

Месалазин-индуцированная эозинофильная пневмония у мальчика 15 лет с язвенным колитом

Янкина Г.Н.^{1,2}, Горленко Л.В.^{1,2}, Лошкова Е.В.^{1,2}, Кондратьева Е.И.^{1,3}, Тютёва Е.Ю.^{1,2}, Терентьева А.А.¹, Желев В.А.¹, Михалев Е.В.^{1,2}, Шемякина Т.А.¹, Кривоногова Т.С.¹, Рыжакова Н.А.¹, Романова Е.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Детская больница № 1
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 4

³ Медико-генетический научный центр
Россия, 115478, г. Москва, Москворечье, 1

РЕЗЮМЕ

Одной из сложных категорий пациентов являются пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника. Представлен клинический случай развития месалазин-индуцированной эозинофильной пневмонии у мальчика 15 лет с язвенным колитом. Пациент перенес острое респираторное заболевание, которое повлекло обострение язвенного колита и, соответственно, увеличение дозы месалазина. На этом фоне у ребенка появились активные жалобы на тяжесть в грудной клетке слева. В крови отмечалась эозинофилия. Анализ клинических симптомов, данные рентгенологического исследования, микроскопического исследования плевральной жидкости, результаты спиральной компьютерной томографии грудной клетки позволили провести дифференциальный диагноз основных симптомов и связать выявленные легочные поражения с воздействием месалазина.

Ключевые слова: эозинофильная пневмония, язвенный колит, салофальк, месалазин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Янкина Г.Н., Горленко Л.В., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Тютёва Е.Ю., Терентьева А.А., Желев В.А., Михалев Е.В., Шемякина Т.А., Кривоногова Т.С., Рыжакова Н.А., Романова Е.В. Месалазин-индуцированная эозинофильная пневмония у мальчика 15 лет с язвенным колитом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 245–257. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-245-257>.

Mesalazin-induced eosinophilic pneumonia in a 15-year-old boy with ulcerative colitis

Yankina G.N.^{1,2}, Gorlenko L.V.^{1,2}, Loshkova E.V.^{1,2}, Kondratyeva E.I.^{1,3}, Tuteva E.Yu.^{1,2}, Terenteva A.A.¹, Zhelev V.A.¹, Mikhalev E.V.^{1,2}, Shemyakina T.A.¹, Krivonogova T.S.¹, Ryzhakova N.A.¹, Romanova E.V.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Children's Hospital № 1
4, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Medical Genetics Research Centre
1, Moskvorechye, Moscow, 115478, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most difficult categories of patients is patients with inflammatory bowel disease. A clinical case of the development of mesalazine-induced eosinophilic pneumonia in a 15-year-old boy with ulcerative colitis is presented. The patient suffered an acute respiratory disease, which caused the aggravation of ulcerative colitis and, accordingly, an increase in the dose of mesalazine. Against this background, the child had active complaints of heaviness in the chest to the left. Eosinophilia was noted in the blood. Analysis of clinical symptoms, X-ray data, microscopic examination of the pleural fluid, the results of spiral computed tomography of the chest allowed a differential diagnosis of the main symptoms and associated identified pulmonary lesions with mesalazine.

Key words: eosinophilic pneumonia, ulcerative colitis, salofalk, mesalazine.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Yankina G.N., Gorlenko L.V., Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Tuteva E.Yu., Terenteva A.A., Zhelev V.A., Mikhalev E.V., Shemyakina T.A., Krivonogova T.S., Ryzhakova N.A., Romanova E.V. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia in a 15-year-old boy with ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 245–257. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-245-257>.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная эозинофилия (или эозинофильные болезни легких) включает гетерогенную группу заболеваний, определяемых эозинофилией в легочных инфильтратах (бронхоальвеолярная лаважная жидкость) или в ткани (образцы биопсии легких) [1–3]. Хотя воспалительный инфильтрат состоит из макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов, эозинофилия является важным маркером для диагностики и лечения [2].

Общепринятой классификации легочных эозинофилий нет. В зависимости от причины возникновения эозинофильные болезни легких подразделяются на четыре группы [1–5]:

1. Легочные эозинофилии неизвестной природы (идиопатические):

- простая легочная эозинофилия (ПЛЭ), или синдром Леффлера;
- острая эозинофильная пневмония;
- хроническая эозинофильная пневмония;
- идиопатический гиперэозинофильный синдром.

2. Легочные эозинофилии известной природы (вторичные):

- аллергический бронхолегочный аспергиллез;

- бронхоцентрический гранулематоз;
- паразитарные инвазии;
- лекарственные реакции.

3. Эозинофильные васкулиты:

- аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга – Стросса);
- узелковый периартериит.

4. Другие:

- гемобластозы (острый миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, эозинофильная лейкемия);
- токсические реакции (синдром токсического масла, синдром эозинофилии миалгии);
- осложнения лучевой терапии.

Таким образом, в своей работе клиницист может столкнуться с большим разнообразием эозинофильных поражений легких. Остановимся на эозинофильных поражениях легких, которые могут развиваться в рамках неблагоприятной побочной реакции фармакотерапии. Одной из таких реакций является синдром Леффлера (ПЛЭ), впервые описанный W. Löffler в 1932 г. Для синдрома характерны летучие легочные инфильтраты, сопровождаемые небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией периферической крови, и быстрое спонтан-

ное разрешение [4, 5]. Основная причина ПЛЭ – лекарственные препараты и аскаридоз. В трети случаев выявить причину не удастся. В гистологическом препарате находят отек и скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции [6]. Рентгенологические проявления ПЛЭ включают в себя мигрирующие (летучие) легочные инфильтраты (несегментарные, одиночные или множественные, обычно без четких границ, преимущественно в периферических отделах). Мультиспиральная компьютерная томография выявляет транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков «матового стекла», преимущественно по периферии средних и нижних отделов легких (симптом «венца») [7]. Для острой эозинофильной пневмонии, напротив, не характерны «летучесть» и мигрирующий характер инфильтрации, клинические проявления могут включать интоксикацию, кашель, одышку, наличие лихорадки и хрипов в легких, ничем не отличающихся от бактериальной пневмонии, однако эозинофилия в общем анализе крови и эозинофилия, обнаруженная при микроскопии плевральной выпота и (или) лаважной жидкости будет служить опорным диагностическим маркером эозинофильного повреждения легких.

Эозинофильное поражение легких, развившееся в результате неблагоприятной побочной реакции (НПР) на фармакотерапию, требует полной отмены лекарственного препарата в случае умеренного или тяжелого клинического течения НПР или снижения дозы в случае легкого клинического течения НПР, а также назначения глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелом течении НПР. Купирование клинической картины респираторного дистресса и исчезновение легочной инфильтрации после отмены препарата/снижения дозы подтверждает диагноз эозинофильного поражения легких, соответственно, терапия «первого выбора» – антибактериальные препараты – при таких пневмониях не будет эффективна, а симптоматика респираторного дистресса и патологическая рентгенологическая картина будут прогрессировать, несмотря на назначение антибиотиков [1–3, 8, 9].

Одной из сложных категорий пациентов в практике врача-педиатра, терапевта, гастроэнтеролога, семейного врача являются пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Частота респираторных жалоб у больных с ВЗК составляет 2,3%, при целенаправленном их выявлении доходит до 32,9% [9]. Нарушение функции внешнего дыхания выявляются у 44,1% больных ВЗК. Частота нарушений функции внешнего дыхания при язвенном колите увеличивается по

мере нарастания тяжести болезни и протяженности поражения толстой кишки [9]. Известно, что бронхолегочная патология может быть связана с ВЗК не только патогенетическими механизмами, но и быть следствием лекарственной терапии [10]. Прием большого количества препаратов может привести к развитию эозинофилии [10]. Наиболее часто эозинофилию вызывают антибиотики, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты и психотропные средства [10, 11]. Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением гиперчувствительности к препарату или сочетаться с разнообразными синдромами: пневмонитом, обструктивным бронхолитом, легочным фиброзом, перикардитом, интерстициальным нефритом, артритом, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожной сыпью, синдромом Стивенса – Джонсона [12, 13].

Аминосалицилаты (сульфасалазин, месалазин) и азатиоприн являются препаратами базисной терапии ВЗК и способны вызывать эозинофилию с легочным поражением [14, 15]. Сообщения о легочной токсичности, вызванной производными 5-аминосалициловой кислоты или азатиоприном у пациентов с ВЗК встречаются редко, на сегодняшний день во всем мире зарегистрировано всего 38 подобных случаев [16]. Нами был проанализирован ряд сообщений с акцентом на особенности клинической симптоматики, параклинических данных, характера легочной инфильтрации и ответа на терапию. Так, сообщалось о манифестации эозинофильной пневмонии и кожной сыпи у 21-летнего мужчины, получавшего сульфасалазин. После того, как препарат был отменен и началось лечение стероидами, легочные инфильтраты полностью разрешились [17]. Еще один случай демонстрирует развитие одышки у больного спустя 9 мес от начала приема орального месалазина, пациент полностью выздоровел после стероидной терапии и прекращения приема месалазина [18]. В 2017 г. опубликовано клиническое наблюдение за 22-летним мужчиной, страдающим язвенным колитом, в течение 9 мес получавшем месалазин. На фоне приема препарата в течение 3 мес больного беспокоили приступы сухого кашля, лихорадки и хрипы, снижение сатурации до 91% и потребность в неинвазивной респираторной терапии (назальные канюли), по данным бронхоальвеолярного лаважа выявлена высокая эозинофилия (28%), на компьютерной томограмме диагностированы затемнения по типу «матового стекла» (рис. 1).

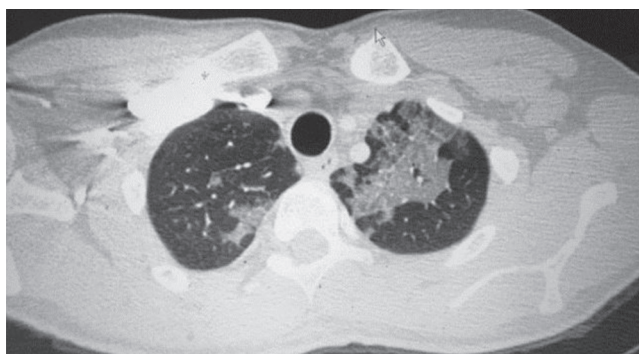


Рис. 1. Двухсторонняя эозинофильная пневмония на компьютерной томографии [19]

Fig. 1. Bilateral eosinophilic pneumonia on CT [19]

На фоне гормональной терапии (дексаметазон) и отмены месалазина изменения в легких и клиническая картина респираторных нарушений были купированы [19].

Описана кардиопульмональная токсичность месалазина у 32-летнего мужчины с язвенным колитом, когда на фоне приема 3 г месалазина в течение 14 мес у пациента появились одышка, кашель, боль в груди, высокая эозинофилия в крови и бронхоальвеолярном лаваже, после выполнения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки были выявлены легочные инфильтраты, а трансбронхиальная биопсия подтвердила их эозинофильный характер (рис. 2, 3).

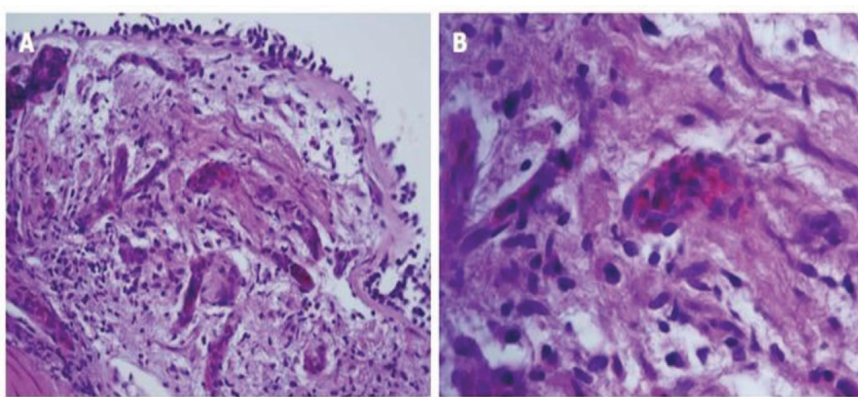


Рис. 2. Трансбронхиальная биопсия левой нижней легочной доли: *a* – эозинофильный инфильтрат по всей альвеолярной перегородке, альвеолярным пространствам и капиллярам; *b* – эозинофильный инфильтрат внутри капилляров [20]

Fig. 2. Transbronchial biopsy of the left lower pulmonary lobe: *a* – eosinophilic infiltration throughout the alveolar septum, alveolar spaces and capillaries; *b* – eosinophilic infiltration inside the capillaries [20]

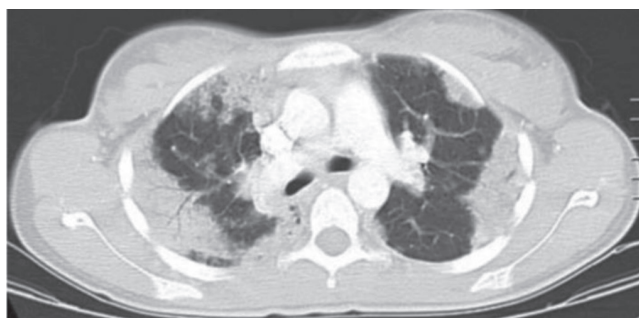


Рис. 3. Двухсторонняя инфильтрация по типу «матового стекла» периферических отделов легких по результатам компьютерной томографии [21]

Fig. 3. Bilateral infiltration of a frosted glass type of peripheral parts of the lung according to CT results [21]

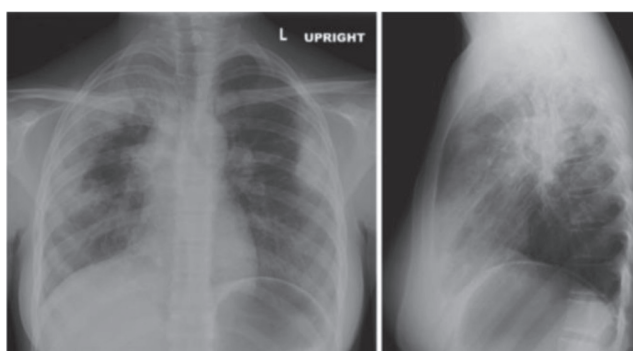


Рис. 4. Двухсторонняя инфильтрация периферических отделов легких по результатам рентгенографии [21]

Fig. 4. Bilateral infiltration of peripheral parts of the lungs according to the results of X-ray [21]

Кроме того, у пациента развился экссудативный перикардит. Терапия ГКС привела к регрессу патологической симптоматики, исчезновению перикардального выпота и легочных инфильтратов (рис. 2) [20].

Описан случай манифестации респираторных жалоб (одышка, кашель, заложенность носа) после непродолжительного, в течение 2 мес, лечения месалазином у девушки 16 лет (рис. 3, 4). Лабораторными методами подтверждена эозино-

фильная пневмония, отменен месалазин, назначены ГКС, что привело к купированию легочного повреждения [21].

Дифференциальный диагноз летучих легочных инфильтратов включает в себя легочное кровотечение, легочный васкулит, криптогенную пневмонию, повторную аспирацию, инфекционные заболевания (инвазивный легочный аспергиллез, инвазивный кандидоз), гранулематоз Вегенера, новообразования и др. [1–3, 22].

Таким образом, точный диагноз эозинофильных поражений легких необходим для оптимизации тактики лечения пациентов. Поскольку эти расстройства являются редкими, то диагностика и в настоящее время остается сложной задачей [12, 22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В качестве иллюстрации приводим собственное клиническое наблюдение больного Н., 15 лет, которое демонстрирует и особенности диагностики эозинофильного поражения легких, и сложности фармакотерапии. Пациент поступил в отделение 28.03.2017 г. с жалобами на слабость, вялость, снижение аппетита, снижение массы тела, повышение температуры до 39 °С, жидкий стул с примесью алой крови, тенезмы. Ухудшение состояния началось 04.03.2017 г. после контакта с больным острым респираторным заболеванием (ОРЗ) дома, с повышения температуры до 39 °С, слабости, насморка. Осмотрен участковым врачом, поставлен диагноз ОРЗ, были назначены эргоферон, амоксициллин. Считал себя выздоровевшим. Через несколько дней вновь возник подъем температуры, появились боли по задней поверхности грудной клетки справа с иррадиацией в плечо, жидкий стул до 2 раз в сутки, тенезмы, примесь алой крови, стул небольшим объемом. В лечение были добавлены энтерофурил и смекта. В плановом порядке госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. Таким образом, мы видим у пациента четко отягощенный респираторный анамнез и патологическую симптоматику со стороны органов дыхания, которые следуют параллельно гастроинтестинальным симптомам.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, двое родов, масса при рождении 3 500 г, рост 53 см. Грудное вскармливание до 6 мес, прикорм введен по возрасту. Профилактические прививки согласно национальному календарю вакцинации. Ранее реакций на лекарственные препараты не было зарегистрировано. Перенес ветряную оспу, ОРЗ болел редко, в последнее время респираторными заболева-

ниями болеет чаще. Не курит. Последняя реакция Манту – результат отрицательный. Контакт с туберкулезными больными отрицает. Речную рыбу не употребляет. Домашние животные в доме есть: собака, кошка. В туристические поездки в тропические страны не выезжал. Наследственность: у мамы аллергия на сорные травы; у папы – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, оперирован, страдает лактозной недостаточностью.

Анамнез заболевания: поносы у ребенка впервые появились с апреля 2015 г. преимущественно в первой половине дня, по утрам. Амбулаторное лечение антибиотиками, пробиотиками не имело эффекта. Исследования кала на патогенную флору были отрицательными. При эзофагогастродуоденоскопии в 2015 г. патологии не выявлено. В кале появилась алая кровь, тенезмы. Был обследован в гастроэнтерологическом отделении. В 2015 г. впервые проведена колонофиброскопия (26.10.2015 г.): кишечник осмотрен до купола слепой кишки, затем аппарат на 20 см проведен в терминальный отдел подвздошной кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая, бархатистая, с белесоватыми выбуханиями по 1 мм. Слизистая слепой кишки отечная, рыхлая, гиперемирована, с мелкоочечными геморрагиями. Баугиниева заслонка плотно сомкнута. Сигмовидная кишка удлинена, образует дополнительную петлю. Слизистая восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей кишок отечная, розовая, рыхлая, с очагами неяркой гиперемии. Сосудистый рисунок смазан, местами не прослеживается. На стенках – прожилки слизи. Слизистая прямой и сигмовидной кишок несколько отечная, розовая, тусклая, гаустрация слажена. Стенки мягкоэластичные, растяжимые. Дефектов новообразований не выявлено. Из слизистой слепой, восходящей и сигмовидной кишки взята биопсия по два фрагмента. Заключение: хронический колит с преимущественным поражением правых отделов толстой кишки. Язвенный колит? Лимфофоликулярная гиперплазия терминального отдела подвздошной кишки. Выполнено морфологическое и цитологическое исследование биопсий (26.10.2015 г.): во всех отделах кишки выявлена однотипная картина: слизистый и подслизистый слои стенки кишки обильно инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, в поверхностных отделах – очаговые геморрагии, участки эрозирования. Встречаются абсцессы крипт. Умеренно выражена гиперплазия желез. Очаговый фиброз подслизистого слоя. На основании проведенного обследования мальчику был установлен диагноз: язвенный колит тотальный,

атака средней степени тяжести, II степени активности, дебют заболевания. Белково-энергетическая недостаточность I степени. Хронический пиелонефрит, период ремиссии. Пациент был выписан с улучшением, доза салофалька в гранулах составила 3 г/сут. На момент поступления больной принимал 2 г салофалька (гранулы) в сутки.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение: общее состояние пациента средней степени тяжести, самочувствие снижено за счет болевого, диспепсического синдромов, явлений дисфункции кишечника. Сознание ясное. Реакция на осмотр спокойная. Конституция астеничная. Кожа бледно-розовая, нормальной температуры и влажности, выражен орбитальный цианоз, чистая. Видимые слизистые розовые, чистые. Язык обложен у корня серым налетом. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Дефицит массы тела 18%. Грудная клетка цилиндрическая, равномерно участвует в акте дыхания, перкуторно звук над легкими не изменен, дыхание везикулярное, чистое. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот округлой

формы, мягкий, урчание по ходу кишечника. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги, край ровный, безболезненный. Пузырные симптомы отрицательные. Селезенка не пальпируется. Умеренная болезненность при пальпации правой и левой подвздошных областей. Сигма эластичная, умеренная болезненность при пальпации. Стул 2–3 раза в сутки, кашеобразный, с примесью алой крови в конце дефекации, периодически тенезмы. Акт дефекации безболезненный. Диурез достаточный.

В гастроэнтерологическом отделении было проведено комплексное обследование. Результаты общего анализа крови приведены в табл. 1, в динамике госпитализации наблюдается нарастание эозинофилии до 21%, после снижения дозы месалазина происходит постепенное снижение эозинофилов до 15%. По данным биохимического анализа крови зарегистрирована диспротеинемия с увеличением гамма-глобулиновой фракции, увеличение концентрации С-реактивного белка и серомукоидов, что рассматривалось в контексте общевоспалительного синдрома на фоне обострения ВЗК, а также снижение уровня сывороточного железа (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Общий анализ крови при поступлении и в динамике наблюдения Complete blood count on admission and in the dynamics of observation						
Показатель Parameter	Норма Normal range	Дата Date				
		24.03.2017	29.03.2017	06.04.2017	11.04.2017	25.04.2017
Эритроциты, абс. Erythrocytes, abs.	4,0–6,2 × 10 ¹² /л	4,49	4,76	4,85	4,33	4,21
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	110–170	117	121	126	112	115
Цветной показатель Color index	0,8–0,9	0,78	0,75	0,77	0,77	0,76
Лейкоциты, абс. Leukocytes, abs.	4–12 × 10 ⁹ /л	4,8	6,8	9,0	6,9	7,1
Базофилы, % Basophils,%	0–1	–	–	–	–	–
Эозинофилы, % Eosinophils,%	1–5	11	7	8	21	15
Юные формы, % Immature forms, %	–	–	–	–	–	–
Палочкоядерные нейтрофилы, % Stab neutrophils,%	0,5–5	2	–	–	–	–
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils,%	16–45	56	70	59	65	53
Лимфоциты, % Lymphocytes,%	45–70	25	17	26	13	29
Моноциты, % Monocytes,%	2–12	6	6	7	1	3

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Норма Normal range	Дата Date				
		24.03.2017	29.03.2017	06.04.2017	11.04.2017	25.04.2017
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	2–12	2	21	2	14	17
Тромбоциты, абс. Platelets, abs.	150–400 × 10 ⁹ /л	413	386	369	353	351
Гематокрит, % Hematocrit, %	80–100 (35–47)	37,8	37,5	37,8	34,6	–

Таблица 2
Table 2

Биохимический анализ крови при поступлении и в динамике наблюдения Biochemical analysis of blood on admission and in the dynamics of observation				
Показатель Parameter	Норма Normal range	Дата Date		
		29.03.2017	30.03.2017	11.04.2017
Белок, г/л Protein, g/l	57–73	78,3	–	64,7
Альбумин, % Albumin, %	36–49	–	44,86	–
С-реактивный белок, г/л C-reactive protein, g/l	0–8	>5	–	>10
АЛТ, Ед./л ALT, u/l	До 40	16,7	–	17,8
АСТ, Ед./л AST, u/l	До 40	20,2	–	16,8
ЩФ, Ед./л ALP, u/l	До 664	258	–	218
Серомукоиды, Ед. Seromucoids, units	0,130–0,200	0,705	–	0,446
Билирубин, общий, ммоль/л Bilirubin, total, mmol/l	3,4–20,7	9,5	–	14,0
Прямой билирубин, ммоль/л Direct bilirubin, mmol/l	0,83–3,4	0,8	–	0,9
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	1,8–4,9	3,3	–	2,3
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,3–6,1	4,7	–	4,4
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	3,3–5,8	–	–	5,4
Альфа-амилаза, Ед./л Alpha-Amylase, u/l	29–90	45	–	48
Тимоловая проба SH Thymol test SH	0–5	1,5	–	2,0
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/l	7,2–17,9	6,2	–	–
Альфа-1 глобулины, % Alpha-1 globulins, %	1,6–1,9	–	4,06	–
Альфа-2 глобулины, % Alpha-2 globulins, %	5,7–11,5	–	10,86	–
Бета-глобулины, % Beta globulins, %	8,0–14,2	–	14,01	–
Гамма-глобулины, % Gamma globulins, %	10,5–19,5	–	26,21	–

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.
Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ALP – alkaline phosphatase.

Данные копроскопии объективизируют наличие нарушений переваривания и колитического синдрома (табл. 3). Общие анализы мочи за период госпитализации были без патологии. Соскоб на энтеробиоз (29.03.2017 г.) и кал на яйца гельминтов (31.03.2017 г., 11.04.2017 г.) были отрицательными.

Уровень фекального кальпротектина (04.04.2017 г.) составил $>1\ 800$ мкг/г (референсные значения <50), что свидетельствует о высокой степени воспалительной активности в кишечнике. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (31.03.2017 г.): пищевод и кардия свободно проходима, без патологии.

Таблица 3
Table 3

Копрограмма в динамике наблюдения Coprogram in the dynamics of observation					
Показатель Parameter	Норма Normal range	Дата Date			
		30.03.2017	31.03.2017	06.04.2017	11.04.2017
Кал на скрытую кровь Fecal occult blood test	Отр. Negative	+	-	Отр. Negative	Отр. Positive
Мышечные волокна: - переваренные, - непереваренные Muscle fibers: - digested, - undigested	-	-	+	+++	++ +
Нейтральный жир Neutral fat	Отр. Negative	-	-	-	+
Жирные кислоты Fatty acid	Отр. Negative	-	-	-	-
Переваренная клетчатка Digested fiber	Отр. Negative	-	-	++	++
Крахмал внеклеточный Extracellular fiber	-	-	-	-	++
Йодофильные бактерии Iodophilic bacteria	-	-	-	-	+
Непереваренная клетчатка Undigested fiber	Отр. Negative	-	+	-	++
Бактерии Bacteria	Отр. Negative	-	++	+++	+++
Детрит Detritus	-	-	++	+++	+++
Слизь Mucus	-	-	++	+	+
Лейкоциты Leukocytes	-	5-10, в слизи в большом количестве in mucus in large quantities		20-30	0-0-1
Эритроциты Erythrocytes	-	-	-	-	-
Реакция Трибуле с трихлоруксусной кислотой The reaction of Tribule with trichloroacetic acid	-	-	+	-	-

Примечание. «+» – слабо положительная; «++» – умеренно положительная; «+++» – резко положительная.
Note. «+» – weakly positive; «++» – moderately positive; «+++» – sharp positive.

В желудке обилие мутного секрета, слизи с примесью концентрированной желчи, угол выражен, складки слегка расширены, медленно расправились, гипермоторика. Слизистая желудка в выходном отделе с умеренной гиперемией, рыхлая, оте-

чая, дефектов не обнаружено. Привратник зияет, виден рефлюкс желчи. Луковица округлой формы расправилась, с умеренной гиперемией слизистой, на малой и большой кривизне мелкие лимфоидные фолликулы 2 мм. В постбульбарном отделе очаго-

вая гиперемия, большой дуоденальный сосочек без патологии. Заключение: недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Поверхностный гастрит выходного отдела желудка. Фолликулярный бульбит. Очаговый дуоденит. Выполнена электрокардиограмма (05.04.2017 г.): ритм синусовый, 64 в мин. Положение электрической оси сердца нормальное. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (30.03.2017 г.): печень не увеличена, контуры четкие и ровные, край острый, изоэхогенная. Косовертикальный размер правой доли печени 139 мм (норма до 129 мм), переднезадний размер правой доли печени 109 мм, переднезадний размер левой доли печени 66 мм. Структура паренхимы однородная. Желчные протоки и сосуды не расширены, холедох 3,5 мм, воротная вена 8 мм. Желчный пузырь овальной формы, с перегибом в шейке. Контуры ровные, четкие. Стенка не утолщена. Содержимое однородное. Размер 58 × 22 мм. Поджелудочная железа расположена типично. Контуры ровные, четкие. Изоэхогенная. Ткань железы не изменена. Размер 19 × 9 × 18 мм. Заключение: эхоскопически увеличение печени. Перегиб желчного пузыря. Результаты УЗИ щитовидной железы (30.03.2017 г.): эхоскопических изменений не выявлено. Иммуноферментный анализ крови от 05.04.2017 г.: антитела к лямблиям IgG отрицательные, антитела к описторхам IgG отрицательные, общий IgE 92,67 МЕ/мл.

В ходе лечения на базе гастроэнтерологического отделения у ребенка появились активные жалобы на тяжесть в грудной клетке слева, стал чувствовать «треск» при дыхании. Кашля на всем протяжении заболевания не было. 11.04.2017 г. проведена рентгенография легких. На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях от 12.04.2017 г.: слева в нижней доле интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем жидкости в заднем базальном синусе с распространением по ходу основной междолевой щели, левый купол диафрагмы и контур сердца нечеткие, на этом фоне определяются очагово-сливные тени, паракостальная плевра утолщена с обеих сторон в нижних отделах. В верхней доле в язычковых сегментах тень дисковидного ателектаза. Легочной рисунок усилен больше слева в хвостовой части корня за счет периваскулярного компонента. Корни не расширены. Тень средостения в поперечнике не расширена. Справа купол диафрагмы четкий, синус воздушен. Заключение: R-признаки плевропневмонии в нижней доле слева, дисковидный ателектаз в язычковых сегментах (рис. 5).

В общем анализе крови зарегистрировано нарастание эозинофилии. Кашля и признаков дыхательной недостаточности не было. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без крови. В гастроэнтерологическом отделении пациент получал: метронидазол 0,25 г × 2 раза в сутки после еды; фосфоглив 1 капсула 3 раза в сутки; альфа нормикс 200 мг × 3 раза в сутки. Суточная доза салофалька в гранулах составляла 3 г 1 раз в сутки.

После проведения рентгенографии органов грудной клетки и выявления воспалительной инфильтрации в легких ребенок был переведен в инфекционно-педиатрическое отделение той же детской больницы, где ему сразу была назначена антибактериальная терапия (цефотаксим с 12.04.2017 по 16.04.2017 г., затем амикацин с 17.04.2017 по 24.04.2017 г.). В инфекционно-педиатрическом отделении состояние оставалось среднетяжелым. Самочувствие страдало соответственно заболеванию. Аппетит снижен. Телосложение астеническое. Кожа телесного цвета, повышенной влажности, на лице и спине акне. На передней поверхности грудной клетки, животе, плечах «летучие» элементы пятнистой сыпи без зуда, появляющейся и исчезающей в течение нескольких минут. Дермографизм красный. Лимфоузлы не увеличены. Подкожно-жировой слой развит недостаточно. Видимые слизистые чистые бледно-розовые. Носовое дыхание свободное, умеренное слизисто-серозное отделяемое. Слизистая полости рта бледно-розовая, чистая. В зеве умеренная гиперемия дужек. Кашля нет. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук над легкими не изменен. Дыхание в легких жесткое, слева под лопаткой ослаблено, вдох и выдох свободны. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот обычной формы, при пальпации мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание достаточно свободное. Стул мягко оформленный 1 раз в сутки, без крови. Диагноз при переводе в инфекционно-педиатрическое отделение: «внутрибольничная очагово-сливная пневмония в нижней доле слева, средней степени тяжести. Осложнение основного заболевания: Плеврит экссудативный. Ателектаз слева». Сопутствующие заболевания: язвенный колит тотальный. Хронический гастродуоденит в фазе обострения. Хронический пиелонефрит, период ремиссии. Далее при динамическом наблюдении появилось ослабление дыхания и укорочение перкуторного звука в проекции нижней доли справа, хрипы здесь не выслушивались. Над нижними отделами левого легкого от среднеключичной линии и до

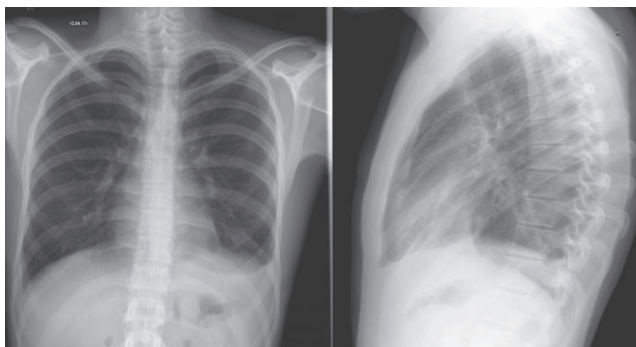


Рис. 5. Плевропневмония в нижней доле слева, дисковидный ателектаз в язычковых сегментах по результатам рентгенографии

Fig. 5. Pleuropneumonia in the lower lobe on the left, discoid atelectasis in the reed segments as a result of radiography

проекции S10 перкуторный звук был укорочен. Здесь же выслушивалась крепитация на фоне ослабленного дыхания. Ребенок находился под наблюдением гастроэнтеролога, наблюдалась положительная динамика по данным копрограммы, был купирован колитический синдром, частота стула составляла 1 раз в сутки, патологические примеси (кровь, слизь) отсутствовали.

С лечебно-диагностической целью пациенту 12.04.2017 г. была проведена плевральная пункция. Исследование плевральной жидкости: желтая, прозрачная. Удельный вес – 1 015; белок – 43 г/л, проба Ривальта положительная; нативный препарат: сегментоядерные нейтрофилы – 17%, эозинофилы – 60%, лимфоциты – 18%, моноциты – 5%; цитология плевральной жидкости: лейкоциты 8–10 в поле зрения, эпителиальные клетки и бактериальная микрофлора не обнаружены.

Бактериальный посев плевральной жидкости не выявил роста бактериальной микрофлоры. Мазок из зева на микрофлору – роста нет. Иммуноферментный анализ крови на микоплазмоз отрицательный; на хламидиоз – отрицательный. Ребенок консультирован фтизиатром, данных за туберкулезную инфекцию не выявлено. Результат микроскопического исследования плевральной жидкости на выявление кислотоустойчивых микобактерий отрицательное. Полимеразная цепная реакция на микобактерии туберкулеза отрицательная.

Таким образом, на данном этапе госпитализации обращает на себя внимание выраженная эозинофилия (21%) в общем анализе крови и плевральной жидкости (60%).

В процессе лечения антибиотиками (на 5-е сут назначения цефотаксима) проведена контрольная рентгенография органов грудной клет-

ки (16.04.2017 и 17.04.2017 г.): справа в базальных отделах количество свободной жидкости в плевральной полости несколько увеличилось (паракостальная плевра утолщена до 20 мм), слева R-изменения в нижних отделах сохраняются (R-картина прежняя). Легочной рисунок существенно не изменен. Корни не расширены. Тень средостения в поперечнике не расширена. Левый купол диафрагмы нечеткий, деформирован, правый уплощен. Заднебазальные синусы затемнены (рис. 6).

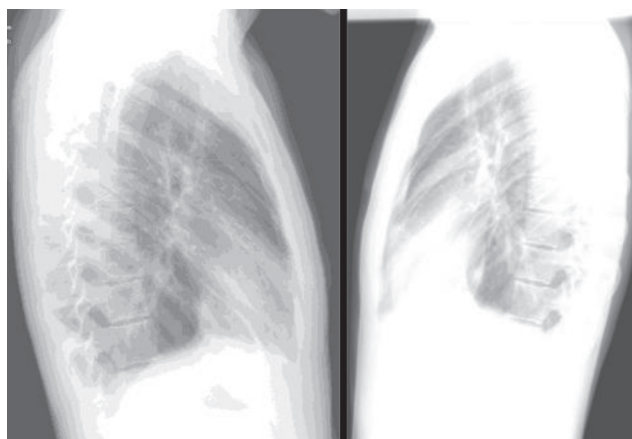


Рис. 6. Плевропневмония в нижней доле слева, двухсторонний плеврит, дисковидный ателектаз в язычковых сегментах по результатам рентгенографии

Fig. 6. Pleuropneumonia in the lower lobe of the left, double-sided pleurisy, discoid atelectasis in the reed segments as a result of X-ray

Отсутствие положительной динамики на фоне стандартной терапии заставило расширить диагностический поиск.

Пациент был проконсультирован пульмонологом, было высказано предположение об эозинофильном поражении легких. Анализируя развитие симптомов со стороны бронхолегочной системы, была выявлена временная связь с увеличением дозы салофалька и увеличением эозинофилов в общем анализе крови. Было рекомендовано уменьшить дозу салофалька в гранулах с 3 до 1,5 г/сут.

Количество плеврального выпота дополнительно оценивали с помощью УЗИ плевральных полостей (от 20.04.2017 г.): справа в плевральной полости жидкости около 40 мл, слева жидкости около 50 мл.

С целью детализации объема поражения и ответа на лечение ребенку была проведена спиральная КТ (28.04.2017 г.), исследование проводилось компьютерной томографической системой SOMATOM Emotion (Siemens, Германия)

(16 срезов). Толщина аксиальных срезов 1,5 мм, 5 мм, реконструкция во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Грудная клетка правильной формы, обе половины грудной полости симметричны. Структурных изменений костной ткани не выявлено. Легкие: легочная ткань правого и левого легких удовлетворительной пневматизации, инфильтративных изменений не выявлено. Справа в S4, слева в S6, S10 определяются участки уплотнения легочной ткани, расположенные субплеврально. Корни легких структурны, легочный рисунок выражен обычно. Трахея с четкими ровными контурами, не деформирована на всем протяжении. Бронхиальное дерево сфор-

мировано правильно, бронхи прослеживаются до субсегментарного уровня, стенки бронхов не утолщены, просветы свободны по ходу главной междолевой борозды справа и слева определяются уплотнения. Справа костальная плевра утолщена (толщина 1,75 см) с небольшим количеством жидкости. Слева плевра не утолщена, жидкости в плевральной полости не выявлено, купола диафрагмы четкие, правильной формы. Лимфоузлы бронхопульмональной группы не увеличены. В структурах средостения патологических образований не определяется. Заключение: КТ-признаки остаточной пневмонии S4 справа и S6, S10 слева; плеврита справа (рис. 7).

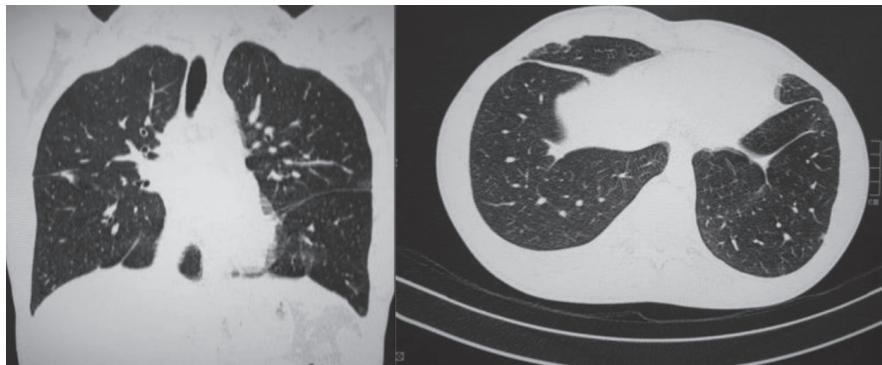


Рис. 7. Признаки остаточной пневмонии S4 справа и S6, S10 слева, плеврита справа по результатам компьютерной томографии

Fig. 7. Signs of residual pneumonia S4 on the right and S6, S10 on the left, pleurisy on the right according to the results of computed tomography

В динамике проводилось УЗИ плевральных полостей (03.05.2017 г.): справа в плевральной полости жидкости больше, около 15 мл, слева жидкости меньше, около 5 мл, содержимое однородное. В динамике объем жидкости в плевральных полостях уменьшался.

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: эозинофильная месалазин-индуцированная левосторонняя пневмония, осложненная двухсторонним экссудативным эозинофильным плевритом, дисковидным ателектазом язычковых сегментов верхней доли слева. Сопутствующий диагноз: «язвенный колит тотальный, атака средней степени тяжести. Хронический гастродуоденит в фазе обострения. Хронический пиелонефрит, период ремиссии».

В процессе наблюдения и терапии на фоне снижения дозы салофалька отмечалось постепенное купирование респираторных жалоб, аускультативной картины, инфильтрации в легких и уменьшение плеврального выпота. Гормональная терапия ребенку не назначалась. Пациент был

выписан в удовлетворительном состоянии, под наблюдением участкового педиатра, гастроэнтеролога, пульмонолога.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что бронхолегочная патология у больных с ВЗК может быть как внекишечным проявлением основного заболевания, так и осложнением лекарственной терапии. Одним из наиболее проблемных вопросов является их дифференциальная диагностика, которая представляет определенную сложность, но крайне важна для выбора оптимальной врачебной тактики. Для лекарственно-индуцированной легочной эозинофилии прекращение приема препарата является основным в терапии. В тяжелых случаях легочной эозинофилии показано использование системных кортикостероидов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология*. 2012; 4: 106–115. [Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. Pulmonary eosinophilia: diagnosis, approaches to therapy. *Pulmonology*. 2012; 4: 106–115 (in Russ.).]

2. Анаев Э.Х. Легочные эозинофилии: проблемы дифференциальной диагностики. *Астма и аллергия*. 2016; 1: 6–12. [Анаев Е.Х. Pulmonary eosinophilia: problems of differential diagnosis. *Asthma and Allergies*. 2016; 1: 6–12 (in Russ.)].
3. Самсонова М.В., Черныяев А.А. Эозинофилии легких. *Практическая пульмонология*. 2016; 1: 56–60. [Samsonova M.V., Chernyayev A.A. Eosinophilia of the lungs. *Practical pulmonology*. 2016; 1: 56–60 (in Russ.)].
4. Campos L.E., Pereira L.F. Pulmonary eosinophilia. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35: 561–573.
5. Jeong Y.J., Kim K.L., Seo I.J. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics*. 2007; 27: 617–637.
6. Allen J.N., Davis W.B. Eosinophilic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1423–1438.
7. Bain G.A., Flower C.D. Pulmonary eosinophilia. *Eur. J. Radiol.* 1996; 23: 3–8.
8. Johkoh T., Muller N.L., Akira M. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000; 216: 773–780.
9. Михайлова З.Ф. Системная патология при хронических заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 3: 95–98. [Mikhaylova Z.F. Systemic pathology in chronic intestinal diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 3: 95–98 (in Russ.)].
10. Sharma G.D., Vinikoor M.J. Loffler syndrome. Medscape. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1002606-overview>
11. Fernández Pérez E.R., Olson A.L., Frankel S.K. Eosinophilic lung diseases. *Med. Clin. North Am.* 2011; 95: 1163–1187.
- Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin. Chest Med.* 2016 Sept.; 37 (3): 535–556. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.015.
12. Saint-Pierre M.D., Moran-Mendoza O. Acetaminophen Use: An Unusual Cause of Drug-Induced Pulmonary Eosinophilia. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 4287270.
13. Park J.E., Hwangbo Y., Chang R., Chang Y.W., Jang J.Y., Kim B.H. et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia in a patient with Crohn's disease. *Korean J. Gastroenterol.* 2009 Feb.; 53 (2): 116–120.
14. Yeo J., Woo H.S., Lee S.M., Kim Y.J., Kwon K.A., Park D.K. et al. Drug-induced eosinophilic pneumonia in a patient with Crohn's disease: diagnosis and treatment using fraction of exhaled nitric oxide. *Intest Res.* 2017 Oct.; 15 (4): 529–534. DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.529.
15. Timmer R., Duurkens V.A.M., Van Hees P.A.M. Sulphasalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Neth. J. Med.* 1992; 41: 153–157.
16. Bitton A., Peppercorn M.A., Hanrahan J.P., Upton M.P. Mesalazine-induced lung toxicity. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1039–1040.
17. Gupta A., Gulati S. Mesalamine induced eosinophilic pneumonia. *Respir. Med. Case Rep.* 2017 Apr. 12; 21: 116–117. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.04.010.
18. Ferrusquia J., Perez-Martinez I., Gomez de la Torre R., Fernandez-Almira M., de Francisco R., Rodrigo L. et al. Gastroenterology case report of mesalazine-induced cardiopulmonary hypersensitivity. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (13): 4069–4077. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4069.
19. Patel K.B., Robbins M.M., Simon M.L., Amorosa J.K. Eosinophilic Pneumonia in a Patient with Ulcerative Colitis. *Radiol. Case Rep.* 2015 Dec. 7; 2 (4): 49. DOI: 10.2484/rcr.2007.v2i4.49.
20. Inoue M., Horita N., Kimura N., Kojima R., Miyazawa N. Three cases of mesalazine-induced pneumonitis with eosinophilia. *Respir. Investig.* 2014; 52 (3): 209–212.
21. Zhang Y., Luo L., Wang X., Liu X., Wang X., Ding Y. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia with bone marrow infiltration: a case report and literature review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016; 12: 975–981.

Сведения об авторах

Янкина Галина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ; Детская больница № 1, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5792-2012.

Горленко Людмила Васильевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ; Детская больница № 1, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3508-3670.

Лошкова Елена Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ; Детская больница № 1, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-3043-8674.

Кондратьева Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск; руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза Медико-гене генетического научного центра, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-7913-310X.

Тютева Елена Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ; Детская больница № 1, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1972-7010.

Authors information

Yankina Galina N., DM, Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU; Children's Hospital № 1, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5792-2012.

Gorlenko Lydmila V., PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU; Children's Hospital № 1, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3508-3670.

Loshkova Elena V., PhD, Assistant Professor, Head of Affective States Department, SSMU; Children's Hospital № 1, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3043-8674.

Kondratyeva Elena I., DM, Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk; Head of the Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis of the Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7913-310X.

Tuteva Elena Yu., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU; Children's Hospital № 1, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1972-7010.

Терентьева Алла Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3241-282X.

Желев Виктор Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2133-665X.

Михалев Евгений Викторович, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ; Детская больница № 1, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4439-151X.

Шемякина Татьяна Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0134-4107.

Кривоногова Татьяна Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8910-8813.

Рыжакова Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2550-5844.

Романова Елена Викторовна, ст. преподаватель, кафедра микробиологии и вирусологии, СибГМУ, г. Томск. SPIN-код: 5339-2382, Author ID: 861111, ORCID iD 0000-0002-8769-5743.

(✉) **Лошкова Елена Владимировна**, e-mail: loshkova@rambler.ru.

Terentyeva Tatyana A., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1972-7010.

Zhelev Victor A., DM, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2133-665X.

Mikhalev Evgeniy V., DM, Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU; Children's Hospital № 1, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4439-151X.

Shemyakina Tatyana A., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0134-4107.

Krivonogova Tatyana S., DM, Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8910-8813.

Ryzhakova Natalia A., PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2550-5844.

Romanova Elena V., Senior Lecturer, Microbiology and Virology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code: 5339-2382, Author ID: 861111, ORCID iD 0000-0002-8769-5743.

(✉) **Loshkova Elena V.**, e-mail: loshkova@rambler.ru.

Поступила в редакцию 24.01.2019

Подписана в печать 11.06.2019

Received 24.01.2019

Accepted 11.06.2019