

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК 612.017:616.24.056.3.057

ИСМАИЛОВ ЖАМШИД АБДУРАИМОВИЧ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА У
ТАБАКОВОДОВ

5A510103— Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание академической степени
магистра

Научный руководитель
д.м.н., доцент Зиядуллаев Ш.Х.

Самарканд - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6	
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		
Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения экзогенного аллергического альвеолита.....	10	
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		31
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц.....	31	
2.2. Методы исследования.....	34	
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	35	
2.2.2. Иммунологические методы исследования.....	36	
2.2.3. Статистическая обработка.....	38	
Глава 3. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА У ТАБАКОВОДОВ.....		43
3.1. Данные рентгенологического обследования	46	
3.2. Данные результатов функционального исследования легких и сердца.....	49	
Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ЭКЗОГЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ В СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....		56
4.1. Параметры иммунного статуса у больных ЭАА	56	
4.2. Характеристика цитокинового профиля у больных ЭАА	59	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	65
ВЫВОДЫ.....	70
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	71
ЛИТЕРАТУРА.....	72

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ- Специфические антигены
CD –Cluster Diffention
IL-интерлейкин
Ig-Иммуноглобулин
TNF-а фактор некроза опухоли
АГ -антигенов
БА –Бронхиальная астма
БАЖ -бронхоальвеолярной жидкости
ГКС- Глюкокортикостероид
ДСЛ -диффузионная способность легких
ЖЕЛ- Жизненную емкость легких
ИЗЛ -интерстициальным заболеваниям легких
ИФА-Иммуноферментный анализ
КТ –Компьютерная томография
МДА -малоновый диальдегид
ОБЛ-открытой биопсии легких
ОФВ1-Объём форсированного выдоха за 1 с.
ПАТ- преципитирующих антител
ПОС -Пиковую скорость форсированного выдоха
РКТ- грудной клетки
СОД -супероксид дисмутаза
СОЭ- Скорость оседания эритроцитов
ТББ -Трансбронхиальная биопсия
ФЖЕЛ -Форсированную жизненную емкость легких
ХОБЛ –Хроническая обструктивная болезнь лёгкого
ЦИК -Циркулирующие иммунные комплексы
ЧКПБ- Чрескожная пункционная биопсия
ЭА -Экзогенные альвеолиты

ЭАА -Экзогенные аллергические альвеолиты

ЭКГ-Электрокардиограмма

ЭТА- экзогенный токсический альвеолит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА) - группа заболеваний, характеризующихся аллергическим диффузным поражением альвеолярных и интерстициальных структур легких и возникающих в ответ на повторную ингаляцию антигенов пыли органического и неорганического происхождения и применение лекарственных средств. В литературе встречаются другие названия данного заболевания: гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический бронхиолоальвеолит, интерстициальный гранулематозный пневмонит, экзогенный легочный гранулематоз, диффузная пневмопатия. По данным ВОЗ группа заболеваний под этим название выявляется у 3% пульмонологических больных и достигает 42 случая на 100000 населения [1, 62, 80]. Однако в зависимости от профессии, бытовых условий, географических особенностей региона, экологической обстановки эти показатели по оценке ряда авторов возрастают до 13-18% [14, 22, 34]. Существенное изменение промышленной экологии, химизация сферы обитания за счет продуктов питания и лекарственной полипрагмазии, а также социально-экономические факторы приводят к ослаблению иммунологической реактивности организма работающих и изменению клиники профессиональных бронхолёгочных заболеваний [8, 17, 20]. Современная производственная среда характеризуется комплексным и комбинированным воздействием на работающих промышленных факторов сенсibiliзирующего, раздражающего и фиброгенного действия, что обуславливает возрастающую этиологическую роль в развитии ЭАА иммунотоксических веществ неорганической природы.

ЭАА справедливо считают иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации аллергических и аутоиммунных реакций Гелла Кумбса (Gell Coombs)). Следовательно, исследования прошлых лет были посвящены преимущественно изучению таких механизмов патогенеза,

как иммунокомплексный и гиперчувствительность замедленного типа [25, 32, 80]. На сегодняшний день, одним из главных направлений иммунологии стала разработка концепции иммуоцитокиновой сети - системы гуморальных посредников между иммунокомпетентными и иными клетками, вовлеченными в иммунные реакции, осуществляющими последовательную смену этапов иммунологического ответа, кооперацию между факторами неспецифической защиты и иммунитета, реакции ранней и поздней фазы воспаления, переключение классов синтезируемых антител [14, 32, 52]. Многообразие вышеперечисленных эффектов цитокинов, определяют актуальность дальнейшего изучения иммунопатогенеза ЭАА. Среди большинства известных цитокинов большое значение придается цитокинам интерлейкинам-8 и -12, оказывающих воздействие на активное перемещение различных видов лейкоцитов и других клеток, а также регулирующих клеточный иммунитет при различных воспалительных процессах [52, 65, 72].

Цель работы: оптимизация диагностики экзогенных аллергических альвеолитов у табаководов путем изучения клинико-иммунологических особенностей патогенеза заболевания.

1. Изучить клинико-рентгенологическую характеристику и функциональные нарушения легких при ЭАА у табаководов в зависимости от стадии заболевания;
2. Изучить особенности показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и продукцию основных индукторных цитокинов IL-8 и 12 у пациентов с ЭАА в зависимости от фазы течения заболевания;
3. Определить диагностическую ценность инструментальных и лабораторных иммунологических показателей для каждой из выделенных форм экзогенного аллергического альвеолита у табаководов.

Научная новизна работы:

1. Впервые установлены параметры диагностической значимости регуляторных цитокинов, определяющих иммунопатогенез фиброзирующего процесса в лёгких.
2. Впервые показано, что надёжным интегралом диагностики острого фиброзирующего процесса в лёгких является достоверное увеличение содержания в сыворотке крови главного индуктора воспалительной реакции IL-8.
3. Достоверным показателем подострой и хронической стадии ЭАА установлено высокое содержание в сыворотке крови IL-12, что обуславливает стимуляцию клеточного иммунного ответа сопровождающаяся превалированием 4 типа AP.

Практическая значимость работы.

Разработан и научно обоснован способ ранней диагностики интерстициальных заболеваний лёгких, который на практике позволит сократить диагностический маршрут, повысить эффективность лечебных мероприятий и улучшить качество жизни пациентов с ЭАА. В частности, установленные иммунологические критерии и диагностические маркеры для острой, подострой и хронических форм ЭАА, которые позволят у пациентов уточнить особенности иммунопатогенеза, и своевременно определить тактику лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Фиброзирующий процесс в лёгочном интерстиции характеризуется своеобразными реакциями клеточного и гуморального иммунитета, характерных для различных стадий заболеваний (острая, подострая и хроническая).
2. Наиболее значимыми иммунологическими маркерами позволяющими проводить диагноз стадий ЭАА являются цитокины хемотаксической реакции IL-8 и регулирующий клеточный иммунный ответ IL-12.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи.

Материалы диссертации доложены:

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 81 страницах компьютерного текста, содержит 18 таблицы, 1 рисунка, состоит из введения, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 91 источника литературы, из которых 2 наименования на узбекском языке, 82 наименования на русском языке и 7 на иностранном. Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней, фармакологии и клинической фармакологии в соответствии с планом научных исследований.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения экзогенного аллергического альвеолита

Экзогенные альвеолиты (ЭА) относятся к интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ) с развитием распространенных интерстициальных и гранулематозных изменений органов дыхания, приводящих в конечном итоге к диффузному пневмосклерозу, развитию легочного сердца, легочно-сердечной недостаточности [11,13,57,58,59]. Одним из первых, необычную симптоматику легочного заболевания у фермера, работающего с плесневым сеном, описал J.M. Cambell в 1932 г. Активное изучение этой патологии было начато в 60-х годах 20-го столетия. В результате микробиологического и иммунологического исследования экстрактов плесневелого сена, было установлено, что болезнь «легкое фермера», вызывают термофильные актиномицеты [17, 19, 25, 30 63]. Позднее подобную клинику легочного заболевания, наблюдали у лиц, постоянно работающих с птицей [17, 19, 22, 85, 86]. Термин «экзогенный аллергический альвеолит» впервые использован врачом J. Pepis (1969), получил широкое распространение в Европе [1, 9, 23, 24,87].

В настоящее время выделяют 3 основные группы этиологических агентов ЭА: микроорганизмы (термофильные актиномицеты, грибы, простейшие, грамотрицательные бактерии и др.); биологически активные субстанции животного и растительного происхождения (протеины, глико- и липопротеины, полисахариды, ферменты); низкомолекулярные соединения (диизоционат толуола, тримелитиковый ангидрид, тяжелые металлы и их соли, лекарственные препараты [13, 31, 32, 42,].

Механизм патогенного воздействия факторов 1-й и 2-й групп обусловлен их аллергизирующими (антигенными и токсическими) свойствами. Долгое время при изучении альвеолитов большое внимание уделялось экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА), в связи с этим большое количество работ,

как за рубежом, так и в нашей стране посвящено этой нозологической форме заболевания. Выявлено большое количество антигенов, приводящих к его развитию. Альвеолиты вызванные лекарственными средствами также долгое время относили к ЭАА. Токсические альвеолиты занимали неопределенное место в классификации. Национальное руководство по Респираторной медицине (2007) впервые предлагает систематизировать деление экзогенных альвеолитов на: ЭАА, экзогенный лекарственный альвеолит (ЭЛА) и экзогенный токсический альвеолит (ЭТА) на основании этиологических факторов и их патогенеза. Лекарственный альвеолит впервые выделен в самостоятельную группу, несмотря на то что, по механизму развития его можно отнести как к ЭАА, так и к ЭТА.

Экзогенные аллергические альвеолиты представляют собой группу заболеваний с диффузным поражением легких, которые возникают в результате аллергической реакции легочной ткани на повторяющиеся интенсивные и продолжительные воздействия органических антигенов [1, 2, 16, 22, 40, 41].

ЭАА следует справедливо считать иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Джелла - Кумбса), имеет значение и неиммунное воспаление.

Иммунокомплексные реакции (3-й тип) имеют основное значение на ранних этапах развития ЭАА. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (C3a) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (C5a). Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают

провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины (такие как интерлейкин-1- IL-1, фактор некроза опухоли α - TNF- α). Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Доказательствами развития иммунокомплексных реакций при ЭАА являются: сроки воспалительного ответа после контакта с антигеном (4 - 8 ч); обнаружение высоких концентраций преципитирующих антител класса IgG в сыворотке и в бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) больных; обнаружение в гистологическом материале легочной ткани при остром ЭАА иммуноглобулина, компонентов комплемента и антигенов, т.е. всех составляющих ИК; классические кожные реакции Артюса у больных ЭАА, вызываемые высокоочищенными препаратами "виновных" антигенов; повышение числа нейтрофильных лейкоцитов в БАЛ после ингаляционных провокационных тестов [4, 13, 18, 20, 21, 66, 69, 71].

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8+ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24 - 48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF- α , индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления макрофагов гамма-интерфероном, секретлируемым активированными лимфоцитами CD4+. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, и в итоге, к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу. Доказательствами реакций 4-го

типа являются: наличие Т-лимфоцитов памяти как в крови, так и в легких больных ЭАА; гистологическое подтверждение при подостром и хроническом течении ЭАА в виде гранулем, лимфомоноцитарных инфильтратов и интерстициального фиброза; на моделях животных с экспериментальным ЭАА показано, что для индукции заболевания необходимо присутствие Т-лимфоцитов CD4+ [8, 9, 17, 21, 23, 24, 25, 27,].

Большинство авторов придерживается точки зрения, что основную роль в патогенезе ЭАА играют иммунокомплексные аллергические реакции (3-й тип по классификации Джелла - Кумбса), хотя возможны аллергические реакции и другого типа (цитотоксического или замедленного). Циркулирующие иммунные комплексы и специфические антитела активируют систему комплемента и альвеолярные макрофаги. Последние выделяют ИЛ-2, хемотаксические факторы, протеолитические ферменты, активные кислородные радикалы, способствуют росту фибробластов, продукции коллагена. В результате развивается альвеолобронхиолит, происходит образование гранулем, фиброзирование интерстиция легких.

Необходимым условием развития ЭАА является ингаляция антигенного материала определенного размера (менее 2-3 мкм) в достаточной дозе и в течение определенного периода времени [13, 34, 35, 58, 60, 62, 67, 69]. Установлено, что иммунокомплексные реакции (ИК) имеют основное значение как на ранних, так и более поздних этапах развития ЭАА. Образование ИК происходит в интерстиции легких при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК, вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. ИК ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (C3a) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (C5a). Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты: кислородные радикалы,

гидролитические ферменты, продукты арахидоновой кислоты, цитокины. Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Иммунные реакции, опосредованные Т- лимфоцитами, включают CD4+ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа развиваются через 24-48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF-а, индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма - интерфероном, секретлируемым активированными лимфоцитами CD4+. Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа и ведет к формированию гранулем и активации фибробластов ростовыми факторами, в итоге, к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу [1, 12, 20, 43, 56, 60, 63, 70, 73, 83].

Повреждающим действием на легочную ткань обладают продукты жизнедеятельности альвеолярных макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, такие как кислородные радикалы, протеолитические ферменты, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и другие). Интенсивность окислительного метаболизма в альвеолярных макрофагах у больных с острым течением ЭАА значительно выше, чем при хроническом течении заболевания. Вследствие напряженности окислительных процессов происходит декомпенсация внутриклеточной системы антиоксидантной защиты, на что указывает снижение активности СОД (супероксид дисмутаза) при нарастании уровня МДА (малоновый диальдегид) [4, 5, 9, 6, 10, 12, 53, 54, 86, 87].

Выделяют острую, подострую и хроническую стадию ЭАА [15, 22, 46, 47, 62, 80]. В острой стадии заболевания отмечается повреждение системы микроциркуляторного русла легких, развитие внутриклеточного и интерстициального отека, мононуклеарной и преимущественно лимфоидно — клеточной инфильтрации межальвеолярных перегородок. Подострая стадия характеризуется появлением в утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений и гранулем, состоящих из лимфоцитов, моноцитов - макрофагов, эозинофилов и плазматических клеток, а также эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток. Гранулемы при ЭАА, в отличие от саркоидозных, более рыхлые, без четких границ, не подвергаются гиалинизации [12, 68, 77, 78, 79, 81, 83].

Уточнить этиологию ЭАА удастся не всегда. G. Liebertrau (1985) сумел доказать ее у 40,6 % больных. Нередко этиологические факторы ЭАА связаны с профессиональной деятельностью, или бытовыми контактами и увлечениями [3, 6, 7, 8, 78, 79, 84, 85, 86,]. На первом месте среди профессиональных заболеваний находятся «легкое фермера» и «легкое птицевода» [21, 59, 67, 69, 70, 74,].

Однако и в условиях установленного воздействия аллергенов ЭАА развивается, как правило, у лиц, предрасположенных к этому заболеванию. Важную роль в подобных случаях играет генетически обусловленная регуляция иммунного ответа, кодируемая системой HLA системой [9, 52, 54, 56, 57]. Одним из ведущих факторов в патогенезе ЭАА является гиперергическая реакция в легочной ткани. Характер и выраженность ее зависят, как от воздействия антигенных раздражителей, так и от особенностей ответной реакции организма [2, 19, 48, 87].

М.М. Авербах (1986) связывает доминирующую роль иммунологических нарушений при ЭАА с биологическими свойствами ингалируемых частиц-индукторов заболевания, которые способны достигать дистальных отделов легких, длительно в них персистировать, обеспечивая выраженный и разнообразный иммунологический ответ. Ведущая роль иммунологических

механизмов в развитии ЭАА и характере клинических проявлений этого заболевания, его течения и прогнозе подчеркивается в работах многих авторов, занимавшихся этой проблемой [1, 4, 13, 14, 15, 17, 22].

Многие авторы считают [2, 5, 10, 49, 53, 87], что ингалируемые антигены после их контакта с лимфоидной тканью бронхов вызывают образование преципитирующих антител типа IgE, а в дальнейшем и циркулирующих иммунных комплексов, которые активируют комплемент и действуют хемотаксически на лейкоциты. Лизосомальные ферменты последних, разрушают легочную ткань [12, 13, 15, 18].

Патогенез развития ЭАА, вызванного лекарственными препаратами, авторы связывают как с иммунными механизмами, вследствие формирования антигена при соединении гаптена с белками сыворотки крови, бронхоальвеолярного секрета, так и с токсическим воздействием препаратов, особенно на слизистую оболочку бронхоальвеолярного дерева с последующим выделением биологически активных веществ (простагландинов, кининов, лизосомальных ферментов и др.). Подобный механизм отмечается и при воздействии других химических веществ окружающей и производственной среды. Механизм индукции системных иммунных и локальных токсических реакций имеет место и при ЭАА, вызванном ангидридом тримелитиновой кислоты у рабочих, занятых на производстве пластмасс, резины, красок [3, 6, 8, 10].

Для всех видов ЭАА, обусловленного действием химических соединений, наряду с развитием иммунных реакций характерно наличие различных токсических поражений (локальных и общих). При данном типе ЭАА почти всегда обнаруживаются антитела к комплексам (соответствующее химическое соединение - белок). Выявляются при этом как Ig G, так и E-антитела той же специфичности. Во многих случаях профессиональное заболевание «легкие фермера» вызывают термофильные актиномицеты. К термофильным актиномицетам относятся *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *T. saccharii*, *T. viridis*, *T. candidus*.

Традиционными источниками антигенов бывают заплесневевшее сено, силос и зерно. У большинства больных с «легкими фермера» были обнаружены преципитирующие антитела к экстрактам заплесневевшего сена, в результате чего было высказано предположение о том, что ЭАА представляет собой сложную иммуноопосредованную реакцию. Результаты последующих исследований подтвердили роль клеточно-опосредованной аллергии в заболевании. Ранняя (острая) реакция организма сходна с реакцией образования иммунных комплексов в легких и характеризуется увеличением числа полиморфноядерных лейкоцитов в альвеолах и мелких дыхательных путях. Она сопровождается проникновением одноядерных клеток в ткань легкого и образованием гранулем. Последующие процессы проявляются в классической форме реакции гиперчувствительности замедленного типа при повторном вдыхании антигенов и адьювантно-активных веществ [3, 7, 9, 11, 13, 40, 41, 44, 45, 50].

Специфические антигены (АГ) обладают способностью оказывать многостороннее биологическое воздействие, вызывающее целый ряд иммунопатологических реакций: неспецифическую активацию сывороточных протеинов (альтернативный путь активации комплемента) и клеточных элементов (прежде всего альвеолярных макрофагов); специфические гуморальные и клеточные реакции (сывороточные антитела и лимфокины); неспецифический адьювантный эффект; тканевую деструкцию и др. [1, 11, 12, 14, 22, 84]. В развитии гранулематозных и мононуклеарных клеточных инфильтратов, составляющих основной морфологический субстрат заболевания, ведущая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам, их различным субпопуляциям и медиаторам [3, 5, 10, 18].

Большинство этиологических агентов при альвеолитах обладает высокой степенью антигенности и вызывает образование АТ уже после первого контакта с ними. Однако клинически первый контакт, как правило, остается незамеченным и проявляется только при одномоментном воздействии

массивного количества грибковых спор (микотоксикозы), микробов и других этиологических агентов [2, 4, 5, 7, 19].

При повторных экспозициях АГ, взаимодействуют с ранее образованными под его воздействием циркулирующими АГ, формируют ИК, которые играют важнейшую патогенетическую роль в развитии ЭАА. Анатомическое строение и биологическая роль легких благоприятствуют образованию и отложению в них ЦИК. Огромная поверхность контакта легких с внешней средой, содержащей различные органические и неорганические вещества, которые могут играть роль АГ, высокий удельный кровоток, наличие множества ветвлений сосудов (возможность формирования турбулентного тока крови) создают условия для повреждения легких иммунными комплексами. В острой стадии ЭАА у большинства больных в сыворотке крови удается обнаружить специфические преципитины при использовании антигенов, приготовленных из соответствующих материалов. В хронической стадии болезни преципитины нередко не обнаруживаются. У части здоровых людей, имеющих контакт с соответствующим антигеном, также можно обнаружить преципитирующие антитела. Считается, что в реализации патологического процесса важная роль принадлежит иммунным комплексам, образующимся при взаимодействии антигена с преципитирующими антителами. Повреждение тканей происходит в результате действия активированного комплемента или вследствие выделения лизосомальных ферментов при разрушении лейкоцитов, фагоцитировавших иммунные комплексы. Если антигенный стимул не был чрезмерным и экспозиция не повторяется, то происходит фагоцитоз иммунных комплексов с последующей полной их элиминацией. В случаях же повторяющегося контакта с антигеном активированные альвеолярные макрофаги стимулируют рост клеток фибробластического ряда. Секреция фибробластами коллагена ведет к развитию интерстициального легочного фиброза. Однако не все лица, контактирующие с аллергенами, заболевают ЭАА. Так, по данным Чучалин А.Г. (2007),

болезнь возникает лишь у 1 – 7% людей, вдыхающих антигены. Это наводит на мысль, что в развитии заболевания имеют значение не только экзогенные, но и эндогенные факторы [3, 4, 6, 7, 9].

ЦИК - способны также фиксировать комплемент и активировать его по прямому пути. Это ведет к повторному, массивному образованию анафила- и хемотаксинов. Клеточные элементы фагоцитируют иммунные комплексы, при этом высвобождаются лизосомальные ферменты (коллагеназа, эластаза, катепсин и др.). Развивается острая воспалительная реакция, проявляющаяся характерным острым лихорадочным приступом заболевания. Одновременно образование иммунных комплексов и высвобождение фрагментов комплемента приводят к активации макрофагов. Альвеолярные макрофаги, стимулированные иммунными комплексами и лимфокинами, выделяют вещества, способствующие формированию гранулем и фибробластов, что завершается формированием фиброза [13, 14, 16, 19, 20, 72]. Отложение ЦИК на альвеолярно-капиллярной мембране приводит к ее отеку, инфильтрации и, таким образом, к резкому угнетению главной ее функции - газообмена, а это обуславливает развитие дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Возможно отложение ЦИК в области базальной мембраны бронхов, что является причиной нарушения бронхиальной проходимости.

Таким образом, основными повреждающими механизмами при ЭАА являются образование ИК, активация комплемента и реагиновый механизм. Можно выделить основные патогенетические механизмы развития ЭАА: иммунный, проявляющийся классической реакцией АГ-АТ и образованием ЦИК; патохимический, осуществляющийся путем выделения различных медиаторов, в том числе цитокинов, и активации ферментов; патофизиологический и патоморфологический, которые проявляются повреждением тканей и определенными морфологическими реакциями в поврежденной легочной ткани, которые характеризуют этапы заболевания [15, 16, 21, 22, 76, 82].

Одной из многочисленных проблем современной аллергологии, пульмонологии и профессиональной патологии являются альвеолиты различного генеза, зачастую приводящие к диагностическим ошибкам (их принимают за БА или ХОБЛ) и, как следствие, к неверному лечению [2,8,14,18,20,75]. На сегодняшний день число больных экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) значительно возрастает и составляет около 3% всех пациентов пульмонологического профиля, что требует специального изучения и выбора наиболее информативных методов верификации различных вариантов этого заболевания [1,3,5,6,24]. Аллергические пневмопатии под общим названием - ЭАА возникают вследствие аллергической реакции легочной ткани на интенсивные и длительные ингаляции определенного рода антигенов (АГ) [2,4,6,9,11]. ЭАА представляют собой диффузный гранулематозный воспалительный процесс альвеол и интерстициальной ткани легких, развивающиеся под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции преимущественно органических водонерастворимых АГ.

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

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

В рамках данной статьи остановимся на современных диагностических методах, рациональный выбор которых позволит врачу не только диагностировать различные варианты ЭАА, но и выявить гиперчувствительность (ГЧ) к причинно-значимым для пациента АГ.

Неотъемлемой частью диагностики всех аллергических заболеваний, в том числе и ЭАА, является выяснение анамнестических признаков - указания в санитарно-гигиенической характеристике условий труда на наличие контакта с определенным антигеном при выполнении профессиональных обязанностей, его определенной экспозиции; наличия эпизодов одышки, сопровождающейся сухим кашлем, лихорадкой и недомоганием, развивающейся через несколько часов после ингаляции соответствующего антигена, и исчезновения респираторных симптомов заболевания после прекращения контакта с антигеном. Следующим и ключевым этапом диагностики ЭАА являются данные объективного и инструментального обследования больных. Так, в большинстве случаев ЭАА развивается по пневмонии-подобному варианту и на первый план выходит выраженная одышка и кашель, субфебрильная температура тела, в легких прослушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, ослабленное дыхание, при перкуссии определяется коробочный оттенок звука [1,12,24, 28]. В дальнейшем у больных развивается легочная и легочно-сердечная недостаточность, обычно с неблагоприятным прогнозом. При исследовании функции внешнего дыхания выявляется рестриктивный тип вентиляционных нарушений со снижением легочных объемов. Возможны обструктивные изменения со снижением скоростных показателей форсированного выдоха. Наиболее чувствительным функциональным изменением является диффузионная способность легких (ДСЛ). Ее снижение – один из ранних признаков заболевания. Выраженность изменений ДСЛ может служить предиктором морфологической картины: выявлена достоверная корреляция между диффузионной способностью и выраженностью гистологических изменений, однако исходная ДСЛ не предсказывает дальнейшее течение ЭАА и ответ на противовоспалительную терапию. ДСЛ также является хорошим предиктором кислородного транспорта: ее снижение свидетельствует о выраженности десатурации во время физической нагрузки. Нарушение газообмена обычно отражает гипоксемию в покое,

усугубляющуюся при физической нагрузке, увеличенный альвеолоартериальный градиент $P(A-a)O_2$ и нормальное или незначительно сниженное парциальное напряжение CO_2 в артериальной крови. На ранних стадиях заболевания наблюдается нормальное напряжение O_2 в артериальной крови, но отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки. Определяются положительные кожные скарификационные пробы (исследование проводится врачом–аллергологом). Положителен провокационный ингаляционный тест. Материалы, которые используют для тестов, готовят из пыли «подозрительного» материала или из экстрактов смеси антигенов субстанций, полученных с помощью различных химических процессов. У чувствительных пациентов после теста могут развиваться выраженное обострение заболевания, значительная гипоксемия, поэтому многие пациенты неохотно идут на исследование [10,12,18,25]. При рентгенографии легких на начальной стадии наблюдается обширное затемнение легочных полей, в дальнейшем – множественные мелкие очаговые тени или сетчато–узелковое поражение, при устранении контакта с органической пылью они полностью исчезают. При острой и подострой формах может отмечаться снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», нечеткие пятна, диффузные или отдельные узелковые инфильтраты; при хронической форме появляется сеть диффузных узелковых инфильтратов, а также такие нарушения, как плевральный выпот, уплотнение или прикорневая аденопатия. При проведении компьютерной томографии легких с высоким разрешением выявляются множественные мелкие очаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка, узелковые затемнения, зоны «матового стекла». Часто отмечаются буллезное вздутие легочной паренхимы и трансформация легочной ткани по типу сотового легкого. Иногда наблюдается симптом «воздушной ловушки». В исследовании D. Hansell и соавт. [10,19,21] была показана достоверная корреляционная связь между выраженностью снижения прозрачности легочных полей по данным КТ и функциональными показателями -

остаточным объемом и его отношением к общей емкости легких. Сцинтиграфия легких с галлием позволяет выявить острый альвеолит, однако этот метод исследования неспецифичен [5,7,17,21], его результаты плохо коррелируют с клинической картиной заболевания и морфологическими изменениями в легких, а отрицательный результат не исключает наличия заболевания. Ценным методом при диагностике ЭАА признано позитронное томографическое сканирование легких после ингаляции диэтилен-триаминпентаацетата, меченного технецием-99 (^{99m}Tc -DTRA). Данный метод позволяет оценить проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и диффузного альвеолярного повреждения. Повреждение альвеол при интерстициальных заболеваниях легких отражает снижение клиренса технеция (^{99m}Tc), меченного DTRA, из легких в кровь.

Одним из апробированных методов диагностики аллергических заболеваний, в том числе ЭАА является лабораторная диагностика [2,8,12,18]. При планировании лабораторной диагностики и необходимости применения специфических методов исследования следует учитывать существующие различия в иммунологических механизмах различных типов АлР, так как большинство лабораторных методов дает информацию лишь относительно конкретных участников иммунного реагирования (например, выявлять специфические IgG или IgM при АлР цитотоксического типа, а также сенсibilизированные лимфоциты при АлР замедленного типа). Большинство авторов придерживается точки зрения, что основную роль в патогенезе ЭАА играют иммунокомплексные аллергические реакции (3 тип по Джеллу – Кумбсу), хотя возможны и аллергические реакции другого типа (цитотоксического или замедленного). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и специфические антитела активизируют систему комплемента и альвеолярные макрофаги. Последние выделяют ИЛ-2, хемотаксические факторы, протеолитические ферменты, активные кислородные радикалы, способствуют росту фибробластов, продукции коллагена. В результате развивается альвеолобронхиолит, происходит

образование гранулем, фиброзирование интерстиция легких [1,4,6,9,14,29,87]. Тем не менее, в последнее время получены данные, что при ЭАА наряду с иммунокомплексной развивается аллергическая реакция замедленного типа. Уже в ранней стадии заболевания, вслед за нейтрофильной инфильтрацией альвеол и мелких дыхательных путей в очаге воспаления появляются лимфоциты. При длительном или многократном поступлении в легкие АГ или вещества, обладающего адьювантным действием, развивается аллергическая реакция замедленного типа, что приводит к образованию гранулем [2,15,20, 33,37]. Так, клинические лабораторные исследования при ЭАА в периферической крови выявляют умеренный лейкоцитоз, в среднем достигающий до $12-15 \times 10^9/\text{л}$. Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и часто является незначительной. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения 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. При исследовании белковых фракций определяется диспротеинемия (гипергаммаглобулинемия) [1,12,19,20,26,36]. Достаточно часто повышается уровень общей лактатдегидрогеназы, что может свидетельствовать об активности воспалительного процесса в паренхиме легких. Особое значение при ЭАА имеет обнаружение специфических преципитирующих антител (ПАТ) к «виновному» антигену (методами двойной диффузии по Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментными методами). ПАТ выявляют у большинства пациентов, особенно при остром течении заболевания. Возможны и ложноположительные результаты. Так, у фермеров, не имеющих симптомов ЭАА, антитела обнаруживают в 9-22% случаев, а среди любителей птиц – в 51%. У пациентов с ЭАА уровень ПАТ не коррелирует с активностью заболевания. Таким образом, присутствие ПАТ не всегда

подтверждает диагноз ЭАА, а их отсутствие не исключает заболевания. Однако обнаружение ПАТ может помочь в диагностике ЭАА, когда имеется подозрение на наличие ЭАА, основанное на клинических данных, а природа «виновного» агента не ясна.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – важнейший диагностический метод при ЭАА, позволяющий получить для исследования клетки и жидкость из нижних отделов дыхательных путей. Исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости выявляет увеличенное в 5 раз содержание Т-лимфоцитов (преимущественно CD8 Т-лимфоцитов). Соотношение CD4 Т-лимфоцитов к CD8 Т-лимфоцитам превышает 1:2. Сразу после контакта с АГ (при остром ЭАА) лаважная жидкость помимо тучных клеток и нейтрофилов содержит большое количество лимфоцитов CD4. У выздоравливающих от ЭАА, а также у больных с подострой и хронической формами заболевания преобладают лимфоциты CD8 [1,12,15,18,20,38]. Большое значение для определения активности заболевания имеет содержание не клеточных компонентов БАЛ, таких как иммуноглобулины, альбумин, проколаген-3-пептид, фибронектин, витронектин, муцин-антигены (KL-6), протеины сурфактанта SP-A, SP-D [3,4,6,10,39,62]. Липидный состав БАЛ, отражающий систему сурфактанта, при ЭАА существенно изменяется: снижается общий уровень фосфолипидов, меняется соотношение их фракций, уменьшается отношение фосфатидилгликоля к фосфатидилинозитолу. Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза [2,13,14,24,64,65]. При подостром течении ЭАА в БАЛ могут присутствовать плазматические клетки.

Наиболее ценную информацию можно получить при помощи открытой биопсии легких (ОБЛ), которая является «золотым диагностическим стандартом» при ЭАА и позволяет не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания и возможный ответ на терапию. Диагностическая информативность ОБЛ превышает 94%. Биопсию

производят из нескольких участков: из участков с наибольшими изменениями, по данным рентгенографии или КТ, и из участков с относительно сохранной паренхимой. Обычно берется 2–4 образца из верхней и нижней доли легкого. Язычковые сегменты и средняя доля в меньшей степени подходят для биопсии, поскольку в них обычно развиваются застойные явления или фиброз, не связанный с диффузным заболеванием легких. Кроме обычных морфологических и бактериологических / вирусологических исследований, биопсийные материалы могут использоваться для иммунофлуоресцентного, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований. Это необходимо учитывать уже при заборе материала, поскольку каждое исследование требует специального приготовления и фиксации образцов. Помимо качественной оценки биопсии предложены специальные балльные системы для количественной оценки биопсий, которые учитывают выраженность клеточных воспалительных реакций, фиброза, десквамации, «сотовых» изменений. Такая оценка позволяет стандартизировать оценку биопсийных образцов и более точно установить стадию развития заболевания. Видеосопровождаемая биопсия легких (ВСБЛ) – менее инвазивный метод биопсии, приобретающий все большую популярность в последнее время. ВСБЛ позволяет выполнить забор такого же числа и размера образцов, как и при ОБЛ, получить информацию в 95% случаев. Однако при ВСБЛ сокращаются продолжительность дренажа плевральной полости, длительность пребывания больных в стационаре и число осложнений процедуры (около 9%). Во многих клинических и исследовательских центрах отмечается тенденция к повышению доли числа ВСБЛ за счет уменьшения процедур ОБЛ и медиастиноскопии. Трансбронхиальная биопсия (ТББ) используется для диагностики таких заболеваний, как саркоидоз, ЭАА, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и без нее. Преимущество ТББ – большая безопасность по сравнению с ОБЛ, недостаток – малый размер получаемого

образца, а следовательно, меньшая информативность. Осложнения при ТББ не превышают 7%, летальность практически нулевая. Чрескожная пункционная биопсия (ЧКПБ) – еще один инвазивный метод диагностики. Процедура выполняется специальной режущей иглой типа Silverman под местной анестезией. Информативность ЧКПБ при интерстициальных заболеваниях легких – около 70%, число осложнений – до 30%, летальность нулевая. Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия выполняется лишь у небольшой части больных ЭАА.

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

Во многих случаях при лечении ЭАА элиминационных мероприятий бывает недостаточно для полного выздоровления: состояние пациентов может быть средним или тяжелым при длительной и массивной экспозиции антигена. Такие случаи являются абсолютным показанием к назначению базисной терапии, то есть ГКС. Основные механизмы противовоспалительного действия ГКС заключаются в ингибировании миграции лимфоцитов и моноцитов в ткань легких, нарушении высвобождения цитокинов, супрессии иммунного ответа. Вопрос о начальной дозе ГКС и длительности лечения решается индивидуально в зависимости от остроты процесса, степени выраженности клинических проявлений, возраста, массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Длительность приема ГКС зависит от быстроты обратной динамики клинических проявлений болезни,

рентгенологических изменений и нарушений иммунологических показателей. Многие больные ЭАА положительно отвечают на терапию ГКС [51, 55, 61]. Начальная доза ГКС обычно не превышает 1 мг на 1 кг массы тела (в пересчете на преднизолон), но может быть и меньше. Продолжительность терапии ГКС в острой фазе ЭАА обычно не превышает 1 месяц, при подострой фазе – не менее 3 месяцев. В течение этого периода обычно достигается положительная клиническая и рентгенологическая динамика [63]. Высокие дозы ГКС вызывают множество побочных явлений. Развиваются метаболические и эндокринные осложнения: сахарный диабет, остеопороз, подавление функции надпочечников, нарушение водного и электролитного обмена, развитие желудочных язв, задняя субкапсулярная катаракта, психологические нарушения, миопатия. Стероидная миопатия нарушает функцию диафрагмы и межреберных мышц, приводя к снижению силы и выносливости дыхательной мускулатуры, что также вносит вклад в развитие диспноэ. Был описан успешный опыт использования более безопасной схемы ГКС при ЭАА: терапия преднизолоном 40 мг в течение 5 дней с последующим переходом на небулайзерную терапию пульмикортом 4 мг/сут в течение 1 недели и 2 мг/сут в течение 3 месяцев. Использование ингаляционных ГКС (пульмикорт турбухалер, циклесонид, беклометазон, содержащие ультрамелкодисперсные частицы) в сочетании с системными (таблетированными) ГКС позволяет уменьшить дозу последних, а при длительном поддерживающем лечении – заменить их ингаляционными. Такая лечебная тактика позволяет избежать многочисленных побочных эффектов, свойственных системным ГКС [80,81,85]. При нарушениях бронхиальной проходимости (около 30% больных ЭАА испытывают приступы затрудненного дыхания) целесообразно назначать бронходилатирующие средства (предпочтительны ингаляционные бета-2-агонисты и антихолинергические препараты). В остром и подостром периодах эффективны экстракорпоральные методы. Наиболее доступным из них является плазмаферез [31,36,39,86]. Показаниями к его проведению

являются: высокая степень активности патологического процесса, неуклонно прогрессирующее течение, резистентное к проводимой терапии; наличие сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ожирение и др.), ограничивающих применение ГКС; возникновение побочных эффектов и осложнений после медикаментозного лечения при хроническом течении болезни (язва желудка, остеопороз и др.); выраженные нарушения иммунного статуса (высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, дисбаланс показателей клеточного иммунитета).

Применение 2–3 сеансов плазмафереза с удалением средних объемов плазмы (до 1000 мл) 1 раз в неделю существенно повышает эффективность терапии системными ГКС и снижает потребность в высоких дозах ГКС. Эффективность плазмафереза, как, впрочем, и ГКС, снижается по мере формирования «сотового легкого».

При резистентности заболевания к ГКС или при наличии противопоказаний к их применению целесообразно использовать азатиоприн. Азатиоприн – цитостатический препарат, относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, подавляет синтез антител, оказывает мощное противовоспалительное действие: блокирует синтез простагландинов, уменьшает проникновение лимфоцитов, нейтрофилов в очаг воспаления. Назначается по 150 мг/сут в течение 1,5 месяцев, далее 4–6 месяцев сначала по 100 мг/сут, затем по 50 мг/сут. Основными побочными эффектами являются панцитопения (при снижении числа лейкоцитов менее 3 тыс/мл или тромбоцитов менее 100 тыс/мл доза препарата должна быть уменьшена), желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность.

При лечении ЭАА можно применять и другие иммуносупрессивные препараты, например D-пеницилламин и колхицин. D-пеницилламин (Купренил) блокирует образование поперечных связей коллагена и дальнейшее фиброобразование. Препарат наиболее эффективен при

обострении или быстром прогрессировании заболевания. Назначают по 150–200 мг/сут в течение 4–6 месяцев с последующим приемом по 100 мг/сут в течение 2 лет. Колхицин уменьшает продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижает конверсию проколлагена в коллаген, ингибирует миграцию и пролиферацию фибробластов.

Кроме того, при терапии ЭАА используют циклоспорин. Циклоспорин А является эффективным супрессором Т-лимфоцитов, уменьшает гуморальный и клеточный иммунный ответ. Поскольку Т-лимфоциты играют важную роль в процессе воспаления при ЭАА, применение циклоспорина А при заболевании вполне обоснованно.

Перспективными направлениями терапии ЭАА признаны ингибиторы факторов роста, ингибиторы цитокинов, антифиброзные препараты (нацин, таурин, пирфенидон), антипротеазы, препараты сурфактанта, генная терапия.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Для решения поставленных задач обследовано 60 больных с экзогенным аллергическим альвеолитом проживающих в табаководческом районе, находившихся на обследовании и лечении в отделении аллергологии и пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения имени М.Н. Хаитова с 2013 по 2016 год. В работе использован набор клинических и лабораторных методов, применяемых в учреждении в котором выполнена работа. Среди обследованных 50 (35,8%) мужчин и 90 (64,2%) женщин в возрасте от 16 до 73 лет (табл.1). Из таблицы № 1 видно, что ЭАА наиболее часто приходился на возраст от 40 до 59 лет, то есть, когда пациенты находились в активном периоде профессиональной деятельности.

Таблица 1.

Распределение больных ЭАА по полу и возрасту.

Пол	Кол-во б-х	Возраст в годах					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70...
муж.	31	2	2	4	12	8	3
Жен	29	3	5	4	10	5	2
Всего	60	5	7	8	22	13	5

Среди диагнозов, с которыми больные ЭАА поступали в отделение, были следующие: туберкулез легких — 21%; диссеминация неясного генеза - 16%; ХОБЛ - 10%; пневмония - 9%; бронхиальная астма - 5%.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего выявляли: ревматоидный полиартрит, псориаз с поражением суставов. При сборе анамнеза обязательно учитывалось лечение больных антибиотиками и их переносимость, возникновение осложнений в виде дерматита и других аллергических проявлений. Особое внимание придавалось факторам профессиональной деятельности выявили возможные контакты с различными органическими или неорганическими аллергенами.

В зависимости от остроты течения заболевания все больные были разделены на подгруппы: с острым, подострым, хроническим течением. У больных ЭАА выявлено острое, подострое и хроническое течение заболевания. При остром течении ЭАА симптомы болезни развивались через 4-12 часов после контакта с антигеном. Подострое течение определяли в соответствии со следующими критериями: продолжительность симптомов более чем 3 мес. при отсутствии фиброзных изменений на рентгенограмме. Фазу заболевания расценивали как хроническую при наличии рентгенологических признаков фиброза вне зависимости от длительности периода и появления клинических симптомов (Илькович М.М. 1998, Е.А. Коган, Б.М. Корнев. С.В. Моисеев, Е.Н. Попова, В.В. Фомин 2007). Респираторные симптомы представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Респираторные симптомы при ЭАА

баллы	Симптомы
-------	----------

	Одышка	Кашель	Аускультация легких	Количество мокроты	Ночная симптоматика
0	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
1	Минимальное проявление признаки не ограничивает активность	Только утром	Единичные хрипы исчезающие при покашливании	Скудное количество, не постоянный симптом	иногда
2	Умеренно ограничивает активность	Эпизоды (2-3) в течение дня	Единичные постоянные хрипы	До 30 мл.в течение дня	1 -2 раза в неделю
3	Симптом резко ограничивает активность	Частые эпизоды (больше 3)	Множественные постоянные хрипы	Более 30 мл в течение дня	Ежедневно

Одышка, кашель, количество выделяемой мокроты, количество сухих хрипов над легкими, ночная симптоматика оценивались по 3-х бальной шкале, с последующим подсчетом кумулятивного индекса, представляющего среднюю величину суммы баллов всех симптомов.

Для клинической оценки степени тяжести одышки использовали шкалу MedicalResearchCouncilGradingSystem- MRS

Таблица 3

Шкала оценки респираторной симптоматики (в баллах)

Шкала Medical Research Council Grading System — MRS

Степень тяжести	Симптомы
1	Одышка не беспокоит, за исключением напряженного физического усилия
2	Появляется при подъеме на небольшое возвышение или же когда приходится торопиться

3	Больной идет медленнее, чем люди его возраста, из-за того, что его беспокоит одышка или он вынужден остановиться, чтобы перевести дыхание из-за нарастающей одышки
4	Больной останавливается каждые 100 м из-за возникающей одышки или через несколько минут после того, как начал движение
5	Больной остается дома из-за выраженной одышки, интенсивность ее резко возрастает даже тогда, когда он одевается или раздевается.

Лечение больных ЭАА заключалось в прекращении контакта с АГ, использовании системных топических глюкокортикостероидов (ГКС), в качестве симптоматической терапии применялись бронхолитики. При подостром и хроническом течении ЭАА назначался преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 1-2 мес с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сут). Преднизолон отменяли по достижении клинического улучшения. Если в период снижения дозы преднизолона происходит ухудшение состояния больного, то возвращались на предшествующую ступень терапии. У ряда пациентов, при развитии осложнений проводили симптоматическую терапию: кислород – при дыхательной недостаточности, диуретики – при застойной сердечной недостаточности и пр.

2.2. Методы исследования

Функциональные методы исследования

У всех больных изучалась вентиляционная функция легких. Исследование включало спирографию. В качестве функциональных показателей вентиляционной функции легких использовали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁, индекс Тиффно, т.е. отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ%), пиковую скорость форсированного выдоха (ПОС), максимальные скорости форсированного выдоха при выдохе 25, 50 и 75% ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Исследования выполняли на аппаратах «Spirosift-5000» (фирмы FukudaDenshi, Япония).

При оценке основных спирографических показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ%) и показателей кривой поток — объем форсированного выдоха (ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) применяли должные величины R.J. Knudsen с соавторами. Границей нормальных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ%, считали 80% должной величины; ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ - 60% должной величины. Выраженность функциональных изменений определяли по степени отклонения функциональных показателей от границ нормы, согласно рекомендациям В.Б. Нефедова с соавт (1987).

Пульсоксиметрия «SPO Medical» (Израиль)

Электрокардиографическое исследование. Исследование проводили на 6-канальном электрокардиографе «Hellige MAC 1200», (Германия). ЭКГ проводили в 12-и общепринятых отведениях (I; II; III; avR; avL; avF; V1-V6).

ЭКГ признаки гипертрофии (перегрузки) правого предсердия:

- с увеличенной амплитудой более 1,7-2,0 мм (у лиц моложе 30 лет) более 1,5-1,7 мм (у лиц старше 30 лет) в отведениях : II; III; avF;

- не уширен ($p < 0,10$), симметричный с заостренной вершиной в правых грудных отведениях;

- в отведении VI преобладание первой положительной заостренной фазы.

- отклонение ЭОС вправо и смещение переходной зоны влево;

- увеличение амплитуды зубца P avF > 5мм;

- ЭКГ признаки гипертрофии правого предсердия;

- поворот сердца по часовой стрелке;

- увеличение времени внутреннего отклонения в V1 > 0,03 с;

- депрессия сегмента ST и появление отрицательного зубца T в отведениях: II, III, avF, V1, U2.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Всем больным при поступлении проводился общий диагностический минимум включающий: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, которые проводились по общепринятым методикам. При исследовании анализа крови для оценки активности процесса анализировали лейкоцитарную формулу и величину СОЭ.

Иммунологическое исследование.

Учитывая тот факт, что иммунологическое обследование является одним из основных методов диагностики ЭАА, в нашем исследовании определялся уровень IL-8, IL-12 и маркеры лимфоцитов.

Рентгенологическое обследование

Рентгенологическое обследование проводилось с помощью обзорной рентгенографии органов грудной клетки в двух взаимно перпендикулярных проекциях. При анализе рентгенограмм мы использовали классификацию экзогенных альвеолитов предложенную Л.И. Дмитриевой с соавторами, которые группируют определяемые изменения в рентгенологические симптомокомплексы: эмфизематозно-интерстициальный, паренхиматозно-интерстициальный, пневмонический, гранулематозный.

Эмфизематозно-интерстициальный симптомокомплекс характеризуется рентгенологическими признаками хронического бронхита, сетчато-ячеистой деформацией легочного рисунка, диффузным снижением прозрачности легочной ткани и резкости легочного рисунка, появлением симптома «матового стекла», гранулематозных изменений.

Паренхиматозно-интерстициальный симптомокомплекс: ведущими являются изменения со стороны паренхимы легких, появление уплотнения легочной ткани, дисковидных ателектазов, нарушение архитектоники легких. Формирование пневмофиброза. Выражены симптомы распространенного деформирующего бронхита, бронхоэктазов. На фоне структурной перестройки выявляются гранулематозные изменения.

Для пневмонического симптомокомплекса определяющим является наличие локальных участков уплотнения легочной ткани гиповентиляционно — инфильтративного характера.

Для гранулематозного симптомокомплекса характерно наличие очаговоподобных теней- гранулем.

Мелкие однотипные узелковые образования (2-5 мм.в диаметре) цепочечно располагаются по ходу сосудистых теней. При этом сосудистый рисунок деформируется и обогащается за счет инфильтрации интерстициальной ткани легких по ходу сосудистых теней мелкого и среднего калибра, а также сегментарных, субсегментарных и межлобулярных перегородок.

Кроме того, у 28 (47,1%) пациентов, когда обзорная рентгенограмма вызывала затруднения в оценке выявляемых изменений, мы использовали компьютерную томографию органов грудной клетки (РКТ). Она благодаря высокой чувствительности детекторной системы и способности охвата широкого спектра слабых плотностей, а также в силу исключения эффекта проекционной суммации позволила выявить детали, недоступные традиционному рентгенологическому исследованию, а именно: мелкие узелковые образования, тонкие изменения интерстициального легочного рисунка, изменения междольковых и внутридольковых перегородок. С большой достоверностью выявлялся симптом матового стекла и «сотовое легкое».

2.2.2. Иммунологические методы исследования

С целью изучения состояния иммунной системы обследованных лиц использовали следующие методы количественной оценки основных показателей иммунного статуса:

- определение количества общих лимфоцитов
- определение количества Т-лимфоцитов
- определение содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3-CD4⁺ (Т-хелперов), CD8⁺ (Т-супрессоров), CD16⁺ (натуральных киллеров) и CD19⁺ (В-лимфоцитов)
- определение концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) в сыворотке крови;
- определение фагоцитарной активности нейтрофилов крови (ФАН);
- определение концентрации общего сывороточного иммуноглобулина

Е.

Определение количества лимфоцитов в периферической крови

Для проведения иммунологических анализов забор крови осуществляли из локтевой вены в центрифужную пробирку, обработанную гепарином (10 Ед/мл) в количестве 5 мл, 10 мкл отбирали для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов с помощью краски С. И. Задорожного и И. М. Дозморова (1987). Состав краски: на 0.05% растворе тритона X-100 на дистиллированной воде готовят 0.01% раствор азура-П. Краска "созревает" в течение одной недели. Благодаря окраске можно дифференцировать все формы лейкоцитов, т.к. тритон лизирует эритроциты, способствует прохождению краски в клетку и окрашиванию ядра. Для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов цельную кровь и краску смешивали в соотношении 1:10, вносили в камеру Горяева и при увеличении 7×40 подсчитывали общее число лейкоцитов, процент и абсолютное количество лимфоцитов, т.е. иммунокомпетентных клеток (ИКК).

Выделение лимфоцитарной взвеси

Метод выделения мононуклеаров основан на разной плавучести различных элементов крови, которые как более легкие клетки располагаются на градиенте плотности фиколл-верографин (1,077 г/л) в виде беловатого полупрозрачного кольца клеток, тогда как более тяжелые эритроциты и гранулоциты оседают на дно пробирки. Кровь наслаивали на раствор фиколл-верографина и центрифугировали в течение 30 мин при 400g (1500 об/мин), используя центрифугу с плавной остановкой ротора. Прозрачное кольцо мононуклеаров переносили в чистую центрифужную пробирку, отмывали средой Хенкса, довели концентрацию клеток до 200000/мкл для использования в дальнейших реакциях.

Определение количества Т-лимфоцитов

В основе метода, первоначально предложенного Jondal (1972), лежит хорошо установленная в настоящее время способность пан-Т-клеточного антигена (СД2) взаимодействовать с эритроцитами барана (ЭБ) с

образованием так называемых розеток, состоящих из центрального лимфоцита соединенного с ЭБ. Для определения Т-лимфоцитов в лунку круглодонного планшета или пробирку вносят 50 мкл клеточной суспензии и 50 мкл 0,5% суспензии эритроцитов барана, приготовленной на среде Хенкса. После центрифугирования в течение 5 мин (200 σ) ставили в холодильник при 4°C на один час. Затем проводили фиксацию 1% раствором глутаральдегида в течение 20 минут с добавлением на 10 минут 50 мкл дистиллированной воды для прекращения фиксации. Раствор глутаральдегида удаляют путем интенсивного встряхивания, а к осадку добавляют краску С. И. Задорожного и И. М. Дозморова.

Осадок путем двукратного пипетирования ресуспендируют, с помощью предметного и покровных стекол готовят препарат "раздавленная капля" и микроскопируют в обычном световом микроскопе с помощью объектива 40х. На 100 лимфоцитов и более считают число лимфоцитов, присоединивших три и более эритроцитов, высчитывают процент Е розеткообразующих лимфоцитов (Т-лимфоцитов). Исходя из количества лимфоцитов и процента Т-лимфоцитов, определяют абсолютное их число в 1 мкл.

Определение содержания Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов и натуральных киллеров в периферической крови

Относительное содержание иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител CD4, CD8, CD16 и CD19 производства Института иммунологии МЗ РФ (Москва) методом розеткообразования с эритроцитами человека 0 (I) группы крови, сенсibilизированными *in vitro* соответствующими моноклональными антителами. После соединения суспензии лимфоцитов с сенсibilизированными эритроцитами человека, инкубации и фиксации, проводили определение процента розеткообразующих клеток микроскопированием в обычном световом микроскопе, как и при определении Е-РОК. Соответственно определялись CD4⁺ клетки (Т-

хелперы/индукторы), CD8⁺ клетки (Т-супрессоры/киллеры), CD19⁺ клетки (В-лимфоциты) и CD16⁺ клетки (натуральные киллеры).

По данным П. Л. Новикова и С. Е. Минина (2000) следует, что результаты тестов розеткообразования с CD-частицами коррелирует с проточной цитометрией и непрямой иммунофлюоресценцией. Метод иммунофенотипирования с CD-частицами не уступает по чувствительности и специфичности проточной цитометрии.

Определение фагоцитарной активности нейтрофилов

Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли по их способности поглощать частицы меламина латекса размером 1,2-1,5 микрон (производства ВНИИ биологического приборостроения, г. Москва). Для этого взвесы латекса в концентрации 1,0-2,5×10⁶ частиц/мкл в растворе Хенкса в объеме по 50 мкл вносили в лунки 96 луночного планшета и такой же объем лейкоцитов с примесью эритроцитов. Суспензию культивировали в течение 30 мин в термостате при 37⁰С, затем планшеты центрифугировали при 200g в течение 5 минут, фиксировали 1% глутаровым альдегидом (50 мкл) при комнатной температуре в течение 20 минут. После удаления глутарового альдегида препарат окрашивали краской Задорожного-Дозморова (50 мкл), готовили препарат "раздавленная капля" и микроскопировали с подсчетом процента фагоцитирующих нейтрофилов. За фагоцитирующий считали нейтрофил, поглотивший одну или более частиц латекса.

Определение концентрации иммуноглобулинов

Определение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных трех классов А, М и G проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1963). Принцип метода заключается в том, что исследуемые сыворотки помещают в лунки агара, который содержит антитела против IgA, IgM, IgG в известной концентрации. В результате взаимодействия испытуемой сыворотки (АГ) с соответствующими антителами (иммунные сыворотки) образуются кольца преципитации, размер

которых зависит от содержания в изучаемых образцах иммуноглобулина того или иного класса. Результаты реакции учитываются через 24 часа для IgA, IgG и через 48 часов для - IgM. При этом измеряются диаметры, образующих колец преципитации. На основании результатов контрольных образцов сыворотки строится график (диаметр колец преципитации и концентрация), с помощью которого затем определяли концентрацию иммуноглобулинов, исследуемых образцов по диаметрам колец преципитации.

Определение уровня IL-8 и IL-12 в сыворотке крови по ИФА методу.

Для проведения исследований использовали тест-системы для ИФА «ИФА-ИЛ-8», «ИФА-ИЛ-12» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2007). В наборе использовали принцип «сэндвич» - варианта твердофазного ИФА. Для реализации этого варианта использовали два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к IL-8. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок микропланшета), второе конъюгировано пероксидазой. На первой стадии анализа IL-8, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Не связавшийся материал удалялся отмывкой. На второй стадии анализа иммобилизованный IL-8 и IL-12 взаимодействовал конъюгатом вторых антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата считалось прямо пропорционально количеству IL-8 и IL-12 в исследуемом образце. После повторной отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, проявлялся и измерялся добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрией при 450 нм. Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству антигена в образце.

Результаты измеряли на современном иммуноферментном планшетном фотометре «ЭФОС 9305» (2003 г.) при длине волны 450 нм. Полученные данные при определении IL-8 и IL-12 в исследуемых группах сравнивали с

показателями цитокинов у здоровых. Контрольную группу составили 14 практически здоровых.

ГЛАВА 3

Клинико-рентгенологическая и функциональная характеристика экзогенного аллергического альвеолита у табаководов.

В данном разделе согласно задачам нашего исследования проанализированы клинические проявления ЭАА табаководов, определены особенности рентгенологической картины, функции легких и лабораторных исследований в зависимости от варианта течения заболевания.

Большое значение при обследовании больных с ЭАА придавалось анамнезу, анализу жалоб, уточнялся характер трудовой деятельности больных, придавалось значение их увлечениям, выяснялись бытовые условия, т.е. определялся контакт с возможным аллергеном.

Почти все больные (95,0%) предъявляли жалобы, только у 5% они отсутствовали (табл. 1).

Основными жалобами больных с ЭАА были одышка и кашель. Они встречались у 77,2% обследованных и преобладали над всеми жалобами, при всех вариантах течения ЭАА. Существенно реже (в 22,7% случаев) больные жаловались на слабость, которая проявлялась в быстрой утомляемости и снижении физической работоспособности. Более часто, у трети больных, она присутствовала в остром или подостром течении болезни, реже у 12,5% больных с хроническим течением ЭАА.

Таблица 1

Характеристика жалоб, предъявляемых больными ЭАА при различных вариантах течения заболевания

Жалобы	ЭАА (n60)	Течение ЭАА		
		острое (n17)	подострое (n13)	Хроническое (n 30)
	частота абс.(%)	частота абс.(%)	частота абс.(%)	частота абс.(%)
Одышка	46 (77,2%)	12 (73%)	9 (70,5%)	25(82,5%)
Кашель	46 (77,2%)	15(90,9%)	9 (70,5%)	22 (72,5%)
Слабость	14 (22,7%)	5 (31,8%)	5 (35,2%)	4 (12,5%)
Повышение температуры	7 (12,6%)	3 (18%)	1 (11,7%)	3 (10,0%)
Заложенность носа	6 (10,1%)	1 (9%)	2 (11,7%)	3 (10,0%)
Заложенность	3 (5,0%)	1 (9%)	2 (11,7%)	-

ь в груди				
-----------	--	--	--	--

Ещё реже (у 12,6% больных) наблюдалось повышение температуры до субфебрильных цифр - (37,2-37,4 градусов С), несколько чаще, при остром течении (18,0%), реже при подостром и хроническом (11,7% и 10,0% соответственно). Заложенность носа, как проявление общей аллергической реакции организма, встречалось у 6(10,1%) пациентов и выявлялось почти с одинаковой частотой при различном течении болезни (9%; 11,7%; 10,0% соответственно). Также редко больные жаловались на заложенность в груди. Эти жалобы встречались у 9,0% больных с острым и 11,7% с подострым течением ЭАА.

Степень тяжести одышки, как одной из основных жалоб больных, по шкале MRS представлена в табл. 2.

Более чем, у половины больных (69,5%), выявлена выраженная одышка II-III степени, возникающая при небольшой физической нагрузке, у четверти больных (25,3%) выявлена одышка I степени, которая возникала только при физической нагрузке средней интенсивности. Такое соотношение частоты выявления одышки было во всех подгруппах независимо от вариантов течения ЭАА.

Таблица 2

Оценка степени тяжести одышки по шкале MRS у больных ЭАА при

Степень одышки	ЭАА (п60)	Течение ЭАА		
		Острое (п 17)	Подострое (п 13)	Хроническое (п 30)
	частота абс. (%)	частота абс. (%)	частота абс. (%)	частота абс. (%)
1 степень	15 (25,3%)	4 (22,8%)	4 (29,4%)	7 (25,0%)
2 степень	33 (54,4%)	11 (63,6%)	7(52,9%)	15 (50,0%)
3 степень	9 (15,1%)	2 (13,6%)	2 (17,6%)	5 (15,0%)
4 степень	-	-	-	-

Для больных с ЭАА более характерен сухой кашель, который встречался у 46(77,2%) больного, чаще при остром 15 (90,9%) и несколько реже при хроническом 22(72,5%) и подостром 9 (70,5%) течении. Кашель, сопровождающийся выделением слизистой мокроты (менее 30 мл в сутки), наблюдался у больных с острым течением в (27,2%), реже — с хроническим (12,5%) и подострым (5,8%>) течением.

¹ При аускультации у 50 (63,2%) пациентов выслушивались только сухие хрипы. Однако наиболее часто в 72,7% и 70,5% они выслушивались при остром и подостром течении, реже при хроническом в 52,5% случаев.

Оценка респираторных симптомов по бальной системе, представлена в табл.3.

Выраженность симптомов при ЭАА была умеренной. Наиболее выраженными были кашель и одышка ($1,70 \pm 1,09$; $1,43 \pm 0,92$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). Мало выражены: количество сухих хрипов, выделение мокроты и ночная симптоматика. Выраженность большинства респираторных симптомов была одинаковой при всех вариантах течения. Отмечались небольшие колебания по средним величинам в подгруппах, однако статистически они были не достоверными. Достоверные различия отмечались только по количеству выделяемой мокроты. Выделение умеренного количества мокроты у больных с острым течением было достоверно выше, чем при подостром и хроническом течении ($1,00 \pm 0,87$; $0,35 \pm 0,61$; $0,53 \pm 0,72$; $p < 0,05$, $p < 0,05$).

Таблица 3

Выраженность респираторных симптомов у больных ЭАА при различных вариантах течения заболевания

Респираторные симптомы	ЭАА (n60)	Течение ЭАА		
		острое (n17)	подострое (n13)	хроническое (n30)
Одышка	$1,43 \pm 0,92$	$1,32 \pm 0,99$	$1,35 \pm 0,93$	$1,53 \pm 0,88$
Кашель	$1,70 \pm 1,09$	$2,05 \pm 0,90$	$1,47 \pm 1,23$	$1,6 \pm 1,11$
Кол-во сухих хрипов	$0,89 \pm 0,82$	$0,91 \pm 0,68$	$1,06 \pm 0,90$	$0,80 \pm 0,85$ *
Выделение мокроты	$0,62 \pm 0,77$	$1,00 \pm 0,87$	$0,35 \pm 0,61$ *	$0,53 \pm 0,72$ *
Ночная симптоматика	$0,47 \pm 0,73$	$0,50 \pm 0,67$	$0,65 \pm 0,70$	$0,38 \pm 0,77$
Кумулятивный индекс	$5,10 \pm 3,35$	$5,67 \pm 2,31$	$4,81 \pm 3,53$	$4,79 \pm 3,32$

Примечание: Вверху «*»- отмечены показатели, достоверно отличающиеся между группами с различным вариантом течения «*»- от группы с острым течением ($p < 0,05$).

Суммарный показатель респираторных симптомов в целом по группе составил $5,1 \pm 3,35$. Более выраженный кумулятивный индекс был у больных с острым течением, несколько ниже при подостром и хроническом течении ($5,67 \pm 2,31$; $4,81 \pm 3,53$; $4,79 \pm 3,32$ соответственно). Однако различия этих величин кумулятивного индекса были статистически не достоверными.

3.1. Данные рентгенологического обследования

Изменения выявленные, при рентгенологическом • обследовании представлены в табл.6.

Таблица 6

Рентгенологические изменения у больных ЭАА при различных вариантах течения заболевания

Характер изменений	ЭАА (п60)	Течение ЭАА		
		острое (п 17)	подострое (п13)	хроническое (п 30)
	частота абс. (%)	частота абс. (%)	частота абс. (%)	частота абс. (%)
Эмфизематозно-интерстициальный	31 (51,9%)	17 (100%)	13 (100%)	1 (5,0%)
Паренхиматозно-интерстициальный	29 (48,1%)	-	-	29 (95%)
Пневмонический	-	-	-	-
Гранулематозные изменения	28 (46,8%)	8 (45,4%)	8 (64,7%)	12 (40,0%)

При анализе рентгенограмм у всех больных были выявлены интерстициальные изменения и у половины (46,8%) гранулематозные изменения. Однако у больных с острым и подострым течением в 100% случаев определялись эмфизематозно-интерстициальные изменения, а у больных с хроническим течением

в 95,0% случаев паренхиматозно - интерстициальные изменения и только в 5,0% случаев-эмфизематозно-интерстициальные изменения.

Кроме интерстициальных изменений, на рентгенограммах у всех трех сравниваемых подгрупп больных с различной степенью выраженности присутствовали узелковые (гранулематозные) образования. Наиболее часто они выявлялись у больных с подострым течением (в 64,7% случаев), реже - при остром и хроническом течении (в 45,5% и 40,0% случаев соответственно).

Когда обзорная рентгенограмма вызывала затруднения в оценке выявляемых изменений, у 30 (37,9%) была применена компьютерная томография органов грудной клетки (РКТ) (табл.7).

Таблица 7

**Рентгенологические изменения при компьютерном исследовании
органов грудной клетки у больных ЭАА при различных вариантах
течения заболевания**

1 Характер изменений	ЭАА (п 23)	Течение ЭАА		
		острое (п 9)	подострое (п 7)	хроническое (п 7)
	частота абс. (%)	частота абс.(%)	частота абс. (%)	частота абс. (%)
Уплотнение легочной ткани в с\о и н\о легких	9 (40,0%)	9 (100%)	-	-
Симптом «матового стекла»	8 (36,6%)	5 (58,3%)	3(44,4%)	-
Участки пониженной плотности легочной ткани	5 (20,0%)	-	4 (55,6%)	1 (11,1%)
Очаговые изменения	11 (46,6%)	-	6 (77,8%)	5 (66,7%)
Инфильтративные	-	-	-	-
Бронхоэктазы	2 (6,6%)	-	-	2 (22,2%)
Фиброзные	4 (16,6%)	-	-	4 (55,6%)

изменения				
«Сотовое легкое»	2 (10,0%)	-	-	2 (33,3%)

По данным КТ ОГК у всех больных с острым течением выявлялись участки уплотнения легочной ткани в средних и нижних отделах легких и у половины больных (58,3%) симптом «матового стекла». При подостром течении ЭАА преобладали очаговые изменения (у 77,8%) больных, реже обнаруживались участки пониженной плотности легочной ткани (у 55,6%) и симптом «матового стекла» (у 44,4% больных).

У больных с хроническим течением доминировали, как и у больных с подострым течением, очаговые изменения (у 66,7% пациентов). Только у больных этой группы в 55,6% случаев выявлялись фиброзные изменения, что указывало на определенную давность заболевания. Кроме того, редко (у 11,1% больных) определялись участки пониженной плотности легочной ткани. Реже выявлялись признаки «сотового легкого» и бронхоэктазы (33,3% и 22,2% соответственно).

Компьютерная томография позволила обнаружить те изменения, которые не были выявлены при обычном рентгенологическом исследовании. У 12(15,2%) больных с острым течением на обзорной рентгенограмме были минимальные изменения (усиление легочного рисунка), не смотря на выявленный контакт с аллергеном, на предъявляемые жалобы на кашель и одышку, нарушения вентиляционной функции легких. У этих больных КТ ОГК позволило выявить характерные для острой стадии заболевания признаки: уплотнение легочной ткани в средних и нижних отделах легких, симптом «матового стекла» (у 36,6%), при хроническом течении - «сотовое легкое» (у 33,3%).

3.2. Данные результатов функционального исследования легких и сердца

Нарушение функции легких диагностировано у 65,8% больных ЭАА. У 65,8% больных обнаружены нарушения вентиляционной функции легких, у 55,6% больных изменения газового состава артериализованной крови. У больных с вентиляционными расстройствами функции чаще (у 32,9% больных) определялся обструктивный тип нарушения, несколько реже (у 20,3% больных) — смешанный (рестриктивно-обструктивный) тип и в два раза реже (у 12,6% больных) - рестриктивный тип (табл. 8). Преобладали умеренные нарушения, только у 12,7% больных определялись значительные и резкие нарушения вентиляционной функции легких.

Таблица 8.

Типы и степень нарушения вентиляционной функции легких у больных ЭАА при различном варианте течения заболевания

Типы нарушения вентиляционной способности легких	Частота абс.(%)	Выраженность нарушений		
		умеренная абс.(%)	значительная абс.(%)	резкая абс.(%)

Обструктивный	26(32,9%)	25 (31,6%)	1(1,3%)	1
Обструктивно-рестриктивный	16 (20,3%)	9(11,4%)	4(5,1%)	3(3,8%)
Рестриктивный	10(12,6%)	8 (10,1%)	2(2,5%)	-
Всего	52 (65,8%)	42 (53,1%)	7(8,9%)	3(3,8%)

Снижение вентилационной функции легких выявлено у 44,3%. У большинства из них степень снижения вентилационной способности легких была умеренной. Средняя величина снижения ОФВ1 была $64,1 \pm 12,6\%$ д.в. (табл.9).

Обструктивные нарушения имели место более чем у половины больных (53,2%). Чаще наблюдалась обструкция мелких бронхов. Признаками нарушения бронхиальной проходимости было снижение МОС 50, МОС 75 (у 45,6% и 53,2% больных), реже выявлялось снижение ПОС и МОС25 и ОФВ₁/ЖЕЛ% (у 11,4; 10,0 и 15,2% больных). У преобладающего числа больных снижение МОС 50, **МОС 75** было при нормальных значениях ОФВ₁/ЖЕЛ%, ПОС и МОС 25- Средние величины снижения **МОС 50, МОС 75** составляли соответственно $39,2 \pm 12,6$ $34,6 \pm 13,9\%$ д.в.

Рестриктивные нарушения выявлялись у 32,9% больных. Преобладало умеренное снижение ЖЕЛ. Средняя величина снижения ЖЕЛ составляла $62,2 \pm 10,2\%$ д.в.

Нарушения газового состава крови проявлялись гипоксемией. Снижение SaO₂ наблюдалось у 55,6% больных. Выраженность гипоксемии у большинства больных была умеренной, только у 3,8% больных - значительной.

**Изменение основных показателей вентиляционной функции легких и газового состава крови
у больных с различными вариантами течения ЭАА**

Функциональные показатели	ЭАА (п 60)		Течение ЭАА					
			острое (п17)		подострое (п13)		хроническое (п30)	
	частота абс. (%)	патологии и	частота абс. (%)	патологии и	частота абс. (%)	патологии	частота абс. (%)	патологии
ЖЕЛ % д.в.	20 (32,9)	62,2±10,2	5(31,8)	68,2±8,9	5(35,3)	61,0±9,1	10 (32,5)	58,5±10,5
ОФВ, % д.в	26 (44,3)	64,1±12,6	6(36,4)	63,6±15,0	7(52,9)	66,7±10,7	13(45,0)	62,7±12,9
ОФВ1/ЖЕЛ%	9 (15,2)	60,2±7,3	2(13,6)	63,0±7,1	2 (17,6)	61,8±8,4	5(15,0)	58,4±7,9
ПОС % д.в.	7 (11,4)	50,7±9,1	1 (4,5)	51,0±0	2 (17,6)	50,3±7,2	4 (12,5)	48,4±13,4

МOC25 % д.в.	11 (19,0)	46,8±12,6	2(13,6)	59,4±22,5	2 (17,6)	48,3±4,7	7(22,5)	44,4±15,1
МOC ₅₀ % д.в.	27(45,6)	39,2±12,3	7 (40,9)	41,0±15,5	7 (52,9)	38,9±6,6	13(45,0)	36,7±14,7
МOC75 % д.в.	32 (53,2)	34,6±13,9	10(59,1)	38,1±14,0	9 (70,5)	34,4±13,1	21 (70,0)	32,8± 14,4

Средняя величина снижения SaO₂ составляла 71,0±6,5 мм.рт.ст.

Анализ результатов исследования вентиляционной функции легких и газового состава крови при остром, подостром и хроническом течении ЭАА не выявил существенных отличий функции легких в зависимости от вариантов течения заболевания.

Как видно из табл. 9 изменение вентиляционной способности легких и обструкция мелких бронхов несколько чаще выявлялись при подостром и хроническом течении ЭАА по сравнению с острым течением.

Частота выявления снижения ОФВ₂, МОС₅₀, МОС₇₅ при подостром и хроническом течении ЭАА составляла соответственно 52,9%, 52,9%, 70,5% и 45,0%, 45,0%, 70,0% и превышали частоту выявления этих показателей у больных с острым (36,4%, 40,9%, 59,1%) течением. Средние величины снижения ЖЕЛ, ОФВ₂/ЖЕЛ% и скоростных показателей КПОФВ были несколько ниже у больных с хроническим течением.

Гипоксемия наиболее часто определялась у больных с острым течением ЭАА (68,2%), частота выявления гипоксемии уменьшалась у больных с подострым (58,8%) и хроническим (47,5%) течением. Выраженность гипоксемии во всех сравниваемых подгруппах была умеренной.

Электрокардиографическое обследование

При электрокардиографическом обследовании ЭКГ признаки изменения правых отделов сердца выявлены у 22,7% больных (табл.10).

Электрокардиографические изменения у больных ЭАА при различных вариантах течения заболевания

Характер изменений	Течение ЭАА			
	ЭАА (п 60)	острое (п 17)	подостро е (п 13)	хрониче ское (п 30)
	частота абс.(%)	частота абс.(%)	частота, .абс.(%)	частота абс.(%)
Перегрузка правого предсердия	11 (19,0%)	1 (9,0%)	5 (35%)	5 (17,5%)
Перегрузка правых отделов сердца (предсердия и желудочка)	2 (3,7%)	-	1 (12,0%)	1 (2,5%)
Всего	13 (22,7%)	1 (9,0%)	6 (47,0%)	6(20,0%))

Чаще определялись признаки перегрузки правого предсердия (у 19,0%больных), крайне редко, всего у 3,7% больных - перегрузка правого предсердия и правого желудочка. ЭКГ признаки изменений правых

отделов сердца чаще (в 47,0% случаев) были обнаружены у больных с подострым течением и в 2 раза реже при хроническом и совсем редко при остром.

Таким образом, наиболее часто встречающимися жалобами при ЭАА являлись кашель и одышка. Существенно реже больные жаловались на слабость, повышение температуры и еще реже на заложенность носа и груди. Для больных с ЭАА более характерен сухой кашель, с выделением небольшого количества слизистой мокроты. Более чем у половины больных была выраженная одышка II- III степени. При аускультации более чем у половины больных выслушивались сухие хрипы.

Выраженность респираторных симптомов при ЭАА была умеренной, кумулятивный индекс составил $5,1 \pm 3,35$. У больных с острым течением выделение мокроты было достоверно более выраженным, чем у больных с подострым и хроническим течением.

По данным анамнеза причиной возникновения заболевания чаще всего являлся контакт с аллергенами. При иммунологическом обследовании, только у 18 (31,0%) обследованных выявлен высокий титр антител в крови, и лишь у 7 (30,0%) было отмечено повышение общего IgE. Признаки воспаления, по данным клинического анализа крови, были более выражены при остром течении. Признаки аллергического воспаления существенно чаще диагностировались у больных с подострым течением.

При рентгенологическом обследовании у всех больных выявлялись интерстициальные и у половины больных гранулематозные изменения. Характер и выраженность изменений зависел от варианта течения заболевания.

При КТ исследовании ОГК были выявлены полиморфные изменения, характер которых был разным при остром, подостром и хроническом течении.

Нарушение функции легких и газового состава крови диагностировано у более , чем, половины больных ЭАА. Чаще определялся обструктивный и смешанный тип нарушения вентиляции. Преобладали умеренные нарушения. Чаще наблюдалась обструкция мелких бронхов. Рестриктивные нарушения выявлялись у трети больных. Преобладало умеренное снижение ЖЕЛ. Гипоксемия определялась у половины больных, редко гипокапния. Гипоксемия и гипокапния были умеренными. Подобные изменения вентиляционной функции легких и газового состава крови встречались при всех вариантах течения ЭАА.

ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца, выявлены почти у четверти больных, в основном перегрузка правого предсердия.

ГЛАВА 4

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ЭКЗОГЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ В СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. Параметры иммунного статуса у больных ЭАА

Экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА) представляют собой группу заболеваний с диффузным поражением легких, которые возникают в результате аллергической реакции легочной ткани на повторяющиеся интенсивные и продолжительные воздействия органических антигенов. Изучение патогенеза различных ЭАА имеет большое практическое значение, так как позволяет, прежде всего, решить вопросы классификации, разработать стандарты диагностики и лечения данного заболевания. ЭАА считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов. В связи с этим при изучении иммунных нарушений при ЭАА большое значение придается изменениям показателей клеточного и гуморального иммунитета.

При оценке клинического анализа крови изменения выявлены у 59 (74,6%) больных. Наиболее часто выявлялись изменения в лейкоцитарной формуле крови и повышение СОЭ (табл.1).

У больных с ЭАА определялось повышение палочкоядерных нейтрофилов (у 41,8% больных) и СОЭ (у 34,1% больных), реже - повышение эозинофилов (у 24,1% больных) и значительно реже повышение лейкоцитов (у 15,2% больных). Показатели воспаления в периферической крови были более выражены при остром течении ЭАА. У половины больных с острым течением выявлено повышение палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ. Средняя величина палочкоядерных нейтрофилов в подгруппе с острым течением составила $5,95 \pm 4,13$, а СОЭ $20,5 \pm 13,09$. Признаки аллергического воспаления диагностировались достоверно чаще у больных с подострым течением ЭАА. У больных этой подгруппы частота выявления эозинофилии

составила 41,2%, а средняя величина этого показателя по подгруппе составила $4,32 \pm 2,71$. У больных с острым и хроническим течением эозинофилия выявлялась реже (соответственно у 18,2% и 20,0% больных), а средние величины этого показателя были ниже (соответственно $2,36 \pm 3,14$; $p < 0,05$; $3,56 \pm 4,07$).

Таблица 1.

Показатели периферической крови больных ЭАА с различными вариантами течения заболевания.

Показатели периферической крови	ЭАА (n=60)	Течение ЭАА		
		острое	Подострое	Хроническое
Лейкоциты	$6,99 \pm 2,61$	$6,98 \pm 2,50$	$7,8 \pm 2,74$	$6,92 \pm 2,67$
Нейтрофилы палочкоядерные	$4,71 \pm 3,26$	$5,95 \pm 4,13$	$3,71 \pm 2,74^*$	$4,45 \pm 2,75$
Эозинофилы	$3,39 \pm 3,60$	$2,36 \pm 3,14$	$4,32 \pm 2,71^*$	$3,56 \pm 4,07$
СОЭ	$18,2 \pm 14,58$	$20,55 \pm 13,09$	$20,94 \pm 18,23$	$15,85 \pm 13,58$

Примечание: вверху «*»- отмечены показатели достоверно отличающиеся между группами с различными вариантами течения, «*»- от группы с острым течением ($p < 0,05$).

В ходе исследований иммунного статуса больных ЭАА в зависимости от стадии заболевания нами выявлен значительный дисбаланс показателей (табл. 2.). Содержание лимфоцитов было снижено во всех группах больных, имея достоверные отличия в группах с подострым и хроническим течением заболевания по сравнению с контролем. Общий пул Т-лимфоцитов был намного ниже у всех больных ЭАА, чем в контроле ($p < 0,05$). Содержание субпопуляции клеток $CD4^+$ в сравниваемых группах выявило повышение указанного показателя в острой стадии ЭАА до $36,4 \pm 0,42\%$ (по сравнению с $34,9 \pm 0,22\%$ в контроле, $p < 0,05$). При подостром и хроническом течении эаа отмечалось достоверное снижение пула $CD4^+$ клеток, выполняющих хелперные функции. Анализ состава субпопуляций Т-лимфоцитов свидетельствует о том, что у больных ЭАА отмечался существенный дефицит пула Т-клеток супрессоров. Так, относительное количество $CD8^+$

клеток в циркулирующей крови у пациентов с ЭАА составляло в среднем в 1 группе с $12,1 \pm 0,48$, во 2 группе $11,9 \pm 0,32$ и в 3 группе $12,4 \pm 0,46$ при $20,2 \pm 1,16\%$ в группе здоровых ($p < 0,05$). Исследование содержания субпопуляций клеток, выполняющих функции естественных киллеров, выявило повышение указанного показателя при исследованной патологии до $13,9 \pm 0,61\%$ (по сравнению с $8,9 \pm 0,74\%$ в контроле, $P < 0,05$).

Таблица 2.

Показатели клеточного иммунитета у больных ЭАА

№	Показатели	Контрольная группа (n=10)	Острый ЭАА (n=9)	Подострый ЭАА (n=44)	Хронический ЭАА (n=15)
1.	Лимфоциты %	$27,2 \pm 0,51$	$25,1 \pm 1,88$	$22,1 \pm 0,35^*$	$22,2 \pm 0,69^*$
2.	CD3 ⁺ %	$62,6 \pm 1,63$	$49,8 \pm 0,54^*$	$46,4 \pm 0,63^*$	$46,5 \pm 1,02^*$
3.	CD4 ⁺ %	$34,9 \pm 0,22$	$36,4 \pm 0,42^*$	$31,3 \pm 0,24^*$	$30,3 \pm 0,55^*$
4.	CD8 ⁺ %	$20,2 \pm 1,16$	$12,1 \pm 0,48^*$	$11,9 \pm 0,32^*$	$12,4 \pm 0,46^*$
5.	CD16 ⁺ %	$8,9 \pm 0,74$	$14,4 \pm 0,4$	$13,4 \pm 1,04$	$14,2 \pm 0,77$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем

Результаты проведенных исследований В-клеточного звена иммунитета при ЭАА показали, что уровень В-лимфоцитов в группе больных с острым течением был несколько выше по сравнению с показателями групп больных с подострым и хроническим течением, но достоверно не отличался от показателей группы контроля (табл. 3.). При исследовании характера иммунологических нарушений гуморального звена обнаружен дисбаланс отражающийся достоверно увеличенным содержанием IgG и IgM, и, напротив, сниженным IgA у больных с различным течением заболевания. Наиболее высокие уровни IgG и IgM и низкий уровень IgA зарегистрированы в группе больных с хроническим течением заболевания.

Таблица 3.

Показатели гуморального иммунитета у больных ЭАА

№	Показатели	Контрольная группа (n=10)	Острый ЭАА (n=9)	Подострый ЭАА (n=44)	Хронический ЭАА (n=15)
1.	CD19 ⁺ %	23,2±1,32	21,5±1,79	18,7±0,38*	17,6±0,55*
2.	IgA мг%	203±20,87	168,7±14,39	134,3±3,83*	132,5±1,92*
3.	IgM мг%	277±31,8	348,3±18,77	380,5±6,39*	389,3±14,18*
4.	IgG мг%	1231±99,54	1677±108,08*	1906,3±21,7*	1947,3±45,71*

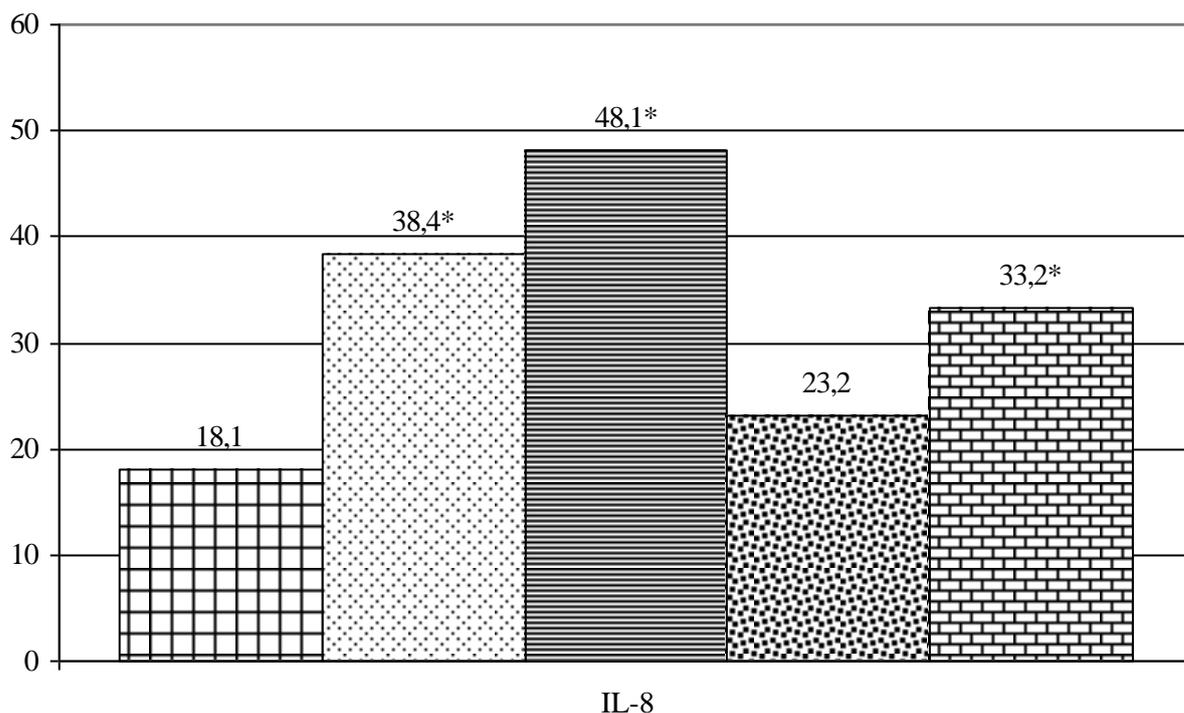
Примечание: * p < 0,05 – достоверность различий по сравнению с контролем

Резюмируя данные исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета, можно отметить, что иммунологическая недостаточность у больных ЭАА в исследуемой популяции проявляется количественным дефицитом Т-лимфоцитов, угнетением субпопуляций Т-лимфоцитов более выраженное в отношении супрессоров, также наблюдается диссиммуноглобулинемия проявляющаяся снижением уровня IgA и повышением содержания IgG и IgM.

4.2. Характеристика цитокинового профиля у больных ЭАА

Для уточнения иммунологических основ патогенеза ЭАА нами изучена концентрация некоторых цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа, у больных ЭАА, в частности спонтанная продукция IL-8, а также содержание IL-12. Для этой цели были обследованы 60 больных ЭАА с различным течением заболевания.

Анализ содержания IL-8 у обследованных нами больных ЭАА показал, что уровень его в общей группе исследованных пациентов составляет 38,4±2,5 пг/мл (рис. 4.1) и существенно превышает значения, характерные для практически здоровых лиц (18,1±1,8 пг/мл, p<0,01).



* - достоверно по сравнению с данными здоровой группы ($P < 0,05$)

□ ПЗ ▣ Больные ЭАА ▤ О ЭАА ▥ П ЭАА ▦ Х ЭАА

Рис. 4.1. Уровень IL-8 у больных в зависимости от фазы течения ЭАА

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий в сравнении с показателями группы практически

При сопоставлении изучаемых показателей в группах больных с различным течением заболевания выявлено, что наиболее высокий уровень IL-8 регистрируется среди пациентов с острым течением ЭАА. В данной группе содержание IL-8 составляет $48,1 \pm 4,31$ пг/мл, что более чем в 3 раза выше показателей контрольной группы. Напротив, уровень IL-8 был относительно низким при хроническом ЭАА, имея промежуточные значения у пациентов с подострым ЭАА.

Следовательно, полученные результаты указывают на то, что все исследованные клинические варианты ЭАА характеризуются увеличением содержания в сыворотке крови больных IL-8, однако при этом, превалирование гуморальных аллергических механизмов в патогенезе заболевания сопровождается наиболее высоким уровнем данного

провоспалительного цитокина, достоверно отличающимся при остром ЭАА ($48,1 \pm 4,31$ против $18,1 \pm 1,81$ пг/мл, $p < 0,05$).

При исследовании содержания в сыворотке крови ИЛ-12 у обследованного нами контингента пациентов выявлены следующие особенности данного показателя в зависимости от фазы ЭАА (табл. 4.3).

Таблица 4.3.

Уровень ИЛ-12 в зависимости от стадии ЭАА

№	Группы обследованных	ИЛ-12 (пг/мл)
1	Практически здоровые (n=10)	$64,8 \pm 8,7$
2	Общая группа (n= 60)	$97,9 \pm 4,31^*$
3	острый ЭАА (n=17)	$111,6 \pm 10,2^*$
4	подострый ЭАА (n=13)	$141,6 \pm 10,2^*$
5	хронический ЭАА (n=30)	$159,9 \pm 12,0^*$

Примечание: *- $p < 0,05$; - достоверность различий в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц.

Так, при анализе полученных нами результатов было установлено, что у пациентов с ЭАА уровень ИЛ-12 составляет $97,9 \pm 4,31$ пг/мл, значительно превышая показатели группы практически здоровых лиц ($64,8 \pm 8,7$ пг/мл, $p < 0,01$). Как оказалось, уровень ИЛ-12 значительно колеблется в сравниваемых нами группах больных с разной стадией ЭАА. Наиболее высоким этот показатель был у пациентов в хронической стадии ЭАА ($159,9 \pm 12,0$ пг/мл), достоверно отличаясь от параметров группы здоровых ($64,8 \pm 8,7$ пг/мл; $p < 0,01$) и больных с острым течением ЭАА ($111,6 \pm 10,2$ пг/мл; $p < 0,01$). Также у больных с подострым ЭАА уровень ИЛ-12 более чем в два раза превышал показатели лиц контрольной группы ($p < 0,02$).

Таким образом, наиболее высокий уровень изучаемого параметра отмечается у больных ЭАА в хронической стадии, что выделяет эту группу

среди общей группы изучаемых пациентов с ЭАА, а также отличает ее от двух сравниваемых групп с острой и подострой стадией заболевания.

Следовательно, полученные нами результаты показывают некоторую зависимость уровней ИЛ-8 и ИЛ-12 у больных с различным течением ЭАА, отчетливость которых зависит от периода заболевания ЭАА (табл. 4.4).

Таблица 4.4.

Цитокиновый статус у больных ЭАА в зависимости от периода заболевания.

№	Группы обследованных	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-12(пг/мл)
1	Практически здоровые (n=10)	18,1±1,81	64,8 ± 8,7
2	Общая группа (n= 60)	38,4±2,5*	97,9±4,31*
3	Острый ЭАА (n=17)	48,1±4,31*	111,6±10,2*
4	Подострый ЭАА (n=13)	23,2±4,4*	141,6±10,2*
5	Хронический ЭАА (n=30)	33,2±2,8*	159,9±12.0*

Примечание: *- $p < 0,05$ - достоверность различий в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц.

Для уточнения дисбаланса между продуктами Th клеток при ЭАА следующей задачей явилось изучить корреляционную взаимосвязь показателей цитокинового статуса в зависимости от клинической формы заболевания.

Анализ наличия взаимосвязи концентрации ИЛ-8 с ИЛ-12 в сыворотке периферической крови у больных ЭАА позволил выявить следующие закономерности.

Как видно по приведенной табл. 4.5. сведениям, индекс корреляции между уровнем ИЛ-8 и ИЛ-12 среди больных находился на уровне 0,68 , что указывает на положительную корреляционную зависимость между этими параметрами ($p < 0,01$).

Таблица 4.5.

Корреляционная зависимость IL-8 и IL-12 в исследуемых группах

<i>Группы больных</i>	<i>Корреляция показателей</i>
	<i>IL-8 – IL-12</i>
Общая группа (n=60)	0,68
p<	0,01
острый ЭАА (n=17)	0,68
p<	0,01
подострый ЭАА (n=13)	0,23
p<	0,02
хронический ЭАА (n=30)	0,81
p<	0,01

У пациентов ЭАА в общей группе уровень IL-8 имел тесную положительную связь с содержанием IL-12 ($r=0,68$; $p<0,01$), также аналогичная сопряженность данных показателей отмечается у лиц страдающих острым ЭАА ($r=0,68$; $p<0,01$).

Выявлена слабо выраженная положительная связь уровня IL-8 с продукцией IL-12 у пациентов подострым ЭАА ($r=0,33$; $p<0,02$), тогда как у больных с хронической формой данной патологии сопоставляемые показатели имеют сильную положительную взаимосвязь ($r=0,81$; $p<0,01$).

Учитывая описанные в литературе семейные случаи восприимчивости к заболеванию, нами изучены иммунологические изменения 19 больных с семейной отягощенностью по ЭАА. Как видно из табл. 4.6. при анализе иммунологических показателей у больных исследуемой группы отмечается повышение IL-8 $35,2\pm 4,12$ пг/мл по сравнению с группой практически здоровых ($18,1\pm 1,81$ пг/мл, $p<0,02$).

Таблица 4.6.

Цитокиновый статус у больных ЭАА с семейной отягощенностью

<i>№</i>	Группы обследованных	<i>IL-12 (пг/мл)</i>	<i>IL-8 (пг/мл)</i>
1	Практически здоровые (n=10)	64,8±8,7	18,1±1,81
2	Общая группа (n= 60)	97,9±4,31*	38,4±2,5*
3	Больные ЭАА с семейной отягощенностью (n= 34)	60,9±6,8	35,2±4,12*
4	Больные ЭАА без семейной отягощенности (n= 26)	62,2±5,8	28,1±4,9*

Примечание: *- $p < 0,05$ - достоверность различий в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц.

Уровень IL-8 у больных ЭАА с семейной отягощенностью $35,2 \pm 4,12$ пг/мл превышал ($28,1 \pm 4,9$ пг/мл), а уровень IL-12 $0,12 \pm 0,02$ пг/мл имел низкие значения по сравнению с лицами без отягощенности ($62,2 \pm 5,8$ пг/мл). По сравнению с группой больных ЭАА без наследственной отягощенности уровень исследуемого показателя у IL-12 больных не достигает достоверной статистической значимости.

Результаты исследования уровней продукции IL-8 и IL-12 показали, что ЭАА в период острого течения сопровождается наиболее выраженными изменения со стороны провоспалительного цитокина IL-8, обеспечивающего активное перемещение различных видов иммунных клеток в очаг воспаления, а период подострого и хронического аллергического воспаления сопровождался выраженными изменениями в продукции цитокинов регулирующих клеточный иммунный ответ в частности IL-12 у больных с ЭАА. Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ЭАА отмечаются разнонаправленные изменения в продукции цитокинов в зависимости от стадий заболевания.

Заключение

Несмотря на определенные достижения в изучении экзогенных альвеолитов, полученные за последние двадцать лет, остается немало вопросов, нуждающихся в дальнейшей разработке и осмыслении (Илькович М.М., Кокосов А.Н., 2005; Чучалин А.Г., 2007).

Активное изучение альвеолитов началось в 40-50-х годах прошлого века, и было направлено в основном на выявление антигенов, способных вызвать развитие ЭАА. Сегодня известно свыше 200 различных биологически активных субстанций, которые при повторных ингаляциях продуцируют реакции гиперчувствительного пневмонита (Краковска Р., Павлицка Л., Маленковка А., 1984; Жукова Г.Н., Киреева Т.А, Ильина И.Н., 1985; Илькович М.М., Борисенко Л.В., 1983; Лисицин Ю.В., Жуматов Ж.Г., Суходоева Г.С, 1988).

В клиническом анализе крови, выявлены изменения характерные для воспаления. У трети больных ЭАА отмечалось повышение СОЭ. У большинства больных ЭАА выявлялась нейтрофилия реже лейкоцитоз и эозинофилия. Признаки аллергического воспаления определялись чаще и были существенно более выраженными при подостром течении ЭАА, у этих больных эозинофилия выявлялась в (41,2% и 55,6% соответственно). Рентгенологические изменения отличались полиморфизмом. У ряда больных выявляемые структурные изменения легочного рисунка были минимальными. Рентгенологическая картина у больных ЭАА проявлялась интерстициальными изменениями. Характер интерстициальных изменений на обзорной рентгенограмме зависел от варианта течения альвеолита. При остром и подостром течении преобладали эмфизематозно-интерстициальные изменения, которые при КТ отчетливо проявлялись в виде симптома «матового стекла» и гранулематозных изменений. При хроническом течении ЭАА преобладали паренхиматозно-интерстициальные изменения, при КТ они соответствовали выраженному фиброзу и картине «сотового легкого».

Узелковые (гранулематозные) образования имели вид мелких однотипных очаговоподобных образований диаметром 1-2 мм. и располагались цепочкой по ходу сосудистых теней. Эти изменения редко выявлялись у больных ЭАА (46,8%), чаще при подостром течении (64,7%), реже при остром и хроническом (45,5% и 40,0% соответственно).

Частота выявления нарушений вентиляционной функции легких у больных ЭАА больше 60,0%. У этих больных преобладали умеренные нарушения функции, значительные и резкие нарушения определялись всего у 12,7% больных ЭАА. У больных ЭАА наиболее часто выявлялись ЭКГ признаки перегрузки правого предсердия (у 18,9%).

Основными жалобами больных ЭАА были кашель, одышка. Однако одышка встречалась наиболее часто (в 90,0%) и была более выраженной. Слабость и повышение температуры отмечалось почти в половине случаев (40,0%-45,0%), а у 20,0% температура была фебрильной. При оценке клинического анализа крови выявлялись воспалительные изменения.

В патогенезе ЭАА ключевая роль принадлежит иммуннокомплексным реакциям, опосредованным В-лимфоцитами (Ильина И.Н., 1981; Жукова Г.Н., Ильина И.Н., Киреева Т.Н., Дмитриева Л.И., Евфимевский В.П., 1984; Авербах М.М., Колодяжная Н.С., Гергерт В.Я., Романова Р.Ю., Сидорова Н.Ф., 1988; Ильина И.Н., 1988). Образование иммунных комплексов происходит *in situ* в интерстиции, приводит к активации комплемента и АМ.

Как следует из данных нашего исследования, клеточные скопления при ЭАА имеют неправильную форму, содержат лимфоидные элементы разной степени зрелости, в том числе плазматические клетки; в фагосомах многоядерных макрофагов можно видеть лимфоциты, что также отмечают некоторые авторы (Черняев А.Л., Самсонова М.В., 2004). Такие клеточные скопления, на наш взгляд, являются морфологическим проявлением реакций ГНТ и могут служить опорным признаком аллергической формы альвеолита. При остром развитии заболевания обильные лимфоидно-макрофагальные

скопления лежат, главным образом, по ходу терминальных воздухоносных путей, что при рентгенологическом исследовании дает картину усиления легочного рисунка ацинусов.

При подостром течении воспаления гранулемоподобные структуры распределяются по всей легочной паренхиме и на рентгенограммах имеют вид мелкоочагового диффузного процесса.

Наиболее трудным для диагностики ЭАА является хроническое течение заболевания, когда клеточные реакции респираторного отдела выражены слабо, фиброзные изменения интерстиция преобладают и носят диффузный характер. Указанием на аллергическую природу изменений может быть деформация бронхиол, сохранение некоторых признаков бронхиолита, а в ряде случаев - облитерирующего бронхиолита. Встречаются участки эмфиземы, дистелектаза и фиброателектаза. Последние могут формироваться на месте клеточных скоплений, подвергшихся фиброзированию. В ряде случаев среди гистиоцитов и фибробластов сохраняются 1-3 крупных многоядерных макрофага, в том числе с известными игловидными включениями холестерина (Ерохин В.В., с соавторами, 2000). Это несколько облегчает морфологическую диагностику хронической стадии заболевания, которая рентгенологически имеет характерный для исхода многих ИЗЛ эмфизематозно-интерстициальный рисунок (Дмитриева Л.И., Киреева Т.А. 1984, Дмитриева Л.И., Арабалинский А.В., Черняков Р.Н., Сигаев А.Т., 1998)

Согласно данным литературы (Васильева О.С., Корвяков С.А., 2007), отмеченные изменения способствуют активации гладких мышц и парасимпатических нервных окончаний, что приводит к бронхоспазму. В нашем исследовании, у этой группы больных обструктивный синдром был наиболее выраженным (91%), определял степень и тяжесть дыхательной недостаточности.

Проведенное нами изучение отдельных показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ЭАА свидетельствовало о наличии

глубоких нарушений иммунного гомеостаза, как в период острой стадии, так и в период подострой и хронической стадии патологического процесса, характеризующихся дефицитом общего пула Т-лимфоцитов и субпопуляций Т-хелперов, Т-супрессоров, нарастанием содержания общего сывороточного иммуноглобулина G и M. В острой стадии болезни относительный уровень содержания Т-лимфоцитов в периферической крови был ниже показателей контрольной группы здоровых лиц на 19,9%, Т-супрессоров на 47,9%. Относительные значения общего пула Т-лимфоцитов у больных в подострой и хронической стадии были сниженными на 10,6%, Т-хелперов на 7,7%, Т-супрессоров на 20,0%, а уровень IgG возрастал в 3,4 раза по сравнению с показателями здоровых. В период обострения болезни содержание IgG нами не изучался, так как в литературе приводятся достаточно убедительные сведения, как об общем, так и антигенспецифическом содержании данного показателя. Полученные нами данные о характере изменений клеточного и гуморального иммунитета при экзогенном аллергическом альвеолите хорошо согласуются с результатами исследований ряда авторов [19, 54, 100, 103, 113]. Высокий уровень IgG в подострый и хронический период заболевания можно объяснить тем, что основная масса реактивов в острой период связывается в шоковом органе, а при улучшении состоянии переходит в кровяное русло.

В результате исследования установлены особенности цитокинового звена иммунитета в зависимости от стадии ЭАА. При анализе цитокинового звена в общей выборке больных ЭАА нами установлено, что уровень IL-8 и IL-12 в сыворотке крови значительно превышал значения, полученные в контрольной группе ($p < 0,01$). При сопоставлении уровня исследуемых параметров у пациентов с различными формами ЭАА обнаружено трехкратное повышение уровня IL-8 у больных с острой фазой по сравнению с группой здоровых ($p < 0,01$), также наблюдался незначительно высокий уровень его при подостром течении ($p < 0,01$) и хроническом ($p < 0,05$).

Наименьшие значения ИЛ-12 регистрируются у больных с острой стадией ЭАА ($0,07 \pm 0,01$ пг/мл, $p < 0,02$) как по сравнению с контрольной группой ($p < 0,02$), так и по сравнению с группой пациентов с подострой формой ЭАА ($p < 0,01$). У больных с хронической формой ЭАА ИЛ-12 значительно повышен по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Следует отметить, что показатели ИЛ-12 у больных с острой и хронической формой ЭАА отличаются почти в 2 раза.

При корреляционном анализе выявлено наличие положительной корреляционной зависимости между параметрами ИЛ-8 и ИЛ-12 почти у всех обследованных больных ЭАА ($p < 0,01$), которая была несколько слабой в подострой стадии ($r = 0,33$; $p < 0,02$). Значения коэффициента корреляции между показателями ИЛ-8 и ИЛ-12 у больных БА продемонстрировало отрицательную сопряженность этих показателей в группе больных ЭАА с хронической формой ($r = - 0,40$; $p < 0,02$). Следовательно, проведенные иммунологические исследования указывают на дисбаланс уровней ИЛ-8 и ИЛ-12 у больных с ЭАА, степень которого зависит от стадии заболевания, а отчетливость, которого более выражена у пациентов с острой формой ЭАА. Ряд исследователей отмечают, что в сыворотке крови при остром течении повышается уровень ИЛ-8, а показатель превалирования клеточного звена ИЛ-12 снижается [20,78].

Таким образом, результаты проведенной работы имеют значение для практической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы стадийности развития ЭАА. Установлено важное практическое значение определения уровней ИЛ-8, ИЛ-12 как дополнительных диагностических критериев патогенетического процесса при ЭАА. Стоит отметить, что подобные клинико-иммунологические исследования цитокинового статуса с аллергическим воспалительным процессом в легких у пациентов с различным течением ЭАА проведены впервые.

ВЫВОДЫ

1. Рентгенологическая картина при остром и подостром течении экзогенного аллергического альвеолитов имеет проявления в виде эмфизематозно - интерстициальных изменений (100% и 93,3%). При КТ они проявляются в виде симптома «матового стекла» и узелковых уплотнений, более мелких при ЭАА. Для хронического течения ЭАА характерны паренхиматозно-интерстициальные изменения (95,0%), которые при КТ соответствуют выраженному фиброзу и картине «сотового легкого».
2. Нарушения вентиляционной функции легких при ЭАА у табаководов выявляются часто (61,0%) и наиболее тяжелые рестриктивные и обструктивные нарушения вентиляции легких наблюдаются при ЭАА в хронической стадии.
3. При сравнительной оценке различных показателей иммунологического статуса больных ЭАА, что наиболее чувствительными в диагностическом плане являются показатели цитокинового профиля. В частности, острый фиброзирующий процесс в лёгочном интерстиции при ЭАА у табаководов сопровождается усилением хемотаксической реакции, способствующей избыточной активации нейтрофилов. Прогрессирование фиброзирующего процесса в лёгочном интерстиции при ЭАА у табаководов в подострой и хронической стадии обуславливается усилением продукции цитокинов регулирующих клеточный иммунный ответ в частности IL-12.
4. Выявленный дисбаланс цитокинового обмена является ведущим фактором в патогенезе фиброзирующего процесса в легочном интерстиции, что определяет его как основу патогенетического подхода к диагностике различных стадий интерстициальных заболеваний легких (острой, подострой и хронической).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На современном этапе развития иммунологии необходимо широкое применение иммунопатогенетического подхода к диагностическому процессу при разграничении фазы течения воспалительных заболеваний лёгких.
2. В целях обеспечения своевременного и адекватного лечения больных с экзогенным аллергическим альвеолитом у табаководов в диагностический минимум ввести исследование ключевых цитокинов IL-8 и IL-12 иммунного ответа, что очень важно для диагностики стадий заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аралов Н.Р., Давидьян А.А., Зиядуллаев Ш.Х., Холжигитова М.Б., Бобоназаро Б.Ш. «Функциональное состояние бронхолегочной системы у жителей с табаководческой сельскохозяйственной промышленностью». Конференция "СПЭиГОС" 1. 07.02.2012
2. Гадаев А.Г. «Внутренние болезни». Интерстициальные болезни легких С.101-102 Ташкент 2013
3. Гадаев А.Г. «Внутренние болезни». Экзогенный аллергический альвеолит С.108-110 Ташкент 2013
4. Убайдуллаев А.М., Исмаилов Ш.У., Ливерко И.В. «Особенности клинического течения хронических неспецифических заболеваний легких у подростков и юношей Узбекистана» Проблемы туберкулеза, 1996.-N 2.- С.11-13
5. Авдеева О.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит.//РМЖ т 5, 17.- 2007.-С. 1-13.
6. Аллергические заболевания легких // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. — М.: Медицина, 2000. — С. 473-488.
7. Артаманова В.Г., Баянов Э.И. Факторы риска и их роль в развитии заболеваний органов дыхания у работников современных птицефабрик // Медицина труда и промышленная экология 2005. №4 с. 6-12.
8. Артаманова В.Г. Баянов Э.И. Факторы риска и их роль в развитии заболеваний органов дыхания у работников современных птицефабрик // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 4.С. 6–12.
9. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо, 2008. 256 с.
10. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М., 2008. 256 с.

- 11.Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии. Гериатрическая фармакотерапия. Самара: Волга–Бизнес, 2011. 216 с.
- 12.Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. — М.: Медицина, 2000. — С. 235-239,603-609.
- 13.Бурмистрова Т.Б. Диссеминированные легочные процессы профессиональной этиологии //13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 348.
- 14.Бурмистрова Т.Б. Диссеминированные легочные процессы профессиональной этиологии //13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 348.
15. Бурмистрова Т.Б. Достижения и перспективы лучевой диагностики современных форм профессиональной бронхолегочной патологии // Социальная ответственность работодателя за здоровье работника: Тезис Межд. конференции. — М., 2003. — С. 20.
16. Бурмистрова Т.Б. Современные аспекты лучевой диагностики профессиональных заболеваний в условиях горнорудных и металлургических предприятий // Сб. научных трудов, посвященный 75-летию Екатеринбургского МНЦ. — 2004. — С. 332-337.
- 17.Васильева О.С. Гиперчувствительныйпневмонит.//Респираторная медицина. Руководство под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Том 2. -М. 2007.- С. 351-366, 374-382.
- 18.Величковский Б.Т. Загрязнение атмосферного воздуха.//Респираторная медицина. Руководство под редакцией акад. РАМН А.Г Чучалина. Том 2. М.2007- С 366-374.
- 19.Власов. П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки.// М., «Видар», 2008.- 376 с.
- 20.Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т. Профессиональные заболевания отвоздействия дыма оксида цинка.//Киров, 2000.-15 с
21. Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т. Профессиональные заболевания от воздействия дыма оксида цинка (литейная лихорадка, экзогенный фиброзирующийальвеолит). — Киров, 2000. — С. 56-80.

22. Вознесенский, Н. К. Экзогенный фиброзирующий альвеолит от воздействия аэрозоля конденсата (дыма) оксида цинка // Вестник РАМН. 2004. № 3. С. 18–25.
23. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф. Диагностические методики и манипуляции // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. — М.: Медицина, 2000. — С. 159-163.
24. Дамбаева С.В., Мазуров Д.В., Пинегин Б.В. Некоторые особенности функционирования фагоцитарной системы у больных хронической гранулематозной болезнью // Клеточная иммунология. — 2002. — № 2.1. С. 87-92.
25. Действие полиоксидония на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови человека / С.В. Дамбаева, Д.В. Мазуров, Н.М. Голубева и др. // Иммунология. — 2003. — № 8. — С. 53-60.
26. Диагностика аллергических альвеолитов различной природы: Рекомендации для врачей. — М.: ГУ ЦНИИ туберкулеза, 2004. — С. 517.
27. Дуева Л.А. Значение иммунокорректоров в комплексной терапии профессиональных заболеваний бронхолегочной системы // Медицина труда и промышленная экология. — 2002. — № 2. — С. 37-43.
28. Дуева Л.А. Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. — 2003. №6. — С. 5-10.'
29. Дуева Л.А., Цидильковская Э.С., Измерова Н.И. Иммунологические методы исследования в медицине труда: автоматизированные тест-системы/ Методическое пособие (Пленум научного совета «Медико-экологические проблемы здоровья работающих)— М. — 2004.
30. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н и др. Интерстициальные болезни легких.// Клеточная биология легких. Руководство для врачей под редакцией В.В. Ерохина, Л.К. Романовой.//М.«Медицина» 2000.- С.385-410.
31. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — №6. — С. 1-5.

- 32.Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность // М.: Медицина, 2002. — С. 188-203.
- 33.Илькович М.М, Новикова Л.Н. Экзогенный аллергический альвеолит.// Интерстициальныезаболевания легких. Под редакцией М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. — С.- П., 2005.- С. 183-211.
- 34.Ильченко В.А. Физикальные методы исследования // Болезни органов дыхания. — М.: Медицина, 2000. — С. 85-88.
- 35.Интерстициальные болезни легких / Под редакций Н.А. Мухина. М., 2007. 434 с.
36. Каминская Г.О., Абдуллаев. Р.Ю., Филиппов В.П. Биохимические характеристики жидкости и клеток у больных бронхоальвеолярных смывов у больных экзогенным аллергическим альвеолитом.//Проблемы туберкулеза. 2002.- №8 . - С. 26-31.
- 37.Клемент Р.Ф. Методы исследования внешнего дыхания // Болезни органов дыхания. —М.: Медицина, 2000. — С. 71-85.
- 38.Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — С. 253-258; 565-567.
- 39.Клиническая иммунология и аллергология. /Под ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Аделмана. М.: «Практика».-2000. 806 с.
40. Коган Е.А., Корнев Б.М., Моисеев С.В., Попова Е.Н., Фомин В.В. Интерстициальные болезни легких, вызванные лекарственными средствами //В книге: Интерстициальные болезни легких. Под редакцией Н.А. Мухина.- М., 2007.- С. 207-238.
- 41.Копылев И.Д. Аллергические заболевания легких // Руководство по внутренним болезням / Под общей ред. Е.И. Чазова. — М.2000. — С. 473-486.
42. Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин.В.В. Ятрогенные поражения легких.//СопзИшшmedicuntтом 6 №10- 2004- С.731-738.
- 43.Корнев Б.М. Интерстициальные болезни легких: актуальное интервью // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. № 3. — С. 6-8.
- 44.Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М., 2010. 368 с.

45. Косарев В.В., Жестков А.В., Косов А.И. Пылевые заболевания легких: диагностика, особенности клинических проявлений, рациональная фармакотерапия (учебно-методическое пособие). — Самара, 2000. — С. 4-5, 25.
46. Котляров П.М. Лучевые методы в диагностике заболеваний органов дыхания.//Русский медицинский журнал.- Том 9 №5 (124) 2001 _
47. Котов В.С. Грибковая сенсибилизация при аллергических заболеваниях легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 6. — С. 3034.
48. Лепеха Л.Н. Макрофаги и дендритные клетки легких.//Респираторная медицина. Руководство под редакцией академика РАМН А.Г.Чучалина. Том 1,- М, 2007- С. 174-186.
49. Лепеха Л.Н. Макрофаги легких.//Клеточная патология легкизс в норме и патологии. Руководство для врачей. Под редакцией В.В. Н-рохина, Л.К Романовой.- М. « Медицина» 2000.- С.234-252.
50. Махмудова С.Ю. Некоторые показатели бронхоальвеолярных смывов при альвеолитах.// Проблемы туберкулеза. -№1.- 2003.- С. 52-54
51. Метляева Н.А. Клинико-функциональная динамика легочной гипертензии и легочного сердца при хроническом легочном бериллиозе и пневмосклерозе // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — № 4. — С. 20-25.
52. Монаенкова А.М., Милишников В.В., Бурмистрова Т.Б. Профессиональные заболевания // Болезни органов дыхания. — М.: Медицина, 2000. — С. 492-540.
53. Муравьев Ю.В, Удельнова И.А. Легочные побочные действия, вызванные антиаритмическими препаратами.//Пульмонология.- №4.-2003.- С. 108- 112.
54. Нефедов В.Б. Газообменные функции легких.//В книге: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей.- М., 2000.- С. 44-46.
55. Нефедов В.Б., Попова Л.А. Значение бронхоспазма в нарушении бронхолегочной проходимости при экзогенном аллергическом альвеолите // Проблемы туберкулеза. — 2001. — №. 3. — С. 42-45.
56. Николаева Г.М. Экзогенный аллергический альвеолит.//Цитология туберкулеза и других гранулематозов легких.- М., 2004.- С. 128-131

57. Ожиганова В.Н., Дуева Л.А., Суворова К.О. Классификация профессиональной бронхолегочной астмы: Методические рекомендации научного совета «Медико-экологические проблемы здоровья работающих». — М., 2004.
58. Озерова Л.В., Филиппов В.П., Гедымин Л.Е. Сравнительная ценность различных методов исследования больных с альвеолитами различного происхождения. // РМЖ №2. - 2002. - С.16-19.
59. Озерова Л.В., Филиппов В.П., Гедымин Л.Е. Сравнительная ценность методов обследования больных с альвеолитами различного происхождения // РМЖ. — 2002. — № 2. — С. 16-18.
60. Орлова Г.П. Особенности клинических проявлений и диагностики экзогенного токсического альвеолита. // Клиническая медицина 2002. - Т 80 -№1.- С. 44-46.
61. Орлова Г.П. Экзогенный токсический альвеолит. // Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей под редакцией М.М.Ильковича, А.Н. Кокосова. - С.-П., 2005. - С.211-230.
62. Печковский Д.В., Циссель Г., Мюллер-Кверхайм И. Роль альвеолярного эпителия II типа в иммунопатогенезе интерстициальных заболеваний легких // 11 национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Пульмонология. -2001. —Сборник резюме. —с 112.
63. Позднякова В.Г., Покровская В.С. Фиброзирующий альвеолит по материалам аллергологического отделения // Актуальные вопросы научно-практической медицины: Сб. Орловского государственного университета. — Орел, 2002. — С. 431-438.
64. Полетаев А.В. Регуляторная метасистема: иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. — М., 2002.
65. Попова Е.Н. Поражения легких вызванных лекарствами. // Респираторная медицина. Руководство для врачей под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Том 2 - М., 2007. - С. 393-411
66. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. — М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2003.
67. Путов Н.В., Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит. // Фиброзирующие альвеолиты. - Л. 2005. - С. 100-134.
68. Рентгеновская компьютерная томография. Руководство для врачей под редакцией Т.Е. Трумфанова и С.Д. Рудя. // С.Петербург, 2008- С 545- 582.

69. Роль бронхологических исследований в диагностике экзогенных аллергических альвеолитов / В.П. Филиппов, К.М. Лебедев, Н.В. Черниченко и др. // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 5. — С. 1012.
70. Самсонова М.В. Бронхоальвеолярный лаваж. Цитологическая диагностика заболеваний легких. - Новости клинической цитологии России. // Москва 2007. Том 11, №3-4. С. 12-15.
71. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. // Беларусь. 2000. — С20-35.
72. Спирин В.Ф., Величковский Б.Т., Васильева О.С. Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства. — Саратов, 2002. — С. 56-60; 97-110.
73. Федорущенко В.С., Полевечко Г.Н. Оценка иммунного статуса при профессиональных заболеваниях органов дыхания // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2004. — № 2. — С. 126-128.
74. Фиброзирующий альвеолит / Б.М. Корнев, Е.А. Коган, К.У. Резникова, В.В. Деньгин. — М., 2003.
75. Филиппов В.П. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных заболеваниях легких. // М. «Медицина»-2006.-80с.
76. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Черниченко Н.Ф. Роль бронхологических исследований в диагностике экзогенных аллергических альвеолитов // Пульмонология. -2002.-№5.-с.10 -12.
77. Филиппов В.П., Озерова Л.В. с соавт. Диагностика аллергических альвеолитов различной этиологии. // Рекомендации для врачей. «Русский врач» М.2004.- 20с.
78. Характеристика аутоиммунного компонента хронического воспалительного процесса при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Т.П. Сесь, Л.А. Колодкина, Т.В. Котенко и др. // Медицинская иммунология. — 2000. — № 3. — С. 291-298.
79. Черниченко Н.В. Применение препаратов сурфактанта в комплексной терапии туберкулеза легких (клинико-экспериментальное исследование). // Дис. на соиск. уч. степени док.мед. наук./ ГУ ЦНИИТ РАМН.- М. 2006.- 241с.
80. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. // Атлас.- Москва, «Атмосфера». - 2004.- 112 с.

81. Чучалин А.Г. — Диагностика респираторных заболеваний. // Респираторная медицина. Руководство. Под редакцией академика РАМН А.Г. Чуалина. Т1.-М., 2007.- С. 231-238.
82. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания. // РМЖ. Том №23 (167). -2002. -С. 1047-1056.
83. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // Consiliummedicum. 2003. Т. 5. № 4. С. 15–19.
84. Экзогенный аллергический альвеолит / Н. Мухин, Б. Корнев, Е. Попова и др. // Врач. — 2002. — № 3. — С. 12-15.
85. Bertorelli G., Vocehino V., Olivieri D. Hypersensitiviti pneumonitis. In Eropen Respiratory Monograf «Interstitial Lung Disiseases. 2000.- Vol. 5 - P. 120-137.
86. Burmistrova T.B., Rummyantseva O.I. X-ray diagnosis of disseminated lung processes developed due to work // 10th International Conference on Occupational Respiratory Diseases: Abstracts. — Beijing, China, 2005. —P. 215.
87. Camarena A., Estrada A., Carrillo G., Navarro C., Granados J., Selman M. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-2001-v.163, №7.-P.1528-1533.
88. Environmental pathology and exposure to toxic metals: 7th International Symposium on Metal ions in Biology and Medicine / J.A. Centeno, J. Longacre, H. Gibb, J.B. Nielsen. — St. Petersburg, 2002.
89. Hinojosa M Stipatosis or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (Stipatenacissima) fibers // J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.-2001.-v.11№2.-P.67-72.
90. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-2000.-V.161.-P.646-664.

91. The Hypersensitivity Pneumonitis Diagnostic Index: Use of Non-Invasive Testing to Diagnose Hypersensitivity Pneumonitis in Metalworkers / K.H. Dangman, S.R. Cole, M.J. Hodgson et al // Amer. J. Ind. Med. — 2002. — Vol. 42, N. 2. — P. 150-162.