в достаточной дозе и в течение определенного времени. При этом, судя по данным литературы, среди тех, кто подвергается действию аллергена, заболевают примерно 5–15% [12].

Тот факт, что большинство людей, подвергшихся воздействию антигена, не болеют гиперчувствительным пневмонитом, предполагает наличие, кроме внешних факторов, зависимости от генетической предрасположенности и особенности иммунного ответа. В пользу этого положения свидетельствуют семейные случаи заболевания [12].

Наши наблюдения касаются 186 детей от 8 месяцев до 16 лет, больных гиперчувствительным пневмонитом, в т. ч. 57 пациентов первого года жизни. Болезнь развивалась в различные возрастные периоды. У самого маленького пациента болезнь дебютировала в 2 мес.

При этом обычно болели дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям. Мы отмечали отягощенность по аллергическим заболеваниям в семьях детей с гиперчувствительным пневмонитом практически в 74%.

У большинства больных удавалось проследить причинно-следственный фактор, приведший к болезни. В частности, заболевание было связано с проживанием ребенка в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами.

По нашим наблюдениям, для заболевания достаточно непродолжительного и непостоянного контакта с причинно-значимым аллергеном, например пребывание на отдыхе в деревне, где имелись птицы и домашние животные, поездки к родственникам, проживающим в сыром помещении. Годовалая девочка заболела после недельного контакта с попугаем.

В развитии гиперчувствительного пневмонита ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации P.E. Gell, R.R. Coombs, 1968).

Иммунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития заболевания. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4+-Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8+-Т-клеточную цитотоксичность. Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключается в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена.

В иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы вовлекаются стенки альвеол, бронхов и бронхиол [10, 13]. Образование гранулем, альвеолит и бронхиолит составляют т. н. триаду морфологических признаков при гиперчувствительном пневмоните, хотя все элементы триады представлены не всегда [2]. В воспалительный процесс также могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура.

По особенностям клинического течения и длительности заболевания выделяют острый, подострый и хронический варианты болезни. Термин *острый* обычно относится к эпизоду болезни с бурным началом, но чаще указывает на любой вид гиперчувствительного пневмонита с симптомами продолжительностью менее одного месяца.

Проявления острого гиперчувствительного пневмонита описывают как «гриппоподобный симптомокомплекс», который включает в себя лихорадку, озноб, слабость, кашель, одышку. Симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней, однако часто повторяются вновь после нового контакта с «виновным» антигеном. Острая форма диагностируется довольно редко, и правильный диагноз во многом зависит от настороженности врача. Подострым течением считается заболевание от нескольких недель до 4 мес. Большинство больных с острым и подострым течением гиперчувствительного пневмонита могут полностью выздороветь при условии удаления аллергена.

Хроническим считается течение болезни более 4 мес. Оно характеризуется формированием фиброза, эмфиземы, сотового легкого.

Замечено, что хроническое течение гиперчувствительного пневмонита, как правило, развивается при длительном воздействии ингалируемого антигена в невысоких

дозах. Нераспознанный или нелеченый подострый гиперчувствительный пневмонит также может приобрести хроническое течение.

У всех наблюдавшихся у нас детей было хроническое течение болезни. У большинства из них (76%) в дебюте присутствовали острые эпизоды болезни с высокой температурой, одышкой, кашлем, выделением мокроты. Лишь у 24% детей начало болезни было постепенным, одышка длительное время оставалась незамеченной. При этом эпизоды острых атак или отсутствовали, или возникали через несколько месяцев от дебюта болезни. Истинный характер заболевания у большинства детей устанавливался не сразу, пациенты, как правило, наблюдались по поводу обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, пневмонии. От дебюта заболевания до постановки правильного диагноза нередко проходило от 2 мес. до 5 лет. Только у 14% больных в течение первых 2 мес. было заподозрено интерстициальное заболевание легких, и больные были направлены в специализированные пульмонологические отделения.

Клиническая картина гиперчувствительного пневмонита не имеет специфических признаков. Основным симптомом является одышка в покое, усиливающаяся при физическом напряжении. Мы наблюдали одышку у большинства наших пациентов (84%). Достаточно характерны физикальные изменения в легких – крепитирующие хрипы на вдохе, т. н. целюфановые хрипы. Нередко им сопутствовали свистящие хрипы, указывающие на наличие бронхообструкции (64%). Заболевание протекало с различной степенью тяжести. У большинства детей периоды относительно благополучия сопровождались обострениями болезни до 4–6 раз в год. Обострения нередко провоцировались присоединением респираторной инфекции. При прогрессировании болезни эпизоды обострений становились более тяжелыми и длительными. Довольно часто имели место т. н. внелегочные симптомы. Характерна потеря веса, отставание в физическом развитии. При тяжелом течении наблюдалось изменение ногтей и концевых фаланг пальцев рук в виде «часовых стекол» и «барабанных палочек».

Очевидно, что болезнь развивается не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, почвы, а также в связи с неблагоприятной экологией жилища, содержанием в домашних условиях животных, и особенно птиц

Нельзя не заметить, что у детей раннего возраста заболевание имело некоторые клинические особенности. Процесс у большинства детей раннего возраста начинался остро, сопровождался выраженной одышкой, кашлем, хрипами в легких, гипертермией, интоксикацией. Тяжесть клинических проявлений в дебюте заболевания была настолько выражена, что практически всегда требовала госпитализации детей в отделения реанимации и неотложной терапии.

В отечественной терапевтической практике принято выделять три клинические формы заболевания: пневмоническую, бронхитическую, астматическую [2]. У детей, на наш взгляд, такое разделение достаточно условно, т. к. в большинстве случаев клиническая картина меняется в зависимости от периода заболевания.

Для диагностики гиперчувствительного пневмонита чрезвычайно важны данные рентгенологического обследования, и особенно компьютерная томография (КТ). Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является точным и чувствительным методом визуализации гиперчувствительного пневмонита, патологические изменения при этом выявляются более чем у 90% пациентов [14].

Для гиперчувствительного пневмонита характерно наличие мелкоочаговых теней, которые могут быть столь выраженными и обильными, что иногда имитируют картину милиарного туберкулеза. Определяются области матового стекла, а также зоны повышенной прозрачности и неравномерного вздутия легочной ткани [15–17].

Распространенный фиброз легочной ткани при гиперчувствительном пневмоните у детей наблюдался довольно редко. Чаще встречались локальные фиброзные изменения в средней доле, базальных и верхних отделах легких. У большинства детей были обнаружены изменения интерстиция по типу «матового стекла» (95%). Практически у всех выявлялись рентгенологические признаки бронхиальной обструкции, что было подтверждено и данными компьютерной томографии [15].

У отдельных больных при компьютерной томографии выявлялись дисковидные ателектазы, инфильтрация плевры, увеличение лимфоузлов средостения, высокое стояние купола диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки легочной гипертензии. Существенные изменения претерпевали показатели функции внешнего дыхания.

Наши исследования, проведенные совместно с к.м.н. С.Э. Цыплёнок, показали, что на первый план выступали проявления бронхиальной обструкции. Было отмечено снижение объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), снижение коэффициента Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), увеличение остаточного объема легких (ООЛ) и его доли в общей емкости легких (ОЕЛ). У некоторых больных (11%) увеличение ООЛ было стабильным, что свидетельствовало о формировании эмфиземы. Вместе с тем у больных с тяжелым течением гиперчувствительного пневмонита преобладали рестриктивные нарушения. При наличии распространенного фиброза легких было отмечено стойкое снижение ЖЕЛ до 42,7%, ОЕЛ до 64,5%. Характерным функциональным проявлением гиперчувствительного пневмонита считается снижение диффузионной способности легких вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла. Гипоксемия на ранних этапах заболевания выявляется обычно при физической нагрузке, а по мере прогрессирования процесса регистрируется и в покое.

Определение клеточного состава бронхоальвеолярно-го лаважа (БАЛ) у взрослых больных с гиперчувствительным пневмонитом часто свидетельствует об увеличении

общего количества воспалительных клеток с преобладанием доли лимфоцитов, более 50%, и уменьшением соотношения $CD4/CD8$ [18]. Для детей этот показатель не имеет существенного диагностического значения, т. к. зачастую не отличается от нормы [19].

Иммунологические исследования при гиперчувствительном пневмоните в основном сосредоточены на поиске специфических IgG к «виновному» антигену [20]. Обнаружение достоверного уровня IgG в плазме крови является важным маркером заболевания, позволяющим не только подтвердить диагноз гиперчувствительного пневмонита, но и разработать для каждого больного индивидуальный план элиминационных мероприятий. У наблюдавшихся детей методом Immunoscan были определены IgG к *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, антигенам попугая, голубя, клещей домашней пыли рода *Farina*, *Pteronissinus*. У подавляющего большинства из них (95,7%) выявлены достоверные титры специфических IgG. В наибольших титрах IgG определялись к грибам рода *Candida*, к антителам пера, помету голубя, клещам рода *Farina*. При этом у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом уровень специфических IgG в плазме крови не коррелировал с активностью и тяжестью заболевания.

Сенсибилизация к единственному антигену наблюдалась редко, в основном отмечена полисенсибилизация к грибам 3–4-го типов, иногда в сочетании с сенсибилизацией к антигенам птиц и клещам домашней пыли. При повторных обследованиях с интервалом в 1–2 года у некоторых пациентов отмечалось нарастание титра антител, у отдельных больных спектр выявляемых антител расширялся.

При гиперчувствительном пневмоните, особенно у детей, могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Умеренное повышение уровня общего IgE обнаруживалось у большинства наших пациентов, средний уровень IgE составил 142 МЕ. Сенсибилизация с участием специфических IgE чаще всего выявлялась к бытовым аллергенам, реже к пыльцевым и грибковым аллергенам.

По данным различных авторов, сочетание гиперчувствительного пневмонита и бронхиальной астмы достигает 5–25%. Мы диагностировали бронхиальную астму у 18% наблюдавшихся нами больных с гиперчувствительным пневмонитом. У большинства детей приступы бронхиальной астмы предшествовали симптомам гиперчувствительного пневмонита.

Тяжелым осложнением гиперчувствительного пневмонита является легочное сердце. Данные ЭХО-кардиографии свидетельствовали о формировании легочного сердца у большинства наблюдавшихся нами детей уже на ранних сроках заболевания. Отмечалось увеличение давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца.

Несмотря на то что биопсия легких в настоящее время остается «золотым» стандартом в диагностике многих форм диффузных болезней легких, в практической педиатрии этот метод применяется крайне редко из-за высокого риска осложнений [8, 19]. Гистологическая оценка

легочной ткани, как правило, не требуется для диагностики ГП и используется только при затруднении постановки диагноза.

Следует заметить, что при хроническом течении гиперчувствительного пневмонита патоморфологическая картина утрачивает свои специфические черты, в основном определяясь лимфоцитарный альвеолит, признаки фиброза легочной ткани. При этом т. н. неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением универсальных реакций при большинстве интерстициальных болезней легких. Так, у 3 наблюдавшихся нами детей, у которых были представлены данные биопсийного материала легких, выявлена картина неспецифического интерстициального пневмонита.

По нашему мнению, биопсию легких у детей следует проводить в исключительных случаях, когда диагноз гиперчувствительного пневмонита вызывает сомнения, а от верификации болезни зависит выбор терапии и прогноз жизни пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении гиперчувствительного пневмонита определяющее значение имеет исключение контакта с «виновным» агентом. Основой медикаментозной терапии являются глюкокортикостероиды, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессирующим действием.

Системные кортикостероиды (преднизолон 1–1,5 мг/кг/сут) использовались в терапии у трети наблюдавшихся нами детей (29%), длительность курса составляла в среднем 3–6 мес., в дальнейшем при стабилизации процесса доза препарата постепенно уменьшалась вплоть до отмены.

Всем больным назначались ингаляционные глюкокортикостероиды в средних и высоких терапевтических дозах в течение длительного времени, не менее года. Детям до двухлетнего возраста, как правило, назначали будесонид 500–1 000 мкг/сут через небулайзер. Более старшим –

флутиказон пропионат (от 250 до 1 000 мкг/сут) в форме дозированного аэрозоля с использованием спейсера.

Положительный эффект от глюкокортикостероидов в течение первого месяца лечения является благоприятным прогностическим признаком.

При отсутствии клинического и рентгено-функционального эффекта от терапии глюкокортикостероидами решался вопрос о назначении цитостатических препаратов, которые относятся к терапии второй линии. Циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут вводился внутривенно 2 раза в неделю, длительность курса лечения определялась индивидуально, но составляла не менее 3–6 мес.

Использовалась симптоматическая терапия: антибиотики при присоединении бактериальной инфекции, бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции, кислородотерапия.

Мы убедились в том, что при адекватном и систематическом лечении у большинства больных удается достичь стабилизации и даже улучшения состояния.

Тяжелое прогрессирование болезни отмечено лишь у отдельных пациентов. У 9 больных сформировался диффузный легочный фиброз и легочно-сердечная недостаточность, которые привели к катастрофическому течению болезни и явились причиной летального исхода двоих детей в возрасте 12 и 15 лет. Основными причинами неблагоприятного исхода гиперчувствительного пневмонита у наблюдавшихся детей явились длительное воздействие аллергенов, т. к. дети продолжали проживать в сырых квартирах и домах, а также отсутствие адекватной терапии из-за позднего диагностирования болезни.

Таким образом, гиперчувствительный пневмонит у детей является тяжелой патологией, приводящей к инвалидизации. Заболевание может дебютировать уже в первые месяцы жизни ребенка, принимая хроническое течение. Вместе с тем своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют предотвратить прогрессирование болезни и улучшить прогноз заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: GEOTAP-Медиа, 2011, 480.
- Шмелев Е.И. Экзогенные аллергические альвеолиты. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2003, 4: 3–9.
- Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr* 2002, 14: 323–326.
- Лев Н.С., Шмелев Е.И., Розина Н.Н. Гиперчувствительный пневмонит как одна из форм диффузных интерстициальных болезней легких у детей. *Педиатрия*, 2013, 92, 3: 96–101.
- Хайнникен Г.У., Ричерсон Г.В. Аллергический альвеолит. В кн. Внутренние болезни. Под ред. Т.Р. Харрисона. Пер. с англ. М.: Медицина, 1995: 45–48.
- Финк Д.Н. Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Под ред. Паттерсона, Л.К. Гремера, П.А. Гринберга. Пер. с англ. М.: GEOTAP-Медицина, 2000: 574–584.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Российское респираторное общество. М., 2009. 18.
- Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B and Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010, 5: 22. 1750–1172.
- Нестеренко В.Н. Клинические варианты и критерии диагностики экзогенного аллергического альвеолита у детей: автореф. дис. ... д. мед. наук. М., 1992:33.
- Тернер-Уорвик М. Иммунология легких. Пер. с англ. М.: Медицина, 1982: 336.
- Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. *ПМЖ*, 2007, 6: 20–32.
- Hirschmann JV, Pipavath SNJ, Godwin JD. Hypersensitivity Pneumonitis: historical, Clinical, and Radiologic Review. *RadioGraphics*. 2009, 29: 1921–1038.
- Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008, 31: 658–666.
- Patel RA, Sellami D, Gotway MB, et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J Comp Assist Tomogr* 2000, 24: 965–70.
- Костюченко М.В. Современные методы рентгенодиагностики хронических неспецифических заболеваний легких у детей. *Росс. вестник перинатологии и педиатрии*, 2002, 2: 33–38.
- Юдин А.Л., Абович Ю.А., Афанасьева Н.И. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. *Пульмонология. Избранные вопросы*, 2004: 1–7.
- Travis WD. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury. *ARP atlases*, 2007, 1: 17–47.
- Ratjen F, Costabel U, Griesse M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2003, 21(1): 144–8.
- Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev*. 2004, 5(2): 101–7.