

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«Иркутский Государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения и социального развития  
(ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России)

**ПАЧЕРСКИХ Ф.Н.**

**ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ.  
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

УДК 616.24-002.7(075.8)

ББК 54.12я.73

П21

Ф.Н. Пачерских

Диссеминированные заболевания легких. Клиника, диагностика, лечение.  
Учебное пособие для студентов 6 курса лечебного факультета медицин-  
ских ВУЗов. – Иркутск, 2011 - 88 с.

В пособии систематизированы современные данные о клинике, диффе-  
ренциальной диагностике, лечении легочных диссеминаций. Представлены  
рентгенограммы и компьютерные томограммы различных диссеминирован-  
ных процессов. Освещено дифференцированное лечение различных форм  
легочных диссеминаций. Пособие ориентировано на студентов 6 курса ле-  
чебного факультета медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности  
«лечебное дело».

Рецензенты:

Зав. кафедрой поликлинической терапии Ставропольской государствен-  
ной медицинской академии, д.м.н., профессор Н.В. Агранович

Зав. кафедрой госпитальной терапии Читинской государственной меди-  
цинской академии, д.м.н. профессор Ю.В. Пархоменко

©Пачерских Ф.Н., 2011

©ИГМУ, 2011

## Содержание

Список сокращений.....	4
Определение понятия.....	5
Классификация.....	6
Фиброзирующие альвеолиты.....	8
1. Идиопатический фиброзирующий альвеолит.....	9
2. Острая интерстициальная пневмония .....	26
3. Экзогенно-аллергический альвеолит.....	28
4. Токсический фиброзирующий альвеолит.....	37
Гранулематозы.....	42
1. Саркоидоз.....	43
2. Гистиоцитоз Х.....	54
3. Гранулематоз Вегенера.....	60
4. Синдром Чардж – Штресса.....	65
Облитерирующий бронхиолит.....	73
Тестовые задания.....	82
Эталоны ответов к тестовым заданиям.....	87
Список литературы.....	88

## Список сокращений

- ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела
- БАЛ – бронхиолоальвеолярный лаваж
- ВТБЛ – видеоторакоскопическая биопсия легких
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДЗСТ – диффузные заболевания соединительной ткани
- DLSO – диффузионная способность легких
- ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
- ИК – иммунные комплексы
- ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
- КТ – компьютерная томография
- КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ОБ – облитерирующий бронхиолит
- ОБОП – облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией
- ОБЛ – открытая биопсия легких
- ОИП – острая интерстициальная пневмония
- РаО<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода
- СЧС – синдром Чардж-Стросса
- ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит
- ЭхоКГ – эхокардиография
- ТББ – трансбронхиальная биопсия
- ЧКПБ – чрескожная пункционная биопсия легких

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ЛЕГОЧНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Существует много определений данных заболеваний. Наиболее распространенными терминами для обозначения этой группы болезней являются «диссеминированные заболевания легких», «интерстициальные болезни легких», «диффузные паренхиматозные болезни легких», «гранулематозные болезни легких».

Мы придерживаемся понятия «диссеминированные заболевания легких», и следующего определения: это гетерогенная группа заболеваний и синдромов, характеризующаяся рентгенологической картиной легочной диссеминации (по мелкоочаговому или интерстициальному типу), клинически – прогрессирующей инспираторной одышкой, функционально – рестриктивными и диффузионными нарушениями функции внешнего дыхания.

Всего описано более 200 заболеваний и синдромов, при которых наблюдается легочная диссеминация.

Все диссеминированные заболевания легких по этиологическому признаку можно разделить на заболевания с известной этиологией, неустановленной природы и вторичные при системных и других заболеваниях.

### Наиболее распространенные заболевания известной этиологии

<b>Инфекционные</b>	<b>Неинфекционные</b>
Диссеминированный туберкулез легких	Пневмокозиозы
Легочные микозы	Экзогенные аллергические альвеолиты
Паразитарные поражения легких	Лекарственные
Респираторный дистресс-синдром	Радиационные
ИБЛ при ВИЧ-инфицировании	Посттрансплантационные

Около половины всех ИБЛ относятся к категории заболеваний с неустановленной этиологией

### Наиболее распространенные заболевания неустановленной природы

- Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) - обычная интерстициальная пневмония
- Десквамативная интерстициальная пневмония
- Острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана-Рича)
- Неспецифическая интерстициальная пневмония

- Саркоидоз
- Гистиоцитоз-Х (легочный Лангергансоклеточный гистиоцитоз)
- Альвеолярный протеиноз
- Идиопатический легочный гемосидероз
- Некротизирующие васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Churg-Strauss
- Синдром Гудпасчера

### **Заболевания, при которых возникает синдром диссеминированного процесса легких**

- Ревматические болезни: ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, синдром Шегрена
- Системные васкулиты
- Болезни печени: ХАГ, первичный билиарный цирроз
- Болезни крови: аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, хронический лимфолейкоз, эссенциальная криоглобулинемия
- Тиреоидит Хашимото
- Miastenia gravis
- Болезни кишечника: болезнь Уиппля, язвенный колит, болезнь Крона.
- Хронические болезни сердца: с левожелудочковой недостаточностью, с шунтированием слева направо
- Хроническая почечная недостаточность

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

Мы широко применяем в клинической практике классификацию Ильковича М. М. и Кокосова А. Н., основанную на особенностях морфологического субстрата при различных формах легочных диссеминаций

### **Классификация диссеминированных процессов в легких (по Ильковичу М.М., Кокосову А.Н.,1984).**

1. Альвеолиты
  - 1.1. Идиопатический фиброзирующий альвеолит
  - 1.2. Экзогенный аллергический альвеолит
  - 1.3. Токсический фиброзирующий альвеолит
2. Гранулематозы
  - 2.1. Саркоидоз легких
  - 2.2. Гематогенно - диссеминированный туберкулез легких
  - 2.3. Гистиоцитоз
  - 2.4. Пневмокониозы (силикоз, силикатозы, бериллиоз и др.)

- 2.5. Пневмомикозы (актиномикоз, кандидоз, криптококкоз легких и др.)
3. Диссеминации опухолевой природы
  - 3.1. Бронхиолоальвеолярный рак
  - 3.2. Карциноматоз легких
  - 3.3. Раковый лимфангит
4. Редкие формы диссеминированных процессов в легких
  4. 1. Идиопатический гемосидероз легких
  4. 2. Синдром Гудпасчера
  4. 3. Альвеолярный протеиноз
  4. 4. Лейомиоматоз легких
  4. 5. Первичный амилоидоз легких
5. Интерстициальные поражения при диффузных заболеваниях соединительной ткани
  - 5.1. Системная красная волчанка
  - 5.2. Узелковый полиартериит
  - 5.3. Ревматоидный артрит
  - 5.4. Дерматомиозит

Существует классификация легочных диссеминаций по этиологическому принципу.

1. Диссеминации, связанные с инфекцией
  - 1.1. Диссеминированный туберкулез легких
  - 1.2. Кандидоз
2. Диссеминации, связанные с профессиональным вредностями и воздействием лекарств
  - 2.1 Экзогенный аллергический альвеолит
  - 2.2 Токсический фиброзирующий альвеолит
  - 2.3 Пневмокониозы
  - 2.4 Интерстициальный фиброз при лучевых поражениях
3. Диссеминации опухолевой природы
  - 3.1 Бронхиолоальвеолярный рак
  - 3.2 Карциноматоз легких
  - 3.3. Раковый лимфангоит
4. Болезни, связанные со скоплением в бронхах и легких патологических веществ и патологически измененных клеток
  - 4.1. Легочный альвеолярный протеиноз
  - 4.2. Первичный бронхолегочный амилоидоз
  - 4.3. Гистиоцитоз Х легких
  - 4.4. Альвеолярный микролитиаз
  - 4.5. Гемохроматоз
5. Изменения в легких при сердечной и сосудистой недостаточности
  - 5.1. Шоковое легкое (острый респираторный дистресс-синдром легких)

5.2. Интерстициальный фиброз легких, как исход острого респираторного дистресс-синдрома легких

5.3. Кардиогенный пневмосклероз при недостаточности кровообращения

6. Диссеминации, связанные с иммуновоспалительным поражением соединительной ткани и ее производных.

6.1. Саркоидоз органов дыхания

6.2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА)

6.3. Легочные диссеминации при диффузных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, системная склеродермия, узелковый периартериит, синдром Чаржд-Стросса)

6.4. Идиопатический легочный гемосидероз

6.5. Синдром Гудпасчера

Мы рассмотрим ряд представителей диссеминированных заболеваний легких и, согласно классификации по морфологическому субстрату, начнем с группы фиброзирующих альвеолитов.

### **ФИБРОЗИРУЮЩИЕ АЛЬВЕОЛИТЫ**

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), синонимы: идиопатический легочный фиброз, интерстициальный легочный фиброз – воспаление и фиброз легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизация структурно-функциональных единиц паренхимы, приводящие к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности и, в конечном итоге, к летальному исходу.

До 2001 г. понятие идиопатический фиброзирующий альвеолит включало 4 морфологических типа интерстициальных пневмоний: обычная интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония (синдром Хамман-Рича), неспецифическая интерстициальная пневмония.

Но в 2001 году международным соглашением Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) было выделено 7 клинко-морфологических типов идиопатических интерстициальных пневмоний:

- Обычная интерстициальная пневмония – ИФА
- Десквамативная интерстициальная пневмония
- Острая интерстициальная пневмония (синдром Хамман-Рича)
- Неспецифическая интерстициальная пневмония
- Криптогенная организирующая пневмония
- Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием
- Лимфоидная интерстициальная пневмония

Было также установлено, что к ИФА относится только заболевание с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии. Осталь-

ные же типы интерстициальных пневмоний не относятся к ИФА и должны рассматриваться как отдельные нозологические формы.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ИФА представлен следующим образом:

МКБ-10:

Класс X. Болезни органов дыхания

J84 Другие интерстициальные легочные болезни

Исключено:

болезни легкого, вызванные внешними агентами (J60-J70)

интерстициальная эмфизема (J98.2)

интерстициальные болезни легкого, вызванные лекарственными средствами (J70.2-J70.4)

лимфоидный интерстициальный пневмонит, вызванный вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B22.1)

J84.0 Альвеолярные и парието-альвеолярные нарушения

J84.1 Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе

Исключено:

легочный фиброз (хронический):

- вызванный вдыханием химических веществ, газов, дымов или паров (J68.4)

- вызванный излучением (J70.1)

J84.8 Другие уточненные интерстициальные легочные болезни

J84.9 Интерстициальная легочная болезнь неуточненная

### **ОБЫЧНАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ – ИФА**

Рассмотрим особенности обычной интерстициальной пневмонии.

Считается, что первые упоминания о заболевании относятся к 1935 г., когда L. Hamman и A. Rich описали 4 больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, умерших в течение 6 месяцев от начала возникновения болезни. При аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание "острый диффузный интерстициальный фиброз легких". Длительное время синдромом Хаммена – Рича называли и заболевания с хроническим течением, однако в последнее десятилетие данный синдром относят лишь к одной из форм ИФА – быстро прогрессирующей или острой интерстициальной пневмонии. Термин "фиброзирующий альвеолит", предложенный J. Scadding в 1964 г., отражает основные ключевые признаки заболевания: воспаление и фиброз. В нашей стране наиболее употребителен термин "идиопатический фиброзирующий альвеолит", также отражающий первичность и неясную природу заболевания. Синонимами ИФА являются "идиопатический легочный фиброз" – термин, чаще всего используемый в американской литературе, и "криптогенный фиброзирующий альвеолит" (cryptogenic fibrosing alveolitis), получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании.

В качестве еще одного синонима ИФА в последнее время принято понятие "обычная интерстициальная пневмония", что отражает наиболее частый морфологический субстрат заболевания.

### **Эпидемиология**

За последнее десятилетие в мире проведено несколько эпидемиологических исследований, посвященных ИФА. Показатели распространенности заболевания значительно варьируют. Распространенность заболевания в США составляет для мужчин 31,5 и для женщин 26,1 на 100 тыс. населения в год. В Великобритании заболеваемость ИФА значительно ниже – 6 случаев на 100 тыс. населения в год. В Моравии и Силезии заболеваемость ИФА составляет от 4,1 до 27,6 случаев на 100 тыс. населения. За период с 1979 по 1988 г. в Англии и Уэльсе летальность от ИФА выросла в 2 раза (336 и 702 случая в год соответственно). Подобные тенденции прослеживаются в Австралии, Шотландии и Канаде, в то же время летальность от ИФА практически не изменилась в Новой Зеландии, США и Германии. В Японии летальность от ИФА в период с 1974 по 1985 г. составила 3 случая на 100 тыс. населения в год. Данные различия в показателях распространенности и летальности ИФА очень трудно трактовать, так как в основе лежат различные подходы кодирования заболевания в национальных регистрах, различия в экологических условиях, уровне диагностики заболевания и других факторах. Кроме того, основные исследования ИФА, как правило, проводят в специализированных пульмонологических центрах, где наблюдают более молодых и более тяжелых больных, что значительно искажает тенденции распространения и развития заболевания в общей популяции.

### **Этиология и патогенез**

Несмотря на наличие в названии заболевания термина "идиопатический" или "криптогенный", в настоящее время исследователи предпринимают активные попытки поиска причины возникновения ИФА. Заболевание рассматривают как процесс, протекающий в несколько этапов: 1) первичное повреждение эпителиальных и/или эндотелиальных клеток легочной паренхимы с развитием воспалительной реакции; 2) восстановление структуры поврежденной ткани с накоплением мезенхимальных клеток и избыточным развитием экстрацеллюлярного матрикса/фиброза. Выделяется также 5 стадий гистологических изменений: 1) соединительнотканное утолщение и инфильтрация перегородок альвеол, 2) заполнение альвеолярных просветов секретом и клетками, 3) утрата нормальной структуры альвеол, 4) полное нарушение архитектоники легких, 5) возникновение кистозных полостей (сотое легкое).

Многие авторы рассматривают ИФА как аутоиммунное заболевание с развитием персистирующих иммунных реакций в легочном интерстиции. Гистологические паттерны при фиброзирующих альвеолитах на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ) и при ИФА практически идентичны. В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют частое присутствие гипергаммаглобулинемии, циркулирующих иммунных комплексов,

ревматоидного и антинуклеарного факторов. Доказана местная продукция иммуноглобулина и образование иммунных комплексов в легких. Развитие реакций к аутоантигенам может быть результатом повышения их экспрессии на клеточных мембранах вследствие действия неизвестных повреждающих агентов: органической и неорганической пыли, лекарств, вирусной инфекции. На роль вирусов, принимающих участие в патогенезе ИФА, претендуют латентные, "медленные" вирусы. Обсуждается роль вирусов гепатита С, аденовирусов, вируса Эпштейна – Барра. Вирусные протеины способны усиливать реакции хронического воспаления и репарации, активировать продукцию коллагена I типа и выступать в роли трансактивирующих факторов, т.е. взаимодействовать с генами, регулирующими клеточный рост. Вирусы могут не только выступать в качестве первичного триггера развития повреждения при ИФА, репликация вируса в уже поврежденной ткани может потенцировать прогрессирование заболевания на поздних стадиях. Другая теория рассматривает в качестве причины заболевания экспозицию к экологическим и профессиональным факторам. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь ИФА с профессиональным контактом с металлической и древесной пылью. Заболевание наиболее часто развивалось у лиц, имевших профессиональный анамнез работы с латунью, свинцом, сталью, древесной пылью, риск развития ИФА имели маляры, работники прачечных и косметических салонов, парикмахеры. Не исключена роль и других видов неорганической пыли: асбеста, силикатной пыли. В наиболее крупном на сегодняшний день исследовании, посвященном ИФА, проведенном Британским торакальным обществом, около половины всех пациентов имели в анамнезе контакт с пылью, при этом у 87 больных отмечался контакт с асбестом. Существует также точка зрения, что имеется генетическая предрасположенность к развитию избыточного фиброзообразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия. В пользу данной гипотезы говорит наличие семейных форм заболевания. Изучается генетическая предрасположенность к развитию диффузных заболеваний легких, в основе которой лежит наследственный полиморфизм генов, кодирующих протеины, участвующие в процессинге и презентации антигенов к Т-лимфоцитам.

### **Предположительная этиология идиопатических интерстициальных пневмоний**

Факторы риска ИФА	Типы ингаляционных токсинов
Экологическая агрессия Курение Профессиональные воздействия Лекарства	Газы (озон, оксид азота, оксид серы, хлор) Пары, аэрозоли, дым (оксид кадмия, кислотные аэрозоли) Неорганические частицы (комплексы никеля, асбестовые нити, кремний) Органические частицы (злаковые, пищевые добавки,

Наследственность Вирусы Сосуществующие болезни	хвойные, продукты переработки топлива) Радиоактивные газы и частицы (альфа- и бета-нуклиды) Смешанные (сигаретный дым, автомобильные и производственные выхлопы)
--	--

### **Механизмы развития воспаления/ фиброза.**

В процессах воспаления и репарации принимают участие многие клетки: альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и др. Считается, что центральной клеткой воспаления при альвеолитах является альвеолярный макрофаг. Макрофаги способны высвобождать хемоаттрактанты для нейтрофилов, включая лейкотриен В<sub>4</sub> и интерлейкин-8, факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , фибронектин, стимулировать секреторную активность фибробластов и нейтрофилов, высвободить кислородные радикалы, играющие важнейшую роль в повреждении паренхимы. Нейтрофилы также являются основными эффекторными клетками при ИФА, они способны высвободить такие повреждающие факторы, как протеазы (коллагеназа, эластаза), кислородные радикалы. Эозинофилы, кроме протеаз и активных продуктов кислорода, секретируют специфичные цитотоксические вещества: эозинофильный катионный протеин, большой основной белок и др. Изучается роль тучных клеток в процессах фиброобразования, их количество в легочной ткани резко повышено в областях фиброза, в лаважной жидкости больных ИФА обнаруживают значительное повышение продуктов тучных клеток: гистамина и триптазы. Определенное значение имеют и Т-лимфоциты. У больных ИФА обнаруживают маркеры активации Т-клеток в крови, в сыворотке крови повышение ИЛ-2, а в жидкости БАЛ – интерферон. Интерферон активирует макрофаги и лимфоциты, стимулирует экспрессию эндотелиальных клеток, оказывает влияние на депозицию коллагена в интерстиции. Повреждение эпителиальных клеток оказывает модулирующий эффект на развитие подлежащей соединительной ткани и может также вести к развитию фиброза. Регенерирующие эпителиальные клетки способны продуцировать фиброгенные факторы: трансформирующий фактор, фактор некроза опухоли. Реэпителизация происходит, в основном, за счет альвеолоцитов 2-го типа, что является одной из характерных морфологических особенностей фиброзирующего альвеолита.

### **Морфологическая картина**

При ИФА гистологическим паттерном является обычная интерстициальная пневмония – UIP (синонимы: муральная форма или смешанный фиброзно-воспалительный вариант ИФА), которая составляет около 90 % всех форм ИФА. На ранних этапах развития заболевания морфологическая картина характеризуется отеком и интенсивной инфильтрацией стенок альвеол лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. На-

ряду с воспалением присутствуют признаки фиброза: фокусы фибробластов, активно синтезирующих коллаген, миофибробласты, чья сократительная способность может играть определенную роль в ремоделировании паренхимы легких. Часто, особенно на фоне ДЗСТ, присутствуют признаки фокальной гиперплазии лимфоидной ткани. На более поздних стадиях заболевания происходит замещение нормальной структуры паренхимы грубой соединительной тканью, в которую замурованы кистозно-расширенные воздухоносные пространства, выстланные изнутри гиперплазированным бронхиолярным или кубовидным альвеолярным эпителием, альвеолоциты 1-го типа замещаются альвеолоцитами 2-го типа, иногда присутствуют признаки метаплазии. В полях фиброза могут присутствовать клетки воспаления, однако их количество не такое выраженное, как на ранних стадиях. Также в полях фиброза часто находят реактивную мышечную гиперплазию, происхождение гиперплазированных миоцитов вероятнее всего имеет связь с бронхиолами или мелкими кровеносными сосудами, а не с миофибробластами из молодой соединительной ткани. Внутри измененных альвеол могут обнаруживаться муцин, белковый детрит, кристаллы холестерина, макрофаги и другие клетки. Стенки сосудов значительно утолщены в области фиброзных полей и могут быть нормальными в непораженной ткани легких. Макроскопические изменения легких на поздних стадиях характеризуются уплотнением и сморщиванием ткани легких и формированием "сотового легкого" (на этом основании одним из первых названий болезни – было "кистозный цирроз легких"); Фиброз особенно выражен в субплевральной области и напоминает ленту шириной несколько сантиметров. Наибольшие изменения выражены в задне-базальных сегментах. Поражение плевры, в отличие от асбестоза, встречается редко. Данный тип ИФА характеризуется плохим прогнозом, летальность в течение пяти лет превышает 60 % .

### **Диагностика ИФА**

Диагноз обычной интерстициальной пневмонии ставится на основании комплексного обследования, включая субъективные и объективные данные и результаты дополнительного обследования

### **Клиническая картина**

ИФА не имеет патогномичных признаков. Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет. Отмечается преобладание заболевания у мужчин, соотношение полов в наиболее крупных исследованиях составляло 1,9 : 1 в пользу мужчин. Основными жалобами больных являются одышка, чаще инспираторного характера и непродуктивный кашель. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, предложение, не может ходить, обслуживать себя. Начало болезни, как правило, незаметное, хотя в ряде случаев (до 20%) ИФА может начинаться острыми симптомами, что предполагает роль вирусной инфекции в генезе заболевания. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к своей одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Большинство паци-

ентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1–3 лет. Иногда отмечается продуктивный кашель, даже признаки гиперсекреции мокроты, причем данный признак ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом заболевания. Лихорадка не характерна для ИФА. Другими симптомами может быть общая слабость, артралгии, миалгии, снижение массы тела, изменение ногтевых фаланг (в виде “барабанных палочек”). Артриты и артралгии, по данным исследования BTS, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (в 23,7 и 16,6% случаев соответственно). Симптом “барабанных палочек”, наоборот, преобладает у мужчин и встречается в 40 – 72% . Данный признак в некоторых исследованиях сочетался с более плохим прогнозом. Характерным аускультативным феноменом при ИФА является крепитация, которую сравнивают с “треском целлофана” или обозначают как хрипы “velcro”. Наиболее часто хрипы выслушивают в заднебазальных отделах, хотя в 1/5 всех случаев крепитацию можно прослушать и в верхних отделах. По сравнению с крепитацией при других заболеваниях (пневмония, бронхоэктазы, застойные процессы в легких), крепитация при ИФА более нежная (fine crackles) – менее громкая и более высокая по частоте, выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечноинспираторную фазу. Иногда можно выслушать и экспираторную крепитацию (чаще во вторую треть выдоха), что может быть признаком прогрессирования заболевания. Сухие хрипы могут быть слышны у 5 – 10% больных и обычно появляются при сопутствующем бронхите. До 50% всех пациентов имеют тахипное. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и декомпенсированного легочного сердца: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление 2-го тона над легочной артерией, тахикардия, набухание шейных вен, периферические отеки. Выживаемость пациентов с момента постановки диагноза в среднем 3 – 5 лет. В исследовании BTS в течение 5 лет умерло 50 % всех больных ИФА. Прогноз значительно лучше у пациентов с фиброзирующим альвеолитом на фоне ДЗСТ. Прогноз также несколько лучше у женщин, у более молодых пациентов, при анамнезе заболевания менее 1 года. Наиболее частой причиной смерти больных является дыхательная недостаточность, как естественное следствие прогрессирования заболевания.

#### **Лабораторное исследование**

Данные результаты при ИФА обычно не несут какой-либо ценной информации. До 70% больных имеют повышенную СОЭ (в среднем 38 мм/ч), у большинства обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, у 30% пациентов – повышение общего уровня иммуноглобулинов, довольно часто до 41 % обнаруживают криоглобулины . Примерно 20 – 40% больных ИФА без сопутствующих ДЗСТ имеют повышенные титры ревматоидного и антинуклеарного факторов. В исследовании BTS положительный ревматоидный фактор был выявлен у 19% пациентов и антинуклеарный фактор – у 26%. У больных ИФА, как правило, повышен сывороточный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), возможным источником которой являются альвеолярные макрофаги и альвеолоциты 2-го типа. В одном из исследований сывороточный уровень ЛДГ был тесно связан с другими маркерами активности ИФА: чис-

лом нейтрофилов и эозинофилов бронхоальвеолярного лаважа, и снижение ЛДГ наблюдалось при успешной терапии заболевания.

Перспективным маркером активности заболевания является сывороточный уровень протеинов сурфактанта А и D (surfactant proteins A and D – SP-A and SP-D) – основных гликопротеинов сурфактанта. В условиях повышенной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при активном альвеолите происходит значительное повышение SP-A и SP-D в сыворотке. Уровни протеинов сурфактанта достаточно хорошо отражают активность воспалительного процесса в легких при ИФА. Еще одним направлением оценки активности альвеолита является определение в сыворотке муцин-антигенов, отражающих гиперплазию и гипертрофию альвеолоцитов 2-го типа и их повышенную секреторную функцию при интерстициальном воспалении.

### **Рентгенологические методы**

Обзорная рентгенография грудной клетки.

Рентгенография грудной клетки является важнейшим диагностическим методом при ИФА. Наиболее частым признаком заболевания являются двусторонние диссеминированные изменения ретикулярного или ретикулонодулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких. (рис.1) На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу "матового стекла", данные изменения особенно заметны при сравнении серии рентгенограмм больного. При прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления размерами 0,5 – 2 см, отражающие формирование "сотового легкого", могут быть видны линейные тени дисковидных ателектазов. Рентгенологическая картина при ИФА может коррелировать с гистопатологическими изменениями, однако такая связь существует лишь при наличии признаков "сотового легкого". Наиболее характерными рентгенографическими признаками ИФА являлись: очерченные узелково-линейные затемнения (51,0%); изменения по типу "сотового легкого"(15,1%); изменения по типу "матового стекла"(5,1%) . Также на поздних стадиях ИФА рентгенологическая картина часто выявляет девиацию трахеи вправо, трахеомегалию. Необходимо обратить внимание на то, что до 16% пациентов с гистологически доказанным диагнозом ИФА могут иметь неизмененную рентгенологическую картину. Вовлечение плевры, внутригрудная аденопатия, локализованные паренхиматозные уплотнения не характерны для ИФА и могут отражать либо другое интерстициальное заболевание легких. При фиброзирующем альвеолите на рентгенограммах обычно выявляется двустороннее симметричное усиление легочного рисунка. В противоположность саркоидозу, для которого характерно преобладание изменений в прикорневых отделах легких, при фиброзирующем альвеолите легочная ткань поражается более равномерно. Отмечено некоторое преобладание изменений в базальных и периферических субплевральных отделах. Диффузная пролиферация фиброзной ткани ведет к деформации и перестройке архитектоники легочного ри-

сунка по сетчатому типу. Легочный рисунок приобретает вид пчелиных сот, формируется картина сотового легкого: утолщенные межальвеолярные, периацинарные и междольковые перегородки охватывают эмфизематозно вздутые дольки и ацинусы. Для фиброзирующего альвеолита типичным является развитие буллезной эмфиземы, которая развивается раньше других изменений легочного рисунка. Эмфизематозные буллы лопаются, вследствие чего иногда возникает спонтанный пневмоторакс, который может повторяться несколько раз либо осложнения заболевания, такие, как инфекции или опухоли.



Рис.1 Обзорная рентгенограмма легких больного ИФА

#### Компьютерная томография грудной клетки

С помощью компьютерной томографии (КТ), а, особенно, компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) можно получить более ценную диагностическую информацию. Характерными находками при КТ являются нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу "матового стекла" и кистозные просветления размерами от 2 до 20 мм в диаметре. Признаки "сотового легкого" выявляют в 70% при КТ, по сравнению с 15 – 30% при обзорной рентгенографии. Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах легких. КТ паттерн и распределение изменений в большинстве случаев являются патогномоничными для

ИФА. Кроме того, КТ-признаки отражают морфологические признаки фиброзирующего альвеолита: ретикулярный паттерн соответствует фиброзу, а паттерн "матового стекла" – клеточной инфильтрации. Картина "матового стекла" проявляется только при минимальном утолщении альвеолярных стенок, интерстиция или частичном заполнении альвеол клетками, жидкостью, аморфным материалом. Поэтому КТ-картина имеет прогностическое значение, в исследовании лучший прогноз имели пациенты с паттерном "матового стекла", худший – с ретикулярным паттерном, и промежуточный – со смешанным паттерном. Больные с паттерном "матового стекла" хорошо отвечали на терапию стероидами, улучшение клинического статуса этих больных сопровождалось улучшением КТ-картины, в то время, как ни в одном случае не наблюдалось уменьшение ретикулярного паттерна. В настоящее время по предсказательной ценности КТ выходит на первый план, опережая функциональные легочные тесты, бронхоальвеолярный лаваж и даже биопсию легких, так как позволяет дать оценку поражения практически всей паренхимы легких по сравнению с отдельным биопсийным образцом. При сочетании ИФА с эмфиземой КТ является единственным методом, позволяющим оценить выраженность эмфиземы, которая преимущественно локализуется в верхних отделах, и разграничить ее с кистозными изменениями, характеризующими "сотое легкое". Воспалительную реакцию (альвеолит) в интерстиции легких, КТВР-эквивалентом которой является "матовое стекло", следует считать точкой приложения кортикостероидной терапии. Другим диагностически важным признаком считают распространенный интерстициальный фиброз и как выражение конечной стадии его развития – кистозно-буллезную перестройку легочной ткани ("сотое легкое"). (рис.2). КТВР-признаки "сотого легкого" во многом сопоставимы с фибропластическими изменениями в ткани легкого, представленными очагами грубого фиброза с образованием овальных и щелевидных структур. КТВР-мониторирование позволяет также получить информацию о нарушениях легочной гемодинамики, включая легочную гипертензию. Согласно современным представлениям об информативных методах визуализации легочной артерии и правого желудочка, широко используемая ЭхоКГ, в том числе с нагрузочными пробами, дает лишь приблизительную информацию о повышении легочного сосудистого сопротивления и практически не позволяет обнаружить органические изменения легочных сосудов.

Таким образом, взаимосвязь признаков ИФА, обнаруживаемых на КТВР, с изменениями на территории интерстиция делает КТВР методом, сопоставимым по значимости с биопсией легкого, считавшейся до настоящего времени "золотым стандартом" диагностики ИФА. Применение КТВР перспективно также для мониторинга ИФА и определения эффективности терапии.



Рис.2 КТВР легких больного ИФА. “Сотовое легкое”.

### **Функциональная диагностика**

Функциональные легочные тесты являются ключевым методом, позволяющим установить наличие принадлежности заболевания к группе ИЗЛ. На ранних этапах заболевания показатели спирографии часто в пределах нормальных значений, однако уже может наблюдаться снижение статических объемов – общей емкости легких, функциональной остаточной емкости, остаточного объема, что выявляют при помощи бодиплетизмографии или метода разведения газов. В дальнейшем происходит снижение показателей объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости. Коэффициент Тиффно в пределах нормы или даже повышено из-за увеличения объемной скорости воздушного потока вследствие повышения эластической отдачи легких. Снижение общей емкости легких хорошо коррелирует с выраженностью клеточной воспалительной реакции в биоптатах легочной ткани.

Ценным показателем является диффузионная способность легких (DLCO), снижение которой является одним из ранних признаков заболевания. Выраженность изменений DLCO может являться предиктором морфологической картины: в исследованиях была выявлена достоверная корреляция между диффузионной способностью и выраженностью десквамации и суммарной выраженностью гистологических изменений, однако исходная DLCO не предсказывает дальнейшее течение ИФА и ответа на противовоспалитель-

ную терапию. Кроме того, DLCO наиболее тесно связана с кардинальным клиническим симптомом ИФА - диспноэ. Выраженное снижение DLCO (< 50%), как правило, ассоциировано с развитием легочной гипертензии и расширением альвеолоартериального градиента  $P(A-a)O_2$  при физической нагрузке. Реже при оценке ИЗЛ используют анализ кривой давление – объем, при заболеваниях данной группы она смещена вправо и вниз, что отражает снижение растяжимости легких и уменьшение объема легких. Данный тест имеет очень высокую чувствительность на ранних этапах развития заболевания, в то время, когда другие тесты еще не изменены.

На ранних этапах заболевания газовый анализ артериальной крови, выполненный в покое, практически не изменен, хотя при физической нагрузке может наблюдаться десатурация, что проявляется снижением парциального напряжения кислорода  $PaO_2$  и расширением  $P(A-a)O_2$ . По мере прогрессирования заболевания гипоксемия появляется и в покое, и сопровождается гипоканией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных – частого поверхностного дыхания, гиперкапния появляется только на терминальных этапах ИФА. Традиционно причиной гипоксемии считалось нарушение DLCO, однако в настоящее время доказано, что основным механизмом гипоксемии является вентиляционно-перфузионный дисбаланс. DLCO является лимитирующим фактором газообмена только при интенсивной физической нагрузке. Наиболее чувствительными тестами при ИФА, как и при других ИЗЛ, является исследование газообмена во время физической нагрузки. Кроме изменений  $PaO_2$  и  $P(A-a)O_2$ , во время нагрузки при ИФА наблюдают повышение функционального мертвого пространства  $Vd/Vt$  и работы дыхания, снижение максимальной частоты сердечных сокращений, анаэробного порога.

Для оценки активности воспалительного процесса при ИФА используется сканирование легких с галлием-67. Галлий является аналогом железа и связывается в организме с рецепторами трансферрина, которые экспрессируются только на мембранах активных альвеолярных макрофагов, но отсутствуют на нейтрофилах, лимфоцитах и эпителиоцитах 2-го типа. Поэтому более интенсивное накопление галлия наблюдается при активном альвеолите. Достоинством метода является возможность визуальной оценки протяженности, интенсивности и рисунка активного воспалительного процесса, однако ввиду отсутствия стандартизации метода и четкой количественной оценки галлиевых сканов, а также появлением других более удобных и точных методов, этот метод редко используется в настоящее время. Более ценным изотопным методом является позитронное томографическое сканирование легких после ингаляции диэтилен-триаминпентаацетата, меченого технецием-99 ( $^{99m}Tc$ -DTPA). Данный метод позволяет оценить проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и диффузного альвеолярного повреждения. Повышение клиренса  $^{99m}Tc$ -DTPA помогает разграничить больных ИФА со стабильным и прогрессирующим течением ( $t_{1/2}$  снижена у больных с более активным воспалительным процессом), а также имеет определенное прогностическое значение.

## **Бронхоскопия**

Не имеет самостоятельного значения при ИФА. Наиболее частой находкой при бронхоскопии является картина умеренного катарального бронхита, реже – небольшое количество слизистого секрета. Но во время бронхоскопии возможно проведение бронхоальвеолярного лаважа, что важно для постановки диагноза.

## **Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)**

Является важнейшим диагностическим методом при диссеминированных заболеваниях легких и позволяет получить для исследования клетки и жидкость из нижних отделов дыхательных путей. Достоинством метода является возможность получения материала из большого количества альвеол, чем при биопсии, относительная неинвазивность, возможность многократного повторения, а также безопасность процедуры БАЛ. Общее число осложнений при БАЛ не превышает 0 – 3%, по сравнению с 7% при трансбронхиальной биопсии и с 13% при открытой биопсии легких. БАЛ имеет диагностическую значимость, позволяет оценить течение и прогноз обычной интерстициальной пневмонии – ИФА.

Общее число клеток в жидкости БАЛ при ИФА значительно повышено. Характерной чертой БАЛ является значительный нейтрофилез (в среднем, 12 – 35%) . Однако число нейтрофилов повышено при многих других ИЗЛ, включая асбестоз, ДЗСТ, силикозы. Следует помнить, что очень выраженное увеличение числа нейтрофилов в БАЛ можно наблюдать также при сопутствующих бактериальных инфекциях. У больных ИФА также обнаруживают повышение продукта секреции нейтрофилов – коллагеназы, которая играет важное значение в патогенезе заболевания. На поздних стадиях ИФА содержание протеолитических ферментов заметно снижается. Для ИФА также характерно повышение эозинофилов, однако степень их повышения не так выражена, как при бронхиальной астме или при синдроме Churg-Strauss, и обычно не превышает 20% , в среднем 5 – 8% от общего числа клеток. Нейтрофильно-эозинофильную ассоциацию обнаруживают у двух третей пациентов с ИФА. Число нейтрофилов и эозинофилов хорошо коррелирует с активностью и течением заболевания. Эозинофилия БАЛ (как абсолютное число, так и процент эозинофилов) может быть связана с неблагоприятным прогнозом ИФА. Пациенты с повышенным числом эозинофилов в лаваже имеют, как правило, плохой ответ на терапию стероидами, причем стероидотерапия способна приводить к снижению числа нейтрофилов в БАЛ, но число эозинофилов не меняется. Однако некоторые больные ИФА с эозинофилией лаважа могут отвечать на терапию комбинацией циклофосфамида и преднизолона.

Иногда пациенты с ИФА могут иметь лимфоцитарный профиль БАЛ. Лимфоцитоз лаважа коррелирует с выраженностью альвеолярного и септального воспаления при относительном отсутствии "сотового легкого" по данным открытой биопсии легких, и также связан с хорошим ответом на терапию стероидами. Лимфоцитарный характер БАЛ относится к положитель-

ным прогностическим факторам заболевания. Соотношение CD4/CD8 при ИФА обычно повышено. Диагностическое и прогностическое значение также имеют и неклоточные компоненты БАЛ. При ИФА наблюдается значительное повышение в БАЛ циркулирующих иммунных комплексов, причем в некоторых исследованиях при их высоком уровне отмечались хорошие результаты стероидотерапии. Также значительно повышен уровень иммуноглобулина G, причем отношение IgG к альбумину выше в БАЛ, чем в сыворотке, что, вероятно, связано с местной продукцией иммуноглобулинов. Следует отметить, что и альбумин может иметь определенное значение. Липидный состав БАЛ, отражающий систему сурфактанта, при ИФА претерпевает существенные изменения: снижается общий уровень фосфолипидов (PL), меняется соотношение их фракций: уменьшается отношение фосфатидилгликоля к фосфатидилинозитолу. Чем выше уровень фосфолипидов в БАЛ, тем лучше прогноз заболевания. Одним из наиболее популярных маркеров активности при ИЗЛ является другой компонент сурфактанта – протеин сурфактанта А(SP-A). Его содержание в БАЛ значительно снижено при ИФА (по сравнению с нормой в 2 – 3 раза, а соотношение SP-A/PL коррелирует с течением заболевания и имеет прогностическое значение.

#### **Биопсия легких**

##### **Открытая биопсия легких (ОБЛ)**

Является "золотым" диагностическим стандартом при ИФА и позволяет не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания и возможный ответ на терапию. Диагностическая информативность ОБЛ превышает 94%, общее число осложнений – около 5 – 19%, летальность достигает 3% . 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 долей легкого. Язычковые сегменты и средняя доля являются наименее подходящими для биопсии, так как в этих областях чаще всего развивается фиброз, не связанный с диффузным заболеванием легких, или застойные явления. Кроме обычных морфологических и бактериологических/вирусологических исследований, биопсийные материалы могут использоваться для иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований, что необходимо учитывать уже при заборе материала, так как каждое исследование требует специального приготовления и фиксации образцов.

##### **Видеоторакоскопическая биопсия легких (ВТБЛ)**

Является менее инвазивным методом биопсии, получающим все большую популярность в последнее время, позволяет выполнить забор такого же числа и размера образцов, что и при ОБЛ, получить информацию в 95%, однако при ВТБЛ сокращаются продолжительность дренажа плевральной полости, длительность пребывания больных в стационаре и число осложнений процедуры. Во многих клинических и исследовательских центрах отмечается

тенденция к повышению доли числа ВТБЛ за счет уменьшения процедур ОБЛ и медиастиноскопии. .

### **Трансбронхиальная биопсия (ТББ)**

При ИФА имеет небольшое значение в отличие от так называемых бронхоцентрических заболеваний (саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и без нее), опухолей, инфекционных заболеваний. Однако в результате ТББ можно исключить перечисленные заболевания. Достоинствами ТББ является большая безопасность по сравнению с ОБЛ, недостатком – малый размер получаемого образца и, следовательно, меньшая информативность. Осложнения при ТББ не превышают 7%, летальность практически равна нулю.

### **Чрескожная пункционная биопсия (ЧКПБ)**

Еще одним инвазивным методом диагностики является ЧКПБ. Процедура выполняется специальной режущей иглой типа Silverman под местной анестезией. Информативность ЧКПБ при ИЗЛ – около 70%, число осложнений – до 30% (в основном, пневмотораксы, не требующие дренирования), летальности нет. Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия выполняется лишь у небольшой части больных ИФА. В исследовании ВТS трансбронхиальная биопсия проводилась у 28% больных ИФА, чрескожная пункционная биопсия – у 1,0% , открытая биопсия легких – у 12,4%, бронхоальвеолярный лаваж – у 11,3% больных. Перечисленные диагностические процедуры чаще выполнялись у более молодых больных и у больных с более легкими функциональными нарушениями. В одной из работ было показано, что назначать инвазивные процедуры более склонны пульмонологи, чем специалисты общей практики.

### **Диагностика ИФА без биопсии легких**

#### **Большие критерии**

1. Исключение известных причин ИБЛ
2. ФВД - рестрикция с нарушением газообмена
3. КТ картина - двусторонние ретикулярные тени в нижних отделах легких с минимальным проявлением «матового стекла»
4. Трансбронхиальная биопсия или бронхоальвеолярный лаваж не обнаружили признаков другого заболевания.

#### **Малые критерии**

1. Возраст < 50 лет
2. Постепенное начало необъяснимой одышки при нагрузке
3. Продолжительность болезни > 3 мес.
4. Двусторонние инспираторные хрипы в нижних отделах легких (сухие, или «целлофановые»)

При наличии всех 4 больших и хотя бы 3 малых признаков, диагноз ИФА весьма вероятен.

Резюмируя выше сказанное, мы приводим критерии диагностики обычной интерстициальной пневмонии (ИФА).

Диагностика ИФА

Прогрессирующая одышка (инспираторная или смешанная)  
Непродуктивный кашель  
Цианоз, “ барабанные палочки “, общая слабость, похудание  
Крепитация диффузная  
Ускоренная СОЭ  
Рентгенография грудной клетки  
Рентгеновская компьютерная томография, КТВР (“ матовое стекло”, “сотовое легкое”)  
Функциональные методы (снижение статических объемов, снижение диффузионной способности легких)  
Газовый состав артериальной крови (гипоксемия)  
Бронхоальвеолярный лаваж (повышение общего количества клеток – нейтрофилов, эозинофилов, м.б. лимфоцитов, иммунных комплексов, Ig G)  
Биопсия легких (чрескожная пункционная, трансбронхиальная, открытая биопсия – золотой стандарт)

### Лечение

Целью терапии ИФА является улучшение или стабилизация функциональных нарушений, предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Успех терапии зависит от стадии заболевания, соотношения процессов воспаления и фиброза, так как пока возможно воздействовать только на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания, и, практически, не существует эффективных препаратов, способных вызвать обратное развитие фиброза.

#### Глюкокортикостероиды (ГКС)

Основой медикаментозной терапии ИФА по-прежнему остаются пероральные ГКС. Доза и длительность терапии значительно варьируют. Обычно начальная суточная доза преднизолона составляет от 1,0 – 1,5 мг/кг (идельной массы тела) до 100 мг. Чаще всего всю суточную дозу назначают в один прием, после завтрака. Через 2 – 3 недели проводится оценка переносимости такой терапии. Начальная доза обычно назначается на период до 12 недель. Если, несмотря на терапию высокими дозами ГКС, произошло ухудшение функциональных показателей (принято считать значимыми изменениями снижение диффузионной способности легких на 20%, жизненной емкости легких на 15% , увеличение  $P(A-a)O_2$  на 5 мм рт.ст.), рассматривается вопрос о назначении цитостатических препаратов. Если же произошло улучшение или стабилизация функциональных показателей, то в течение последующих 3 месяцев суточную дозу преднизолона уменьшают до 0,5 мг/ кг. В течение последующих 6 месяцев дозу преднизолона постепенно уменьшают до 0,25 мг/кг в сутки. Терапия ГКС приводит к объективному эффекту лишь у 15–20% больных ИФА. Основными механизмами противовоспалительного действия ГКС являются ингибирование миграции нейтрофилов и моноцитов в ткань легких, нарушение высвобождения цитокинов, супрессия иммунного ответа. Проблемой назначения высоких доз ГКС является большое число побочных проявлений. Чаще всего 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 часто нарушает функцию диафрагмы и межреберных мышц, приводя к снижению силы и выносливости дыхательной мускулатуры, что также вносит свой вклад в развитие диспноэ. Иногда стероидная миопатия может даже маскировать положительные изменения разрешения воспалительного процесса в паренхиме легких.

### **Цитостатики**

Цитостатические препараты относятся к терапии второй линии. Наиболее часто используют два препарата: циклофосфамид и азатиоприн.

**Циклофосфамид** относится к цитотоксическим алкилирующим препаратам, иммуносупрессивное действие опосредуется через уменьшение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Обычно препарат назначается per os в дозе 2 мг/кг в сутки, максимальная доза не должна превышать 200 мг в сутки. Оптимальной считается доза, при которой происходит снижение общего числа лейкоцитов до 3 тыс./мл, или числа лимфоцитов в 2 раза. Кроме лейкопении, на фоне терапии циклофосфамидом могут развиваться такие побочные явления, как геморрагический цистит, стоматит, диарея, повышенная чувствительность организма к инфекциям. Эффективность терапии обычно оценивается через 3 месяца от начала лечения. При быстром прогрессировании заболевания могут оказаться эффективными короткие внутривенные курсы пульс-терапии преднизолоном 250 мг через каждые 6 ч или циклофосфамидом 2 мг/сутки однократно в течение 3 – 5 дней.

**Азатиоприн** относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, подавляет синтез антител, снижает число натуральных киллеров. По сравнению с циклофосфамидом, азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, однако обладает более мощным противовоспалительным действием: блокада синтеза простагландинов, снижение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления. Препарат назначается per os в дозе 1 – 3 мг/кг в сутки. Начальная доза 50 – 100 мг/сутки, с последующим повышением на 25 – 50 мг через каждые 2 – 4 недели до оптимальной (максимальная доза не должна превышать 250 мг/сутки). Основными побочными проявлениями являются панцитопения (при снижении числа лейкоцитов ниже 3 тыс./мл или тромбоцитов ниже 100 тыс./мл, доза препарата должна быть снижена), желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность.

К другим иммуносупрессивным препаратам, которые могут применяться при лечении ИФА, относятся D-пеницилламин, циклоспорин А, колхицин.

**D-пеницилламин** блокирует образование поперечных связей коллагена и дальнейшее фиброобразование. Препарат, как правило, более эффективен при обострении или быстром прогрессировании заболевания, при развитии фиброзирующих альвеолитов на фоне ДЗСТ. Начальная доза препарата

300 – 450 мг/сутки, затем дозу повышают на 300 мг каждую неделю, максимальная доза обычно около 1800 мг/сутки. В настоящее время Д-пеницилламин применяют довольно редко, так как препарат обладает серьезными побочными эффектами.

**Циклоспорин А** является эффективным супрессором Т-лимфоцитов, уменьшает гуморальный и клеточный иммунный ответ. Так как Т-лимфоциты имеют значение в процессе воспаления при ИФА, применение циклоспорина А может иметь свою точку приложения при заболевании. В настоящее время проведено несколько открытых исследований, посвященных применению циклоспорина А при ИФА. Комбинация препарата с преднизолоном оказалась эффективной у пациентов с UIP и у NIP, однако часто требуется отмена препарата ввиду побочных реакций: развитие тяжелой артериальной гипертензии, почечная недостаточность.

**Колхицин.** Перспективным препаратом для терапии ИФА может оказаться колхицин, который способен уменьшать продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижать конверсию проколлагена в коллаген, ингибировать миграцию и пролиферацию фибробластов. Колхицин в дозе 0,6–1,2 мг/сутки в комбинации с преднизолоном приводил к клиническому улучшению в 22% случаев и стабилизации функциональных показателей в 39%, и у 39% больных ИФА наблюдали прогрессирование заболевания. Побочными проявлениями при терапии колхицином могут быть диарея, миопатия, однако при терапии колхицином они возникают более редко, чем при терапии стероидами.

### **Кислородотерапия**

Кроме медикаментозной терапии, как и при других заболеваниях легких, при развитии гипоксемии используют терапию кислородом. Показания к длительной оксигенотерапии обычно не отличаются от принятых при хроническом обструктивном заболевании легких: 1)  $PaO_2$  в покое менее 55 мм рт. ст.; 2)  $PaO_2$  в покое в пределах 55 – 60 мм рт. ст. при наличии признаков легочного сердца или полицитемии; 3) снижение  $PaO_2$  менее 55 мм рт. ст. при физических нагрузках, во время сна. Пациенты с ИФА нуждаются в более высоком назначении потока  $O_2$ , чем при других заболеваниях легких, ввиду более выраженного вентиляционно-перфузионного дисбаланса и ограничения диффузионной способности легких. Кислородотерапия способна уменьшить диспное, повысить интенсивность и длительность физических нагрузок у больных ИФА. Однако выживаемость пациентов ИФА, находящихся на длительной оксигенотерапии, очень низка. Вентиляционная поддержка, как правило, не приносит эффекта даже при развитии гиперкапнии на поздних стадиях заболевания.

**Трансплантация легких** является на сегодняшний день самым наиболее значимым достижением в области терапии ИФА. Около 15% всех трансплантаций легких в мире выполняются у пациентов с ИФА. Показаниями к трансплантации легких являются: диспное – III класс по NYHA; снижение VC или FVC ниже 65%; гипоксемия при физической нагрузке; снижение DLCO менее 30%. Среди пациентов с ИФА, находящихся на листе ожидания

трансплантации, отмечается наибольшая летальность по сравнению с пациентами из других групп (6-месячная выживаемость при ИФА – 38%; при первичной легочной гипертензии – 60%; при муковисцидозе – 74%; при ХОБЛ – 81%) . Патофизиологические особенности заболевания создают идеальные условия для выполнения при ИФА трансплантации одного легкого. Более низкий комплаенс и высокое сопротивление в легочных сосудах обеспечивают преимущественное перераспределение вентиляции и перфузии в сторону аллографта. В некоторых случаях при хронической инфекции *Aspergillus* на фоне "сотового легкого" предпочтительней является пересадка двух легких; при сопутствующей тяжелой легочной гипертензии выполняют пересадку комплекса сердце–легкие.

### **Острая интерстициальная пневмония – с-м Хамман - Рича**

Острая интерстициальная пневмония (ОИП) входит в группу идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) - клинико-морфологических форм диффузных паренхиматозных заболеваний легких, характеризующихся многими сходными чертами (неизвестная природа болезней, близкие клинические и рентгенологические признаки), однако имеющих определенные различия (в первую очередь морфологические; разные подходы к терапии, различный прогноз), которые позволяют считать каждую из форм ИИП обособленной нозологической единицей.

Первые упоминания об ОИП относятся к 1935 г., когда Hamman и Rich описали четырех больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти пациентов в течение 6 месяцев от начала возникновения болезни. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание «острым диффузным интерстициальным фиброзом легких» (*acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs*).

При ОИП вследствие формирования гиалиновых мембран очень быстро формируется альвеоло-капиллярный блок, что приводит к нарушению диффузионной способности легких, гипоксемии и гиперкапнии, гипоксии внутренних органов.

Прогноз при этом заболевании плохой, летальность достигает 90%, хотя в некоторых наблюдениях отмечалась репарация паренхимы легких без остаточных явлений и летальность была ниже 60%. В среднем продолжительность жизни не превышает 6 месяцев.

### **Диагностика**

Диагностика острой интерстициальной пневмонии основывается на общих принципах диагностики интерстициальных заболеваний легких. Особенностью является острота развития процесса, с повышением температуры тела, с выраженными физикальными данными (крепитация), быстрым развитием дыхательной недостаточности, в первую очередь, по диффузионному типу. Отмечается рефрактерность к кортикостероидной и кислородотерапии.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки подтверждает наличие интерстициального фиброза/альвеолита, однако КТ-картина не соответствует классической картине обычной интерстициальной пневмонии, выявляются распространенные изменения по типу «матового стекла» (рис.3), ретикулярный паттерн, утолщение междольковых перегородок, единичные сотовые изменения, небольшое расширение бронхов, уменьшение объема нижних долей легких.

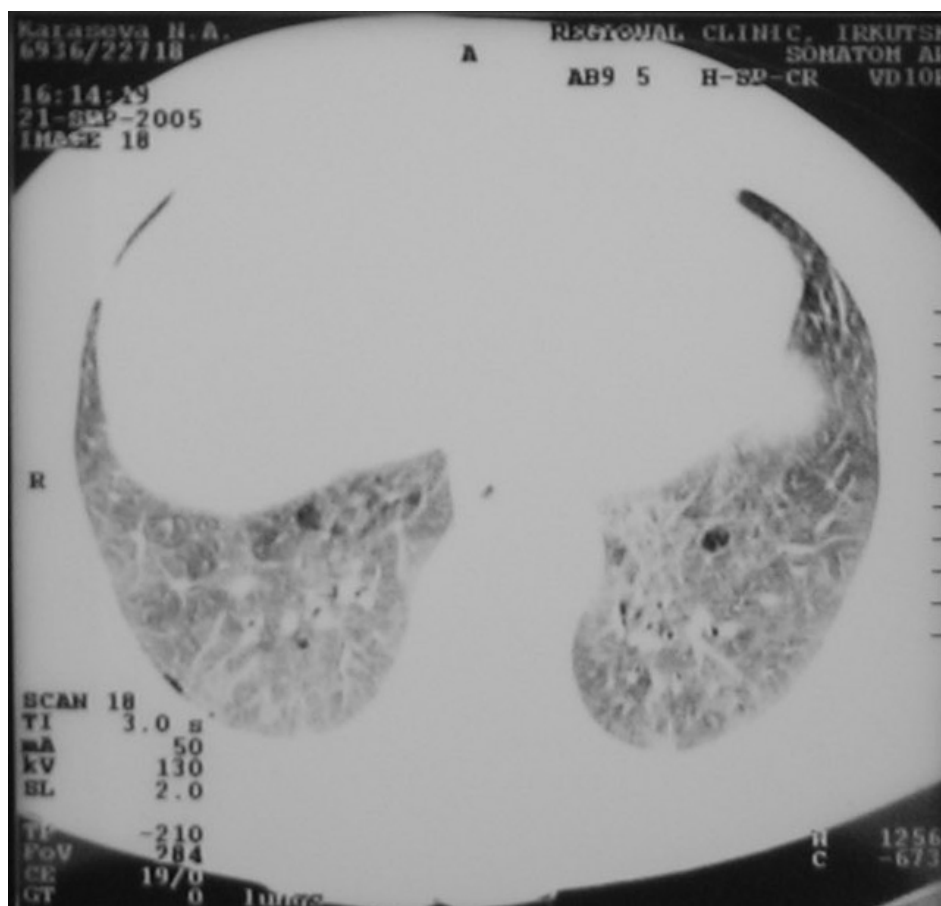


Рис.3 КТВР – “симптом матового стекла”

При гистологическом исследовании легких обнаруживаются деформация легочной ткани за счет выраженного фиброза с пролиферацией фибробластов значительной части альвеолярных перегородок с умеренно выраженной лимфоидной инфильтрацией, с участками врастания грануляционной ткани в полости альвеол, в части полостей альвеол скопления альвеолярных макрофагов и дескваматированных альвеолоцитов 2 типа, множественные гиалиновые мембраны, выстилающие стенки альвеол, выраженная плоскоклеточная метаплазия эпителия части альвеол - бронхиолизация альвеол, в отдельных альвеолах пролиферация альвеолоцитов 2 типа с формированием аденоматозных структур, встречаются микрокисты, выстланные кубическим и плоским метаплазированным эпителием, умеренная лимфоидная инфильтрация стенок артериол, десквамация части эпителия бронхов и бронхиол, стенки бронхов и бронхиол обычного строения. Описанные изменения соот-

ветствуют морфологической картине диффузного альвеолярного повреждения – острой интерстициальной пневмонии.

## ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ

### Определение

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), или гиперчувствительный пневмонит, включает в себя группу близких интерстициальных заболеваний легких, характеризующихся преимущественно диффузными воспалительными изменениями легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, развивающимися в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов, являющихся продуктами бактерий, грибов, животных белков, некоторых низкомолекулярных химических соединений. Заболевание было впервые описано в 1932 г. J. Campbell у пяти фермеров, у которых наблюдалось развитие острых респираторных симптомов после работы с влажным заплесневелым сеном. Эта форма заболевания получила название "легкое фермера". Затем были описаны варианты ЭАА, связанные с другими причинами. Так, вторая по значению форма ЭАА - "легкое любителей птиц" - была описана в 1965 г. С. Reed и соавт. у трех больных, занимавшихся разведением голубей. ЭАА может иметь различные течение и прогноз: заболевание может быть полностью обратимым, но может и приводить к необратимым повреждениям легочной архитектоники, что зависит от многих факторов, включая характер экспозиции антигена, природу ингалируемой пыли и иммунный ответ пациента. Частота встречаемости заболевания составляет до 42 случаев на 100 тыс. общего населения. Очень трудно определить, у какого процента пациентов, контактирующих с виновным агентом, разовьется ЭАА. Однако большинство экспертов приходят к соглашению, что примерно от 5 до 15 % лиц, подвергшихся экспозиции высокой концентрации этиологического агента, заболевают гиперчувствительным пневмонитом. Распространенность ЭАА среди людей, имеющих контакт с низкими концентрациями "виновного" агента, пока не определена.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ТФА представлен следующим образом:

Класс X. Болезни органов дыхания

J67. Гиперчувствительный пневмонит, вызванный органической пылью.

Включено: аллергический альвеолит и пневмонит, вызванные вдыханием органической пыли и частиц грибов, актиномицетов или частиц другого происхождения

Исключено: пневмонит, вызванный вдыханием химических веществ, газов, дымов и паров (J68.0)

J67.0 Легкое фермера [сельскохозяйственного работника]

J67.1 Багассоз (от пыли сахарного тростника)

J67.2 Легкое птицевода

J67.3 Субероз

J67.4 Легкое работающего с солодом

J67.5 Легкое работающего с грибами

Ј67.6 Легкое сборщика коры клена

Ј67.7 Легкое контактирующего с кондиционером и увлажнителями воздуха

Ј67.8 Гиперсенситивные пневмониты, вызванные другой органической пылью

Ј67.9 Гиперсенситивный пневмонит, вызванный неуточненной органической пылью

### Этиология

Чаще всего развитие ЭЭА связано с профессиональными факторами, с хобби, а также может быть результатом воздействия окружающей среды. Наиболее важными из этих агентов являются термофильные актиномицеты и антигены птиц. В сельскохозяйственных районах ведущими причинными агентами являются термофильные актиномицеты - бактерии размером менее 1 мкм, обладающие морфологическими свойствами грибов, они широко встречаются в почве, компосте, воде, в кондиционерах. Наиболее частыми видами термофильных актиномицет, ассоциированными с ЭАА, являются *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Эти микроорганизмы размножаются при температуре 50 - 60°C, т. е. в тех условиях, которые достигаются в отопительных системах или при гниении органического материала. Термофильные актиномицеты ответственны за развитие "легкого фермера", багассоза (заболевание легких у работающих с сахарным тростником), "легкого лиц, выращивающих грибы", "легкого лиц, пользующихся кондиционерами" и другие.

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками - гамма-глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез голубей, попугаев, индюшек, канареек и других птиц. Люди, ухаживающие за этими птицами, заболевают чаще всего при хроническом контакте с ними. Протеины свиней и коров также могут вызывать ЭЭА, примером является заболевание, развивающееся у больных несхарным диабетом, нюхающих порошок гипофиза - "легкое лиц, нюхающих порошок гипофиза"

Среди грибковых антигенов при ЭЭА наибольшее значение имеет *Aspergillus spp.* Различные виды *Aspergillus* связаны с развитием таких заболеваний, как "легкое варщиков солода", "легкое сыроваров", субероз (болезнь, развивающаяся у работающих с корой пробкового дерева), а также "легкое фермера", "легкое лиц, пользующихся кондиционерами". *Aspergillus fumigatus* может стать причиной развития альвеолита у городских жителей, так как является частым обитателем сырых непроветриваемых теплых помещений. Примером ЭАА, связанных с реактогенными химическими соединениями, является заболевание у лиц, занятых в производстве пластмасс, полиуретана, смол, красителей. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрит. Причины ЭАА значительно различаются в разных странах и регионах. Так, в Великобритании среди форм ЭАА преобладает "легкое любителей волнистых попугаев", в США - "легкое пользующихся кондицио-

нерами и увлажнителями" (15 - 70% всех вариантов), в Японии - "летний тип" ЭАА, этиологически связанный с сезонным ростом грибов вида *Trichosporon cutaneum* (75% всех вариантов). В крупных промышленных центрах (в Москве), по нашим данным, в настоящее время ведущими причинами являются птичьи и грибковые (*Aspergillus* spp.) антигены.

### Патогенез

Необходимым условием развития ЭАА является ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного временного периода. Для того чтобы произошла депозиция антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах, антиген должен иметь размеры менее 5 мкм, хотя возможно развитие заболевания и при абсорбции растворимых антигенов из частиц больших размеров, осевших в проксимальных отделах бронхиального дерева. Большинство людей, подвергшихся экспозиции антигенного материала, не заболевают ЭАА, что предполагает, кроме внешних факторов, участие в развитии заболевания и эндогенных факторов, которые пока изучены недостаточно полно (генетические факторы, особенности иммунного ответа).

ЭАА справедливо считается иммунопатологическим заболеванием, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации Gell, Coombs), 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  $\alpha$  - TNF- $\alpha$ ). 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 (БАЛ) 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. 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-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, 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+.

### **Клиническая картина**

Выделяют три типа течения заболевания: острое, подострое и хроническое.

#### **Острый ЭАА**

Развивается после массивной экспозиции известного антигена в домашних, производственных или окружающих условиях. Симптомы появляются через 4 - 12 часа и включают в себя лихорадку, озноб, слабость, тяжесть в грудной клетке, кашель, одышку, боли в мышцах и суставах. Мокрота у пациентов бывает редко, а если присутствует, то скудная, слизистая. Частым симптомом также являются фронтальные головные боли. При осмотре пациента часто выявляют цианоз, при аускультации легких - крепитацию, более выраженную в базальных отделах, иногда могут присутствовать и свистящие хрипы. Перечисленные симптомы обычно разрешаются в течение 24 - 72 часа, однако часто повторяются вновь после нового контакта с "виновным" антигеном. Одышка при физической нагрузке, слабость и общая вялость могут сохраняться в течение нескольких недель. Типичным примером острого течения ЭАА является "легкое фермера", когда симптомы появляются через несколько часов после контакта с заплесневелым сеном. ЭАА диагностируется довольно редко, часто предполагается атипичная пневмония вирусной или микоплазменной природы, и правильный диагноз во многом зависит от настороженности врача. У фермеров дифференциальный диагноз острого ЭАА проводится с легочными микотоксикозами (или токсическим синдромом органической пыли), которые возникают при массивной ингаляции спор грибов. В противоположность больным острым ЭАА почти все пациенты с микотоксикозами имеют нормальную рентгенограмму, в сыворотке отсутствуют преципитирующие антитела.

### **Подострая форма**

Развивается при менее интенсивной хронической экспозиции "виновных" антигенов, что чаще происходит в домашних условиях. Характерным примером является ЭАА, связанный с контактом с домашними птицами. Основными симптомами являются одышка при физической нагрузке, быстрая утомляемость, кашель со слизистой мокротой, иногда лихорадка в дебюте заболевания. В легких, обычно в базальных отделах, выслушивается мягкая крепитация. Дифференциальный диагноз обычно проводится с саркоидозом и другими интерстициальными заболеваниями легких.

### **Хроническая форма ЭАА**

Если ингаляция пыли происходит длительное время и доза ингалируемого антигена невысока, может развиваться хроническая форма ЭАА. Нераспознанный или нелеченый подострый ЭАА также может перейти в хроническую форму. Характерным симптомом хронического альвеолита является прогрессирующая одышка при физическом напряжении, временами сопровождающаяся анорексией и выраженным снижением массы тела. Впоследствии у пациентов развиваются интерстициальный фиброз, легочное сердце, дыхательная и сердечная недостаточность. Незаметное начало симптомов и отсутствие острых эпизодов часто затрудняют разграничение ЭАА с другими интерстициальными заболеваниями легких, в частности, таким, как идиопатический фиброзирующий альвеолит. Тахипноэ и крепитация также часто выявляются при хроническом ЭАА. Свистящие хрипы могут наблюдаться при обструкции дыхательных путей, но не являются характерным признаком заболевания, однако у некоторых пациентов способны привести к ошибочным диагностическим выводам. При хроническом течении ЭАА часто наблюдается изменение концевых фаланг пальцев рук в виде "часовых стекол" и "барабанных палочек". Таким образом, симптом " барабанных палочек " является частым признаком хронического ЭАА и может служить предвестником неблагоприятного исхода.

### **Рентгенологическая картина**

Изменения на рентгенограммах легких могут варьировать от нормальной картины в случае острых и подострых клинических форм до картины выраженного пневмосклероза и "сотового легкого". Рентгенологическая картина может быть нормальной даже при наличии гипоксемии, выраженных изменений функциональных тестов и гранулематозных изменений в гистологическом материале. В одном из исследований, посвященном анализу 93 случаев ЭАА, было обнаружено, что рентгенологическая картина была неизменной в 4 % случаев и минимально измененной в 25,8 %. Эти минимальные изменения включали в себя некоторое снижение прозрачности легочных полей - картина "матового стекла", которая легко "просматривается" при первичном обследовании. Рентгенологическая картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При острых и подострых формах наиболее частыми находками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу "матового стекла", распространенных узелково-сетчатых затемнений. Размеры

узелков обычно не превышают 3 мм и могут вовлекать все зоны легких. Часто свободными от узелковых поражений остаются верхушки легких и базальные отделы. Рентгенологические изменения при остром течении ЭАА обычно разрешаются в течение 4 - 6 недель при отсутствии повторного контакта с "виновным" аллергеном. Как правило, улучшение рентгенологической картины предшествует нормализации функциональных тестов, такого, в частности, как диффузионная способность легких. При хроническом альвеолите чаще выявляют хорошо очерченные линейные тени, выраженные интерстициальные изменения, узелковые затемнения, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях - картину "сотового легкого".

**Компьютерная томография (КТ)** является более чувствительным методом визуализации ЭАА. КТ позволяет выявлять невидимые при обычной рентгенографии узелковые затемнения, зоны "матового стекла", "сотовые изменения". На компьютерных томограммах высокой разрешающей способности паренхиматозные изменения выявляются в виде мелкоузловых образований диаметром менее 5 мм, участков пониженной прозрачности слабой интенсивности в виде матового стекла при сохраненном сосудисто-бронхиальном рисунке или участков более интенсивного понижения пневматизации легочной ткани. Интерстициальные изменения проявляются в виде сетчатости, вызванной утолщением междольковых перегородок и других линейных образований. Часто выявляются буллезное вздутие легочной паренхимы и трансформация легочной ткани по типу сотового легкого. Иногда наблюдается симптом воздушной ловушки. Изменения имеют много общего с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и облитерирующим бронхиолитом. После прекращения контакта с пылевым аллергическим агентом морфологические и рентгенологические изменения в легких могут заметно уменьшиться или исчезнуть.

### **Лабораторные данные**

Во время острых атак ЭАА в лабораторных анализах крови выявляется умеренный лейкоцитоз, в среднем до  $12 - 15 \cdot 10^3$  на 1 мл. Иногда лейкоцитоз может достигать  $20 - 30 \cdot 10^3$  на 1 мл. Часто отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Эозинофилия выявляется редко и если имеется, то часто незначительная. У большинства пациентов отмечаются нормальные значения СОЭ, однако в 31% случаев этот показатель достигает 20 - 40 мм/ч и в 8% - более 40 мм/ч. Часто выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда также повышен уровень общего IgA. У некоторых больных также обнаруживают умеренное повышение активности ревматоидного фактора. Особое значение при ЭАА имеет обнаружение специфических преципитирующих антител к "виновному" антигену. Чаще всего используют методы двойной диффузии по Оухтерлони, микро-Оухтерлони, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментные методы (ELISA, ELIEDA). Преципитирующие антитела обнаруживаются у большинства пациентов, особенно при остром течении заболевания. После прекращения контакта с антигеном антитела обнаруживаются в сыворотке в течение 1 - 3 лет. При хроническом же течении

преципитирующие антитела часто не выявляются. 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 преципитирующих антител не коррелирует с активностью заболевания и может зависеть от многих факторов, например у курильщиков он существенно ниже. Таким образом, присутствие специфических антител не всегда подтверждает диагноз ЭАА, а их отсутствие не исключает наличие заболевания. Однако обнаружение преципитирующих антител может помочь в диагностике ЭАА, когда имеется предположение о наличии ЭАА, построенное на клинических данных, а природа "виновного" агента неясна.

### **Функциональная диагностика**

Функциональные изменения неспецифичны и сходны с таковыми при других интерстициальных заболеваниях легких. Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение диффузионной способности легких (ДСЛ), что также является и хорошим предиктором кислородного транспорта - снижение ДСЛ хорошо отражает выраженность десатурации во время физической нагрузки. Нарушение газообмена обычно отражают гипоксемия в покое, усугубляющаяся 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, как правило, наблюдается нормальное напряжение  $O_2$  в артериальной крови, однако уже отмечается снижение сатурации во время физической нагрузки. Изменения показателей функциональных легочных тестов при остром течении ЭАА обычно появляются через 6 часов после экспозиции антигена и демонстрируют рестриктивный тип нарушения вентиляции. Изменения функции внешнего дыхания иногда могут протекать двухфазно: немедленные изменения по обструктивному типу, включая снижение объема форсированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ), снижение коэффициента Тиффно ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ); эти изменения сохраняются около часа, а затем через 4 - 8 ч сменяются на рестриктивный тип вентиляции: снижение легочных объемов - общей емкости легких ( $ОЕЛ$ ), жизненной емкости легких ( $ЖЕЛ$ ), функциональной остаточной емкости ( $ФОЕ$ ), остаточного объема легких ( $ООЛ$ ). Коэффициент Тиффно в пределах нормальных значений, может быть снижением максимального среднеэспираторного потока ( $МСЭП$  25 - 72), что отражает наличие обструкции на уровне мелких дыхательных путей. При хроническом ЭАА наиболее характерным изменением является также рестриктивный паттерн: снижение статических объемов легких, снижение легочного комплаенса, ДСЛ легких. Иногда при хронических изменениях описывают повышение комплаенса и снижение эластической отдачи, что характерно для обструкции дыхательных путей при эмфиземе. Примерно у 10 - 25 % пациентов обнаруживают признаки гиперреактивности дыхательных путей.

Пока не показано наличие корреляции между изменениями ФВД и прогнозом ЭАА. Пациенты с выраженными функциональными изменениями могут полностью выздороветь, тогда как у пациентов с небольшими функцио-

нальными дефектами в дебюте заболевания может в дальнейшем наблюдаться прогрессирующее течение заболевания с развитием фиброза и обструкции мелких дыхательных путей.

### **Гистологическая диагностика**

Частым признаком ЭАА являются неказифицирующиеся гранулемы, которые могут быть обнаружены в 67 - 90% случаев. Эти гранулемы отличаются от таковых при саркоидозе: они меньше по размеру, менее четко очерчены, содержат большее количество лимфоцитов и сопровождаются распространенными утолщениями альвеолярных стенок, диффузными лимфоцитарными инфильтратами. Элементы органического материала обычно отсутствуют, иногда могут выявляться небольшие фрагменты инородных частиц. Наличие гигантских клеток и телец Шаумана является полезным признаком, но оно неспецифично для ЭАА. Гранулемы обычно разрешаются в течение 6 месяцев при отсутствии повторного контакта с антигеном. Другим характерным признаком заболевания является альвеолит, основные воспалительные элементы которого - лимфоциты, плазматические клетки, моноциты и макрофаги. Пенистые альвеолярные макрофаги преобладают в люминальных отделах, т.е. внутри альвеол, в то время как лимфоциты - в интерстиции. На ранних стадиях ЭАА может быть обнаружен интраальвеолярный фибринозный и белковый выпот. Морфологические изменения могут также встречаться и в малых дыхательных путях. Они включают в себя облитерирующий бронхиолит, перибронхиальные воспалительные инфильтраты, лимфатические фолликулы. Гранулематоз, альвеолит и бронхиолит составляют так называемую триаду морфологических признаков при ЭАА, хотя все элементы триады находят не всегда. Васкулит при ЭАА встречается крайне редко. При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия меди артерий и артериол. При хроническом течении ЭАА обнаруживают фибротические изменения, выраженные в различной степени. Иногда фиброз ассоциирован с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, плохо очерченными гранулемами, в этом случае диагноз ЭАА также можно предположить по данным морфологического исследования. Однако гистологические изменения при хроническом ЭАА часто не отличаются от таковых при других хронических интерстициальных заболеваниях легких. Так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением универсальных реакций на повреждающий фактор при этих заболеваниях. При далеко зашедших стадиях отмечаются изменения архитектоники легочной паренхимы по типу "сотового легкого".

### **Бронхоальвеолярный лаваж**

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) отражает клеточный состав дистальных отделов дыхательных путей и альвеол. Наиболее характерными находками БАЛ при ЭАА являются увеличение числа клеточных элементов (примерно в 5 раз) с преобладанием лимфоцитов, которые могут составлять до 80% от общего числа всех клеток БАЛ. Лимфоциты представлены в основном Т-клетками, большинство из которых в свою очередь являются лимфоцитами CD8<sup>+</sup> (цитологические и супрессорные Т-лимфоциты). Отношение

CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> меньше единицы, в то время как при саркоидозе составляет 4,0 - 5,0. Чаще всего подобная картина БАЛ характерна для подострого и хронического течения ЭАА. Если лаваж проведен в период до 3 суток после контакта с "виновным" антигеном, то состав БАЛ может выглядеть совсем иначе - выявляют повышение числа нейтрофилов без сопутствующего лимфоцитоза. Часто в БАЛ при ЭАА также отмечается повышенное содержание тучных клеток. Их число может превышать нормальный уровень в десятки раз. Как правило, тучные клетки выявляются при недавней экспозиции с антигеном (не позже 3 месяцев). Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза. При подостром течении ЭАА в БАЛ могут присутствовать плазматические клетки. Большое значение для определения активности заболевания имеет содержание неклеточных компонентов БАЛ, таких как иммуноглобулины, альбумин, проколаген-3-пептид, фибронектин, витронектин, муцин- антигены (KL-6).

### Лечение

Основой лечения является выявление и элиминация аллергена, вызвавшего заболевание. Для достижения адекватного контроля необходимы система производственной гигиены, включающая использование масок, фильтров, вентиляционных систем, изменение окружающей среды и привычек. Распознавание и ранняя диагностика ЭАА очень важны, потому что прогрессирование заболевания можно предотвратить. При сохранении контакта с антигеном возможно развитие серьезного и необратимого хронического заболевания. При острых, тяжелых и прогрессирующих формах заболевания рекомендовано назначение глюкокортикостероидов. Изначально высокие дозы после достижения клинического эффекта постепенно уменьшаются. Так как прогноз ЭАА практически непредсказуем при первичной диагностике заболевания, преднизолон часто назначают уже на первой ступени терапии. При остром течении ЭАА может быть достаточной доза преднизолона 0,5 мг на 1 кг массы тела больного в течение 2 - 4 недель. Эмпирическая схема при подостром и хроническом течении ЭАА включает преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 1 - 2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5 - 10 мг/сутки). Преднизолон отменяют при достижении клинического улучшения или при отсутствии клинического и функционального ответа на него. Если в период снижения дозы преднизолона происходит ухудшение течения заболевания, то следует вернуться на предшествующую ступень терапии. В настоящее время не существует данных об альтернативной терапии ЭАА. При резистентности заболевания к кортикостероидам иногда назначают Д-пеницилламин и колхицин, однако эффективность такой терапии не доказана. У пациентов с доказанной гиперреактивностью дыхательных путей может быть полезно использование ингаляционных бронходилататоров. Получены обнадеживающие результаты использования циклоспорина и ингибиторов липоксигеназы при экспериментальном ЭАА на моделях животных. При появлении осложнений проводится симптоматическая тера-

пия: кислород при дыхательной недостаточности, антибиотики при бактериальном бронхите, диуретики при декомпенсированном легочном сердце.

## **ТОКСИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ**

Токсический фиброзирующий альвеолит (ТФА) – это заболевание, возникающее при воздействии на паренхиму легких веществ, обладающих токсическими свойствами и характеризующиеся поражением капиллярного русла легких, воспалением и фиброзом интерстициальной легочной ткани, сдавлением альвеолом и нарушением диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану с развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ТФА представлен следующим образом: МКБ-10.

Класс X. Болезни органов дыхания

J68 Респираторные состояния, вызванные вдыханием химических веществ, газов, дымов и паров.

J70 Респираторные состояния, вызванные другими внешними агентами.

### **Этиология**

ТФА вызывается двумя группами факторов — лекарственными химиопрепаратами и производственными токсическими веществами.

ТФА может вызваться следующими лекарственными веществами:

- алкилирующие цитостатические препараты: хлорбутин (лейкеран), сарколизин, циклофосфамид, метотрексат, миелосан, 6-меркапторурин, цитозин-арабинозид, кармустин, 5-фторурацил, азатиоприн;
- противоопухолевые антибиотики: блеомицин, митомицин-С;
- цитостатики, полученные из лекарственных растений: винкристин, винбластин;
- другие противоопухолевые препараты: прокарбазин, нитрозометилмочевина, тиогуанозид, урацил-мастард;
- антибактериальные средства: производные нитрофурана (фуразолидон, фурадонин); сульфаниламиды;
- противогрибковый препарат амфотерицин В;
- гипотензивные средства: апрессин, анаприлин (обзидан, индерал и другие  $\beta$ -блокаторы);
- антиаритмические средства: амиодарон (кордарон), токаинид;
- ферментный цитостатический препарат L-аспарагиназа;
- пероральный гипогликемизирующий препарат хлорпропамид;
- кислород (при длительном вдыхании).

К токсическим производственным веществам, вызывающим

ТФА, относятся: газы: сероводород, хлор, тетрахлорметан, аммиак, хлорпикрин;

- пары, окислы и соли металлов: марганец, бериллий, ртуть, никель, кадмий, цинк;
- хлор- и фосфорорганические инсектофунгициды;
- пластмассы: полиуретан, политетрафлюороэтилен;
- азотсодержащие газы, образующиеся в рудниках, силосных башнях.

Частота развития токсического фиброзирующего альвеолита зависит от длительности приема лекарственного средства и его дозы и от длительности действия производственного токсического фактора.

### Наиболее распространенные токсические вещества, вызывающие ТФА

Лекарственные средства	Токсические средства производственной сферы
Цитостатики и иммуносупрессивные препараты (циклофосфан, метотрексат, хлорбутин, сарколизин, азатиоприн, 5-фторурацил, меркаптопурин и др.)	Раздражающие газы (хлор, сероводород, аммиак, тетрахлорметан)
Противоопухолевые антибиотики (блеомицин, санамицин и др)	Металлы в газообразном виде (марганец, бериллий, ртуть, никель, кадмий, цинк и др.)
Цитостатики растительного происхождения (винкристин, виндезин)	Хлорорганические и фосфоорганические пестициды и гербициды
Производные нитрофуранов (фурадонин, фуразолидон)	Пластмассы (полиуретан, политетрафлюороэтилен и др)
Вазоактивные и нейроактивные (анаприлин, обзидан, индерал, бензогексоний, апрессин, карбамазепин)	Азотсодержащие газы, образующиеся в силосных башнях, ямах для навозной жижи, при взрывах на рудниках, тоннелях и др.
Сульфаниламиды	
Амиодарон	
Противодиабетические препараты (хлорпропамид)	
Кислород (при длительной оксигенотерапии)	

### Патогенез

Основными патогенетическими факторами ТФА являются:

- поражение микроциркуляторного русла легких (некроз эндотелия капилляров, микротромбозы, разрывы и запустевание капилляров);
- интерстициальный отек, гиперпродукция соединительнотканых волокон, утолщение межальвеолярных перегородок;
- некроз альвеолоцитов I типа и метаплазия альвеолоцитов II типа, нарушение продукции сурфактанта, спадение альвеол;

- развитие иммунологической реакции III типа (образование комплексов антиген-антитело).

Таким образом, в развитии ТФА наибольшее значение играет непосредственное токсическое влияние лекарственных веществ и вредных производственных факторов на легочную ткань, а также развитие иммунологической реакции III типа. В конечном итоге развивается интерстициальный и внутриальвеолярный фиброз легких.

**Патоморфология.** Морфологическая картина не имеет патогномоничных признаков и сходна с дистресс-синдромом, лучевыми поражениями, а на стадии фиброза идентична идиопатическому фиброзирующему альвеолиту.

### **Клиническая картина**

При острой форме симптомы возникают в течение первого месяца воздействия токсического фактора, а при хронической — от 2 месяцев до 5 лет. Жалобы на одышку, усиливающуюся при контакте с этиологическим фактором либо при развитии и прогрессировании фиброза. Для острой формы характерны лихорадка, слабость, непродуктивный кашель, боль в груди, артралгия, похудание. При хронической форме симптомы нарастают медленно — одышка, непродуктивный кашель, похудание, нарастающая слабость, боль в груди. При переходе в стадию фиброза нет отличий от идиопатического фиброзирующего альвеолита. При физикальном обследовании выявляют ослабленное дыхание и крепитацию (потрескивание) над нижними отделами обоих лёгких. Лабораторные данные характеризуются высокими СОЭ и лейкоцитозом, возможна гиперэозинофилия периферической крови. Для хронической формы ТФА характерно повышение титра противоядерных антител. Функциональные исследования позволяют выявить нарушения функции внешнего дыхания (по смешанному и обструктивному типам на ранних стадиях, по рестриктивному типу — на поздних), снижение диффузионной способности лёгких, уменьшение растяжимости лёгочной ткани. При бронхоскопии не выявляют каких-либо патогномоничных изменений бронхиального дерева. Биопсию используют как метод исключения других интерстициальных и диссеминированных заболеваний лёгких.

### **Рентгенологическая диагностика**

По результатам лучевых исследований в начальной стадии обнаруживают мелкоочаговые тени или симптом «матового стекла» (особенно на КТ), на поздних стадиях — двусторонние фиброзные изменения с мелко- и крупноочаговой деформацией, вплоть до «сотового лёгкого» (рис.4, 5, 6, 7).

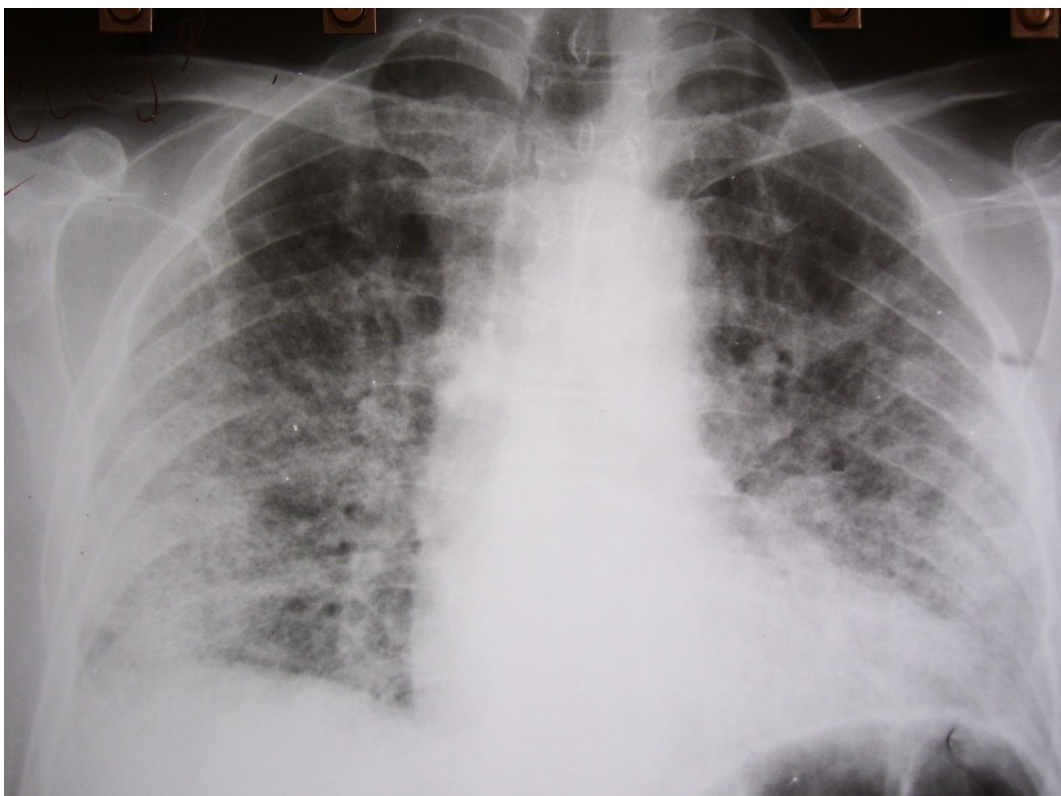


Рис.4. Рентгенограмма б-го К. при поступлении. Картина диссеминированного процесса.



Рис.5 Рентгенограмма того же больного через 2 месяца.

Легочные поля с усиленным легочным рисунком по смешанному типу с деформацией корней по тяжистому типу без инфильтративных изменений, с очагово-подобными тенями в верхних легочных полях. Тяжи корней мало-

структурны. Сердце и аорта в пределах нормы. По сравнению с IX-X месяцами 2008 г положительная рентгенологическая динамика.

Заключение: Положительная рентгенологическая динамика в течение диссеминированного процесса.

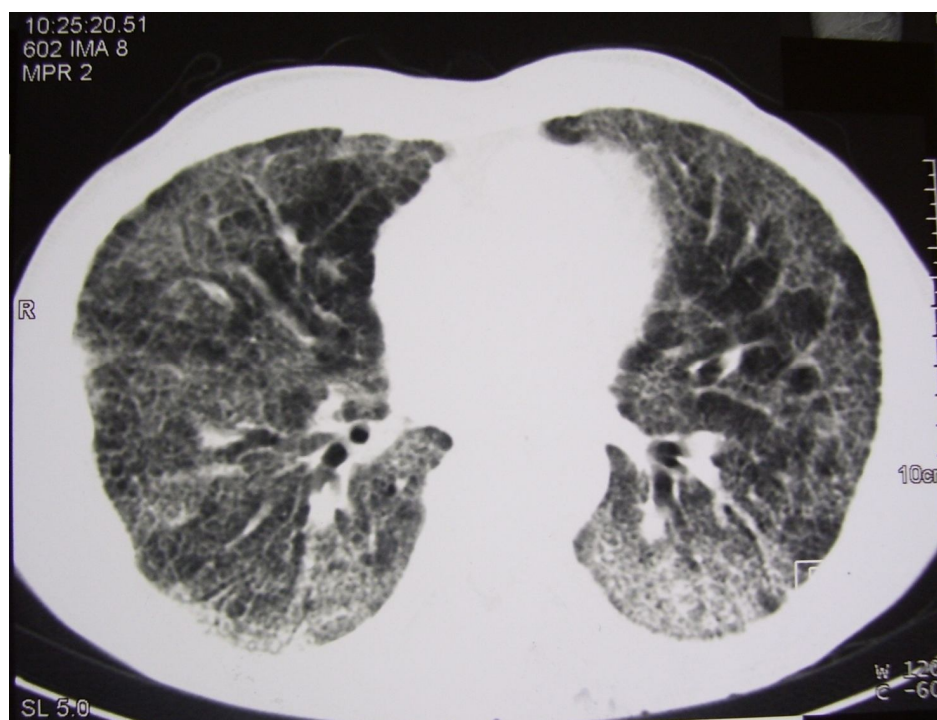


Рис.6 КТВР того же больного при поступлении. Симптом “ матового стекла “, формирующееся сотевое легкое.

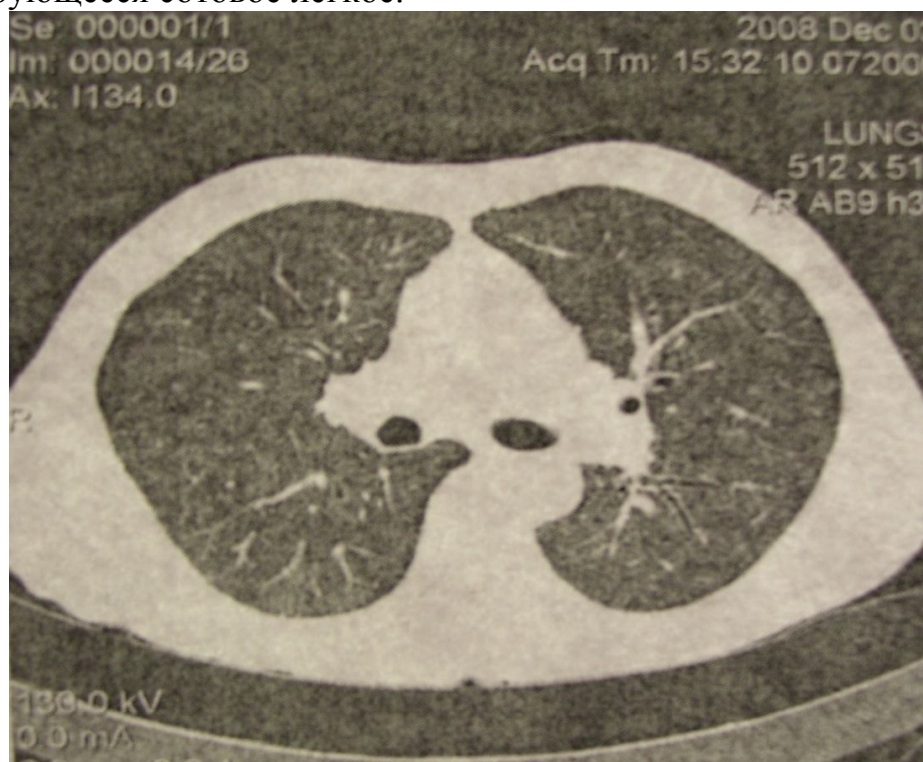


Рис.7. КТВР того же больного через 2 месяца. Резкая положительная динамика в эволюции диссеминированного процесса.

Данное собственное наблюдение характеризует положительную рентгенологическую динамику у больного токсическим лекарственным альвеолитом (кордароновое легкое), при отмене кордарона и назначении средних доз кортикостероидов.

### **Диагностическая тактика и дифференциальная диагностика**

Определяются лучевым синдромом диссеминированного процесса в лёгких. Необходимо исключить диссеминированный туберкулёз (бактериологическое исследование на кислотоустойчивые микроорганизмы, проба Манту), опухолевые диссеминации (цитологическое исследование материала, полученного при бронхоскопии или гистологическое исследование биоптатов), экзогенно-аллергический альвеолит и другие интерстициальные процессы легких.

Важно выявление сопутствующих заболеваний, по поводу которых были назначены токсичные препараты, — опухолевые процессы, артериальная гипертензия, инфекции мочевыводящих путей и др.

#### **Лечение**

Выявление и устранение токсического фактора. При остром и подостром течении — преднизолон в дозе 1 мг/кг или его аналоги в эквивалентной дозе. Эффективность ниже, чем при экзогенном аллергическом альвеолите. При бронхообструктивном синдроме в острой фазе — бронхолитические препараты через небулайзер, затем поддерживающее лечение препаратами короткого и длительного действия. При лёгком течении — ацетилцистеин по 1,8 г/сутки per os длительно. Хирургическое лечение — пересадка лёгких (в терминальной фазе).

При появлении осложнений в виде присоединения респираторных инфекций назначаются антибиотики (макролиды, респираторные фторхинолоны), при формировании лёгочной и сердечной недостаточности и её декомпенсация (лечение дыхательной и сердечной недостаточности). Длительное диспансерное наблюдение необходимо больным с хронической формой и развитием хронической дыхательной недостаточности.

#### **Профилактика**

Соблюдение гигиены труда на вредных производствах. Осторожность в назначении препаратов, обладающих возможным пневмотоксическим эффектом; тщательное наблюдение за больными, принимающими такие лекарственные средства. Течение и прогноз зависят от длительности контакта с пневмотоксичным веществом и скоростью развития фиброза.

## **ГРАНУЛЕМАТОЗЫ**

К группе гранулематозов относятся диссеминированные заболевания органов дыхания, при которых в легких формируются гранулемы различной морфологической структуры. Этиология гранулематозных болезней разнооб-

разна, но патогенез, по сути дела, един – это иммунопатологические процессы, протекающие по Т-клеточному типу (гиперчувствительность замедленного типа). Эволюция гранулем однозначна – формирование на месте гранулем соединительной ткани, нарушением структуры и функции органов дыхания.

В данном пособии мы остановимся на нескольких представителях гранулематозных диссеминированных заболеваний.

## **САРКОИДОЗ**

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, которое первично поражает ВГЛУ и органы дыхания, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицированных гранулём, нарушением нормальной архитектуры и функции различных органов.

Саркоидоз – мультисистемная патология неизвестной этиологии. Обычно он поражает людей молодого и среднего возраста и проявляется часто двусторонней лимфоаденопатией корней лёгких, лёгочной инфильтрацией, поражением глаз и кожи. Также могут вовлекаться в процесс печень, селезёнка, лимфатические узлы, слюнные железы, сердце, нервная система, мышцы, кости и другие органы. Диагноз ставится, когда клинико-рентгенологические данные подтверждаются гистологической картиной неказеифицированной эпителиоидно-клеточной гранулёмы. Гранулёмы известной этиологии и локальные саркоидные реакции не являются саркоидозом. Часто наблюдаемыми иммунологическими признаками является угнетение кожной гиперчувствительности замедленного типа и усиление иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами, в месте проявления болезни. Может также быть усиление активности В-клеток и увеличение циркулирующих иммунных комплексов.

### **Этиология и патогенез**

Этиология саркоидоза неизвестна. Существует много теорий возникновения данного заболевания.

#### **Роль генетических факторов**

Тот факт, что расовый признак является важным фактором риска развития саркоидоза очевидно указывает на генетическую предрасположенность к развитию саркоидоза. Однако наиболее важным аргументом генетического механизма приобретения этой предрасположенности являются семейные случаи заболевания. Лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). При исследовании роли наследственной восприимчивости к саркоидозу выявлено, что роль инфекционного триггера в возникновении саркоидоза не может быть реализована, если нет генетического кофактора. Предполагается также, что HLA фенотип может быть связан с благополучно текущим саркоидозом. Учёные сделали вывод, что генетическая предрасположенность более важна, чем факторы окружающей среды. Полиморфизм генов фактора некроза опухоли – TNF–альфа. TNF–альфа – мощный провоспалительный цитокин. Предшествующие исследования показали, что на продукцию TNF–альфа влияет биаллельный полиморфизм генов

TNF–альфа (-308, TNFA) и TNF–бета (intron 1, TNFB). При саркоидозе клетки жидкости БАЛ высвобождают большое количество TNF–альфа, как спонтанно, так и после стимуляции *in vitro*. Накопление базы данных по генам, влияющим на вероятность возникновения и течение саркоидоза продолжается, но всё более очевидным становится то, что саркоидоз возникает у лиц с наследственной предрасположенностью к гранулёматозным реакциям.

### **Роль факторов окружающей среды**

Поскольку причина саркоидоза остаётся неизвестной, список возможных причинных агентов продолжает расширяться с того момента, когда было высказано предположение о значении пыльцы сосны.

Уже в 1969 году Mitchell и Roes предположили заразный агент в этиологии саркоидоза. С тех пор встречаются сообщений, подтверждающие это мнение, включая данные о развитии саркоидоза у реципиентов, которым была произведена трансплантация от больного саркоидозом. Некоторые инфекционные агенты включены в список потенциальных причин саркоидоза, такие как вирусы, *Borrelia burgdorferi* и *Propionibacterium acnes*. В то же время неинфекционные факторы окружающей среды могут вызывать гранулёматозную реакцию с множеством признаков, сходных с саркоидозом, как, например, бериллий, алюминий и цирконий. Поэтому точность диагностики саркоидоза зависит от тщательного опроса относительно потенциального контакта больного с органическими и неорганическими антигенами. В конце концов сам организм человека может быть потенциальным источником антигенов, индуцирующих появление гранулём. Однако возможность того, что саркоидоз является аутоиммунным заболеванием сейчас считается менее вероятным. Поскольку гранулёматозное воспаление является гистологическим признаком саркоидоза, исследователи продолжают совершенствоваться и применять современные диагностические средства поиска инфекционных факторов, таких как микобактерии, возможность которых приводит к образованию гранулём хорошо известна. Хотя сейчас техника этих исследований намного усложнилась, исследования в этом направлении проводятся десятилетиями. Используя различные методы, различные группы больных исследователи обнаруживали антитела к микобактериям в сыворотке крови пациентов в 50-80% случаев, тогда как немногие в контрольной группе имели положительный результат. При отсутствии специфичной совокупности признаков (паттерна) трудно интерпретировать эту информацию, поскольку у больных саркоидозом может происходить генерализованный поликлональный синтез иммуноглобулинов, что объясняет повышение относительно нормы титров антигенов ко многим типичным антигенам. Известны 3 типа причин образования эпителиоидноклеточных гранулём: инфекции (бактерии и грибы), факторы растительного и животного происхождения (пыльца, споры, белки) и металлы.

### **Примеры факторов, которые могут иметь значение в этиологии саркоидоза (Wasog, 1999)**

Типы потенциальных этиологических факторов		
Инфекционные	Неорганические	Органические
Вирусы (herpes, Epstein-Barr, retrovirus, coxsackie B virus, cytomegalovirus) Borrelia burgdorferi Propionibactenum acnes Mycobacterium tuberculosis и другие микобактерии Mycoplasma	Алюминий Цирконий Тальк	Пыльца сосны Глина

\* Бериллий вызывает бериллиоз, а не саркоидоз

### Патогенез

Саркоидоз относится к группе гранулематозных заболеваний – иммунопатологических процессов, протекающих по Т-клеточному типу (гиперчувствительность замедленного типа). Ранняя саркоидная реакция характеризуется скоплением активированных Т-клеток и макрофагов в месте развивающегося воспаления, чаще всего - в лёгких. Изучение саркоидных Т-лимфоцитов в поражённых участках показали, что у большинства больных клетки относятся к Т-хелперам. Эти клетки спонтанно выделяют интерферон-гамма (IFN-g ) и интерлейкин 2 (IL-2), а также другие цитокины. В дальнейшем саркоидные альвеолярные макрофаги (AMs) ведут себя как универсальные секреторные клетки, выделяющие большое количество различных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF-a ), IL-12, IL-15.

Скопление иммунокомпетентных клеток отражает самую раннюю ступень в серии событий, которые ведут к образованию гранулёмы. Этот процесс активируют Т-лимфоциты, как центральные клетки в развитии данного феномена. С патогенетической точки зрения следует рассматривать два механизма увеличения количества клеток в ткани, вовлечённой в воспалительный саркоидный процесс: перераспределение клеток из периферической крови в лёгкие и пролиферация in situ. Реализация первого механизма опосредована цитокинами хемоаттрактантами. Второй механизм, ответственный за накопление CD4+ Т-хелперов в месте образования гранулёмы является IL-2-опосредованной пролиферацией in situ.

Таким образом, под воздействием неизвестных факторов развивается иммунная перестройка. Т- лимфоциты устремляются в поражённый орган, где они активированы. Т- клетки и альвеолярные макрофаги выделяют большое количество медиаторов, таких как интерлейкин –1, интерлейкин –2, фактор роста фибробластов, фактор роста В- клеток, Лимфокины активированных Т- хелперов стимулируют моноциты к образованию гранулемы. Интерлейкин –1 обладает провоспалительным действием и поддерживает иммунопатологические реакции при саркоидозе. В то же время количество и иммунная функция Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови, снижена, вследствие участия их в гранулематозном воспалении. Клинически это проявляется кожной анергией. Лимфопения и анергия приводят к замещению лимфоид-

ной ткани саркоидными гранулемами. Напротив, гуморальный иммунитет у больных саркоидозом повышен, что проявляется высоким уровнем антителообразования в ответ на попадание внешних антигенов.

Саркоидоз легких – первично интерстициальное заболевание, при котором поражаются альвеолы, мелкие бронхи и мелкие кровеносные сосуды. Локальная клеточная реакция начинается на уровне альвеоло-капиллярной мембраны. В 90 – 100% случаев сначала повреждаются эпителий и эндотелий – альвеолит и позже развивается гранулема. Характерным патологическим признаком саркоидоза является дискретная, компактная, неказеифицированная эпителиоидноклеточная гранулема. Эпителиоидноклеточная гранулема состоит из высокодифференцированных мононуклеарных (одноядерных) фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения, такие как астероидные тельца и тельца Шаумана. Центральная часть гранулемы состоит преимущественно из CD4+ лимфоцитов, тогда как CD8+ лимфоциты представлены в периферической зоне. Саркоидная гранулема может претерпевать фибротические изменения, которые обычно начинаются с периферии и продвигаются к центру, завершаясь полным фиброзом и/или гиалинизацией. Лимфатические узлы (особенно внутригрудные), лёгкие, печень, селезёнка являются типичными местами локализации саркоидных гранулём, которые имеют сходную природу в любом из этих органов. В лёгких примерно 75% гранулём тесно прилежат или находятся внутри соединительной ткани вокруг бронхиол, либо субплеврально или в перилобулярных пространствах (лимфангитическое распределение). Вовлечение сосудов наблюдается более, чем у половины больных при открытой биопсии лёгких или аутопсии.

Саркоидные гранулемы либо рассасываются, либо претерпевают фиброзные изменения. Спонтанное рассасывание гранулём при других гранулематозных заболеваниях не описано, это встречается только при саркоидозе. Конечная стадия саркоидоза сопровождается фиброзом паренхимы и 'сотовыми лёгкими'. Факторы, влияющие на развитие фиброза, пока не вполне понятны.

### **Классификация саркоидоза**

С 1958 года применяется классификация Вурма, который на основании рентгенологических признаков предложил 3 стадии саркоидоза с делением их на подстадии:

- 1 стадия – лимфоденопатия средостения
- 2 стадия – развитие различных изменений в легких:
  - 2a – усиление легочного рисунка и его сетчатая деформация
  - 2b - диффузные мелкоочаговые изменения в легких
  - 2c – диффузные среднеочаговые изменения в легких
  - 2d – диффузные крупноочаговые изменения в легких
- 3 стадия - распространенный интерстициальный фиброз легких

К этой классификации близка классификация А.Е. Рабухина (1975)

С 1999 года применяется классификация Всемирной организации саркоидоза и других гранулематозных нарушений.

**Стадии согласно данным рентгенографии органов грудной клетки**

Стадия	Данные
0	Нормальная рентгенограмма
I	Двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких
II	Двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких плюс лёгочная инфильтрация
III	Только лёгочная инфильтрация
IV	Лёгочный фиброз

В России используется также классификация А.Г.Хоменко (1982)

А. Клинико-рентгенологические формы:

- Саркоидоз ВГЛУ
- Саркоидоз ВГЛУ и легких
- Саркоидоз легких
- Саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичными внелегочными поражениями
- Генерализованный саркоидоз с поражением органов дыхания

Б. Характеристика течения заболевания:

Фазы развития заболевания: активная, регрессии, стабилизации

Характер течения заболевания: abortивное, прогрессирующее, замедленное, хроническое

Осложнения: стеноз бронха, ателектаз, ДН, легочное сердце, СН.

В. Остаточные изменения: пневмосклероз, эмфизема, адгезивный плеврит.

Однако классификации всегда совершенствуются, отражая степень изученности заболевания. Вариант рабочей классификации саркоидоза был предложен в США Vaughan R.P et al. (2001):

**Рабочая классификация саркоидоза ( Vaughan R.P. et al , 2001)**

Тип течения	Тяжесть течения	Клинические проявления
Острый	Легкое	Узловатая эритема, передний увеит, макуло-папиллярные изменения кожи
	Средней тяжести	Одышка при ЖЕЛ > 60 от должной. Гиперкальциемия. Паралич Белла.
		Гиперкальциемия в сочетании с

	Тяжелое	почечной недостаточностью. Рестриктивные нарушения при ЖЕЛ<60 от должной. Гиперспленизм.
Хронический	Легкое	Поражение кожи (не лица )
	Средней тяжести	Кистозные изменения костей рук. Lupus pernio
	Тяжелое	Cor pulmonale. Кардиомиопатия. Неврологические проявления ( без паралича Белла )
Рефрактерный	От среднего до тяжелого	Рефрактерная миокардиопатия Дыхательная недостаточность Неврологические нарушения, рефрактерные к лечению кортикостероидами

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз представлен следующим образом:

МКБ-10:

<p>D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм</p> <p>D86 Саркоидоз</p> <p>D86.0 Саркоидоз лёгких</p> <p>D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.</p> <p>D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов</p> <p>D86.3 Саркоидоз кожи</p> <p>D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций</p> <p>Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*)</p> <p>Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*)</p> <p>Саркоидная (ый):</p> <p>артропатия +(M14.8*)</p> <p>миокардит +(I41.8*)</p> <p>миозит +(M63.3*)</p> <p>D86.9 Саркоидоз неуточнённый.</p>
---

### **Клинические проявления и поражения органов**

Саркоидоз является мультиорганной патологией. Ввиду разнообразия его проявлений, больные саркоидозом могут быть выявлены различными специалистами. Клиническая картина заболевания зависит от этнической принадлежности, длительности процесса, месте и распространённости поражения, активности гранулематозного процесса. На сегодня уже вполне оче-

видно, что диагноз «саркоидоз» может быть установлен только тогда, когда клинико-рентгенологические (рис.9) и лабораторные признаки подтверждены гистологически наличием неказеифицирующих гранулём. Саркоидоз называют великим имитатором («great mimicker»), поскольку его проявления варьируют от лихорадки неясного генеза до персистирующей лимфаденопатии, от не зудящих поражений кожи (erythema nodosum) и до фатального церебрального и кардиоваскулярного саркоидоз.

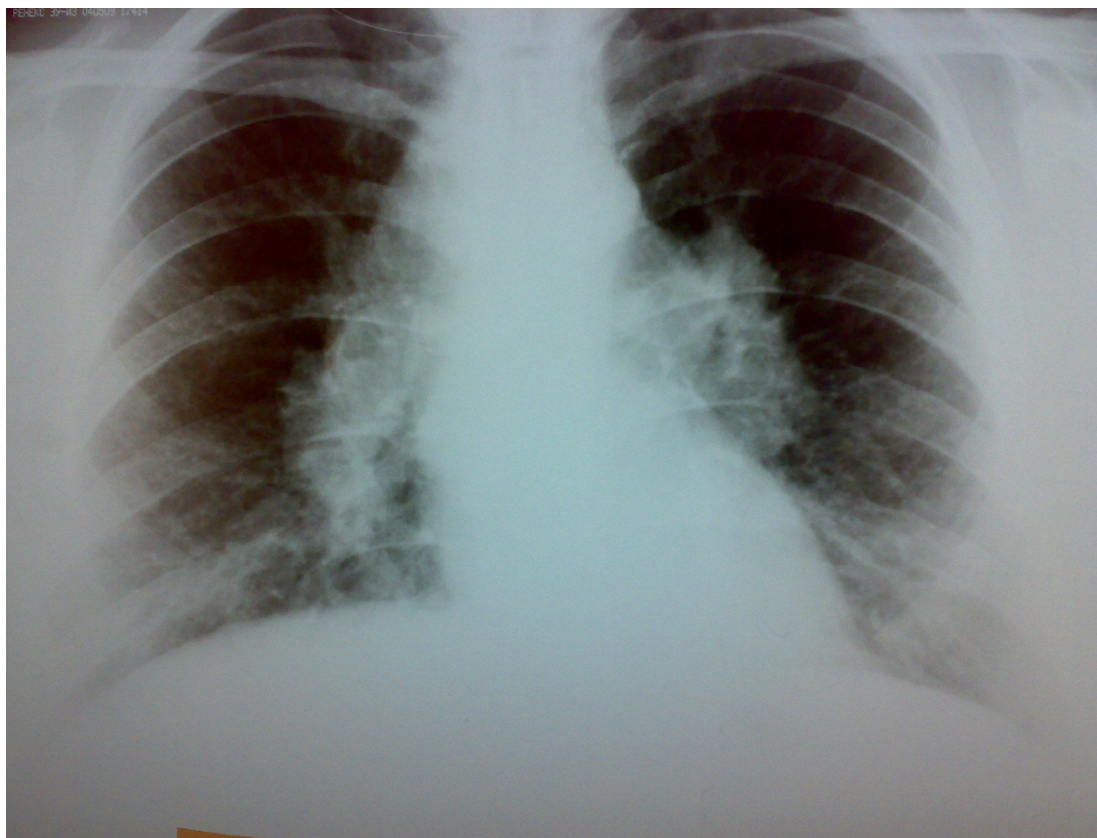


Рис.9. Рентгенограмма грудной клетки – 2-х сторонняя лимфаденопатия при саркоидозе.

### Клинические проявления саркоидоза и их ориентировочная частота

Клинические проявления	Частота
Легочные и медиастинальные: кашель, одышка, боли в грудной клетке, лихорадка, потеря в весе	90%
Кожа: узловая эритема, ознобленная волчанка, реже – васкулиты и полиморфная эритема	10 – 35 %
Глаза: доброкачественная инфильтрация конъюнктивы и слезных желез, увеит	30%
Костно-мышечные: кистозные изменения костей, боли в суставах	50 – 80%

Неврологические: тяжелые поражения головного и спинного мозга, ЧМН	Редко
Сердечные: потенциально угрожающие жизни - аритмии и блокады	5%

Синдром Лёфгрена (Lefgren)— лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких, полиартралгия и узловатая эритема. Обычно является хорошим прогностическим признаком течения саркоидоза. Относится к так называемому острому саркоидозу.

Синдром Хеерфордта-Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenstrom) - диагностируют в случаях, когда у больного есть лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия, увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла). Околоушная железа редко бывает поражена саркоидозом (6% всех случаев). Также относится к острому саркоидозу.

**Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом.**

Анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы)

Физикальное обследование

Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

Компьютерная томография

Исследование функции дыхания: спирометрия и DLco

Клинический анализ крови: белая кровь, красная кровь, тромбоциты

Содержание в сыворотке крови: кальция, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), креатинин, азот мочевины крови

Общий анализ мочи

ЭКГ

Обследование офтальмолога

Туберкулиновые кожные пробы

Некоторым больным показано проведение

**МАРКЁРЫ АКТИВНОСТИ САРКОИДОЗА**

Клинические:

Лихорадка

Увеит

Erythema nodosum

Lupus pernio

Изменения рубцов

Полиартралгия

Спленомегалия

Лимфаденопатия

Увеличение слюнных и слёзных желёз

Признаки патологии миокарда

Паралич лицевого нерва или другие неврологические симптомы и признаки

Прогрессирование респираторных симптомов (одышка, кашель)  
Биохимические или инструментальные:  
АПФ сыворотки крови  
Гиперкальциемия  
Ухудшение функции лёгких  
Жидкость БАЛ: лимфоцитарный альвеолит и высокое отношение  
CD4/CD8  
Патология на ЭКГ, ЭхоКГ и при сканировании с таллием  
Отклонения в функциональных исследованиях печени  
Изображение  
Прогрессивные изменения на рентгенограммах или РКТ  
Ослабление 'матового стекла' при РКТ высокого разрешения  
Положительные данные захвата  $^{67}\text{Ga}$   
Ангиография глаз с флюоресцеином  
ЯМР или РКТ головного мозга  
Обнаружение костных кист

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз саркоидоза до момента гистологической верификации основан на исключении других заболеваний, перечень которых определяется преимущественной локализацией процесса. При внутригрудной лимфаденопатии исключают туберкулёз, лимфомы и другие опухоли лёгких и средостения. При синдроме лёгочной диссеминации исключают туберкулёз, опухолевые диссеминации, профессиональные заболевания, альвеолиты, поражения лёгких при заболеваниях системы соединительной ткани. При суставном синдроме исключают ревматоидный артрит и другие болезни системы соединительной ткани, а также более редкие симптомокомплексы, сходные с саркоидозом (синдром Блау - семейное мультисистемное гранулематозное воспаление, синдром Пертеса–Юнглинга - хронический доброкачественный гранулёматоз). Сходство с системным саркоидозом имеет болезнь Эрдхайма–Честера – редкий мультисистемный гистиоцитарный синдром неизвестной этиологии, поражающий обычно взрослых.

Гистиоцитарная инфильтрация вызывает боль в костях, ксантелазму и ксантому, экзофтальм, несахарный диабет, При развитии изолированного паралича лицевого нерва или паралича Белла саркоидоз необходимо отличать от синдрома Мелькерссона–Розенталя – редкой патологии, характеризующейся триадой из припухания лица и губ, рецидивирующего паралича лицевого нерва и складчатого языка. При поражении глаз дифференциальную диагностику проводят прежде всего с туберкулёзными иридоциклитом и увеитом. В дифференциальную диагностику саркоидоза входит также спленомегалия различного генеза. При поражении ЦНС дифференциальный диагноз проводят с опухолевыми поражениями и туберкуломами головного мозга, которые имеют сходство с «саркоидомами» - скоплениями гранулём, образующих фокусы на КТВР – сканах. Саркоидоз включён в перечень дифференциально-диагностических заболеваний при синдроме внезапной смерти

(саркоидоз сердца), при метроррагиях (саркоидоз матки), при семиномах (саркоидоз яичка и придатков), при галакторее неясного генеза (саркоидоз гипофиза).

### **Лечение саркоидоза**

Так как этиология заболевания до настоящего времени неизвестна, этиологического лечения не существует. Лечение проводится патогенетическое и симптоматическое. До настоящего времени нет согласия в вопросе о сроках начала, длительности и медикаментозной терапии саркоидоза. Наиболее часто авторы сходятся в следующей позиции: лечить саркоидоз необходимо при поражении жизненно важных органов (сердце, нервная система, глаза) и при выраженном прогрессировании процесса (нарастание изменений при лучевом обследовании, снижение диффузионной способности лёгких, вовлечение в процесс новых органов и систем). При бессимптомном течении, при компенсированном состоянии пациента без прогрессирования можно оставить больного без лечения при систематическом наблюдении.

Подавление иммунного гранулематозного воспаления.

Глюкокортикоиды.

Применение препаратов, подавляющих клеточные иммунные реакции при саркоидозе, своей целью ставит подавление неконтролируемого гранулематозного воспаления. Исходя из этой, наиболее распространенной точки зрения основу лечения саркоидоза составляют системные глюкокортикостероиды (ГКС), которые используются в лечении саркоидоза около 50 лет.

Классик отечественного учения о саркоидозе академик А.Г.Хоменко рекомендовал назначать 20–40 мг преднизолонa 2–3 месяца, затем постепенное снижение дозы в течение 3–4 месяцев по 1/4 таблетки в течение 4 дней (на 5 мг каждые 2 недели), затем —поддерживающие дозы 5–10 мг от нескольких месяцев до 1–1,5 лет. В последних рекомендациях для врачей НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова рекомендовано применять преднизолон *per os* ежедневно или через день с начальной дозы 0,5 мг/кг/сутки со снижением по 5 мг в 6-8 недель в течение 36-40 недель. В схемы лечения включают также делагил и альфа-токоферол.

В настоящее время схема назначения преднизолонa следующая: начальная доза – 0,5 мг/кг в сутки в течение минимум 3 месяцев. Затем проводится КТ или МСКТ контроль, при положительной динамике (уменьшение размеров лимфоузлов, исчезновение поражений паренхимы) можно снижать дозу по 5 мг каждые 2 недели. Всего курс лечения 6 -8 -12 месяцев.

Точка зрения о времени применения, показаниях к их применению за последнее время существенно изменилась. Если ранее при выявлении саркоидоза почти сразу применяли преднизолон, то в настоящее время всё больше данных за то, что применение системных кортикостероидов показано только при прогрессирующем, тяжёлом саркоидозе, сопровождающемся выраженными симптомами лёгочной и внелёгочной локализации. Г.Хоменко писал, что больных саркоидозом с впервые выявленными ограниченными

изменениями ВГЛУ и легких и нормальной ФВД можно не лечить и наблюдать в течение 1 года.

Ингаляционные ГКС применять при лечении саркоидоза нецелесообразно, так как они оказывают, в основном, местное действие. При лечении саркоидоза необходимо добиться общего эффекта и по критериям доказательной медицины рекомендовать ингаляционную терапию ГКС в качестве базисного лечения этого заболевания преждевременно.

Иммунодепрессанты и цитостатики.

Метотрексат — цитотоксический агент, антагонист фолиевой кислоты с противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами — назначается в малых дозах (10-15-20 мг 1 раз в 7 – 10 дней в течение 3 - 6 месяцев) и является хорошо переносимым лекарственным средством, способным снижать дозы стероидов у больных с хронически текущим саркоидозом. Как монотерапия особенно показан у больных с артериальной гипертензией, ожирением и/или сахарным диабетом, остеопорозом, которым гормоны коры надпочечников не показаны.

Применение других цитостатиков ( азатиоприм, циклофосфамид, циклоспорин, хлорамбуцин ) находится в стадии изучения.

Противомалярийные препараты.

Хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил) академик А.Г.Хоменко относил к малым иммунодепрессантам и рекомендовал назначать больным саркоидозом по 0,25 г 2 раза в день в течение 2—3 мес. самостоятельно или в сочетании с преднизолоном, особенно при снижении дозы преднизолона.

Средства, влияющие на фактор некроза опухолей (TNF-альфа).

В концепцию необходимости подавления гранулематозного воспаления укладывается применение препаратов, подавляющих выработку и выброс TNF-альфа — ключевого цитокина, участвующего в формировании гранулемы при саркоидозе.

К данной группе относятся:

Инфликсимаб - высоко специфический антагонист TNF-а, набор моноклональных антител против TNF-а, назначается по 5 мг/кг через 2-3 недели № 4

Пентоксифиллин (подавляет уровень ФНО- (TNF) 200 мг x 3 раза в сутки в течение 3 месяцев- 6 месяцев

Талидомид – подавляет ФНО - 1-1,5 мг/кг или 50 - 100 мг в день особенно при хроническом течении.

### **Экстракорпоральные методы лечения**

Имеют своей целью влияние на гранулематозное воспаление.

Плазмаферез рекомендован для больных с гормональной зависимостью, плохой переносимостью ГКС, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-п кишки и др.) по 2-5 процедур с интервалом в 5-8 дней. За сеанс удаляют 110-700 мл плазмы, в качестве замены вводят изотонический раствор хлористого натрия. Эффект обычно стойкий, обусловлен воздействием на иммунологические механизмы грану-

лематозного воспаления. Хорошие результаты получены при проведении курса из 3 - 4 плазмаферезов объемом 700 - 800 мл с интервалом в 5 - 7 дней.

Эффект лечения при хорошей его переносимости значительно увеличивается при сочетании плазмафереза с малыми дозами (10 - 15 мг/сутки) кортикостероидов .

Кроме плазмафереза, при лечении больных саркоидозом используются лимфоцитаферез и экстракорпоральная модификация лимфоцитов, суть которой заключается в дробном выделении из 1,5—2 л крови центрифугата, содержащего 0,8—2,5 млрд лимфоцитов, и дальнейшей их инкубации с 30—60 мг преднизолона (из расчета 30 мг преднизолона на 1—1,5 млрд лимфоцитов) в термостате в течение 2 ч при температуре 37°C. Цель метода — создание в малом объеме (300—450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение рецепторов лимфоцитов кортикостероидами. Кроме этого, данная методика позволяет в процессе проведения операции удалять из кровяного русла до 1 л плазмы. Возмещение жидкости осуществляется физиологическим раствором или реополиглюкином. Курс лечения состоит из 3 процедур с интервалом 7 дней.

Борьба с оксидативным стрессом.

При саркоидозе установлено резкое увеличение интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности организма. Уровни продуктов ПОЛ повышены в 2-3 раза. Причем, нарушения ПОЛ и антиоксидантной защиты сохраняются длительно и в процессе традиционного лечения ГКС не только не нормализуются, а даже ухудшаются. Для нормализации ПОЛ сотрудники ЦНИИТа РАМН рекомендовали тиосульфат натрия, являющийся внутриклеточным антиоксидантом, по 1 г 3 раза в день или по 10 мг 30% раствора внутривенно 20—30 дней . В рекомендации для врачей Российской Федерации в схемы лечения больных саркоидозом включён альфа-токоферол (витамин Е) в суточной дозе 0,3—0,5 мг/кг самостоятельно и в сочетании с системными ГКС, делагилем и индометацином .

Наблюдение за больными

Наблюдение за больными саркоидозом должно быть наиболее интенсивным в течение первых двух лет после выявления для того, чтобы определить прогноз и необходимость назначения (или не назначения) лечения. Для стадии I достаточно наблюдать каждые 6 месяцев. Для стадий II, III, IV это следует делать чаще (каждые 3 месяца). Лечебное вмешательство показано больным с тяжёлой, активной или прогрессирующей болезнью. Всех больных (вне зависимости от рентгенологической стадии) следует наблюдать минимум в течение 3 лет после прекращения лечения

## ГИСТИОЦИТОЗ X

Гистиоцитоз X (гистиоцитарный гранулематоз легких) - заболевание ретикуло-гистиоцитарной системы неизвестной этиологии, характеризующееся пролиферацией гистиоцитов (клеток Лангерганса, клеток X) и образованием в легких и других органах и тканей гистиоцитарных гранулем. Разли-

чают три формы гистиоцитозов Х - эозинофильную гранулему, болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена и болезнь Леттерера-Сиве.

В начале 20 века различные варианты этого заболевания были охарактеризованы как самостоятельные нозологические. В 1953 г. L. Lichtenstein объединил ранее описанные варианты под общим названием «Гистиоцитоз Х». В 1973 г. С. Nezelof с соавт. идентифицировал гистиоциты из очагов поражения как клетки, несущие структурно-функциональные маркеры эпидермальных клеток Лангерганса. В 1987 г. историческое название “Гистиоцитоз Х” было предложено заменить термином “Гистиоцитоз из клеток Лангерганса”, так как последний отражает гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологическую и патофизиологическую основу данного заболевания.

### **Эпидемиология**

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса - редкое заболевание, в детском возрасте встречается с частотой 3-4 случая на 1 миллион детского населения в год, у взрослых – еще реже, с частотой не превышающей 1: 560 000 взрослых.

### **Классификация**

Выделяют моносистемную (поражение одного органа или системы органов) и полисистемную (поражение двух и более органов или систем органов) формы заболевания. Моносистемное заболевание может протекать с одним очагом поражения (одноочаговые) или двумя и более очагами (многоочаговые), с нарушением и без нарушения функции жизненно важных органов.

Клинические формы гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Моносистемный гистиоцитоз

Одноочаговое поражение костей скелета

Многоочаговое поражение костей скелета

Изолированное поражение кожи

Поражение одной или нескольких групп лимфатических узлов

Полисистемный ГКЛ

С дисфункцией жизненно важных органов

Без дисфункции жизненно важных органов

Существует еще одна классификация:

Классификация гистиоцитоза Х (L. Lichtenstein) в модификации.

Доброкачественный солитарный или множественный гистиоцитарный гранулематоз (гистиоцитоз Х)

Диссеминированный хронический гистиоцитарный гранулематоз (гистиоцитоз Х)

Диссеминированный острый или подострый гистиоцитарный гранулематоз (гистиоцитоз Х).

Для гистиоцитоза характерно волнообразное течение с рецидивирующими эпизодами активности, которые продолжаются в течение нескольких

месяцев и регистрируются по распространению кожных поражений, появлению опухолеподобных очагов, развитию функциональных нарушений со стороны внутренних органов. В соответствии с этим, выделяют активную и неактивную стадию заболевания. Активный гистиоцитоз разделяют на регрессирующий, стабильный и прогрессирующий. Выделение указанных клинических форм по степени распространенности и активности гистиоцитоза имеет достоверную связь с прогнозом и ответом на лечение при детской форме заболевания (но не при взрослой!)

### **Этиология и патогенез**

Этиология и патогенез гистиоцитоза неизвестны. Обсуждаются иммунопатологическая и опухолевая природа заболевания. В пользу иммунопатологической природы гистиоцитоза Х свидетельствует высокая частота спонтанных ремиссий, низкая летальность (у детей – 15%, у взрослых – 3%), отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения. В пользу опухолевой природы - клональный характер пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения. В патогенезе разнообразных клинических и морфологических проявлений гистиоцитоза ведущая роль отводится цитокинам, которые продуцируются Т-лимфоцитами и клетками Лангерганса в очагах поражения и опосредуют локальное накопление клеток воспалительного инфильтрата (эозинофилы, макрофаги, гигантские многоядерные клетки), разрушение и восстановление окружающих нормальных тканей.

### **Патоморфология**

Клетки Лангерганса дифференцируются из клеточной линии моноциты–макрофаги. Клетки Лангерганса отличает бледно–серая цитоплазма, больших размеров ядро и ядрышек и включение в цитоплазму гранул Бирбека (Birbeck granules), получивших название телец Х, отсюда одно из названий болезни – гистиоцитоз Х. В норме клетки Лангерганса можно обнаружить в коже, ретикулоэндотелиальной системе, в легких, в плевре. У курящих людей количество клеток Лангерганса значительно возрастает, что связывают с повышенной продукцией бомбезина. Нейропептид продуцируется нейроэндокринными клетками, стимулом к его повышенной продукции является ингаляционное поступление табачного дыма.

При гистиоцитозе Х происходит значительное повышение числа клеток Лангерганса, они расположены в виде кластеров. На ранних этапах воспалительного процесса клетки аккумулируются около бронхиол, среди них выделяют эозинофилы, лимфоциты и нейтрофилы. Участие эозинофилов в воспалительной реакции и позволило предложить термин для обозначения этой болезни легочная эозинофильная гранулема, который в настоящее время употребляется очень редко. Выделяют три патоморфологических процесса при гистиоцитозе Х. Псевдодесквамативная интерстициальная пневмония характеризуется аккумуляцией альвеолярных макрофагов в легочной паренхиме, среди которых в большом количестве находятся клетки Лангерганса. Второй вариант морфологических изменений при гистиоцитозе Х - бронхо-

лит курящего человека, для которого характерно скопление пигментированных макрофагов вокруг бронхиол и альвеол. Интралюминальный фиброз характеризуется разрастанием фиброзной ткани, которая распространяется на альвеолы, облитерируя альвеолярное пространство. В отличие от идиопатического интерстициального фиброза, при котором патологический процесс локализуется преимущественно в нижних отделах легких, при гистиоцитозе Х процесс захватывает преимущественно среднюю и верхнюю зону легких. В конечной стадии воспалительного процесса у больных с гистиоцитозом Х развивается фиброз легких и происходит кистозное перерождение легочной паренхимы. Грубые морфологические изменения затрудняют проведение дифференциальной диагностики с другими идиопатическими формами легочного фиброза.

### **Клиническая картина**

Клиника гистиоцитоза Х не имеет характерных симптомов. Выделяют стадии поражения легких:

1 ст. – гранулематозная: скудная клиника

Рентгенологически: в верхних и средних отделах легких немногочисленные очаги на фоне интерстициальных изменений.

2 ст. – фиброзно-гранулематозная: клинически – появление одышки, частое развитие спонтанного пневмоторакса.

Рентгенологически: нарастание интерстициальных изменений и фиброза, образование тонкостенных полостей, в основном, в верхних отделах.

3 ст. – фиброзно-склеротическая: клинически – нарастание дыхательной недостаточности, развитие хронического легочного сердца

Рентгенологически: формирование “сотового легкого”.

Предполагается, что в среднем через год от начала болезни могут быть выявлены абнормальные изменения при проведении рентгенографии органов грудной клетки (после развития спонтанного пневмоторакса или при температуре неясного генеза и снижении массы тела). Больные могут предъявлять жалобы на непродуктивный кашель, одышку, боли в грудной клетке, особенно в связи с перенесенным спонтанным пневмотораксом, похудание и повышение температуры тела. Физикальное обследование не выявляет каких-либо характерных симптомов; хрипы в легких не выслушиваются, «барабанных палочек» также не наблюдается. Обычные лабораторные тесты не выявляют каких-либо значимых изменений, содержание эозинофилов в пределах физиологической нормы. При далекозашедших стадиях патологического процесса развиваются признаки легочной гипертензии, дыхательной недостаточности и декомпенсированного легочного сердца.

Первое обращение больных к врачам обусловлено ургентной ситуацией, вызванной внезапной болью в грудной клетке и одышкой. Клиническая картина спонтанного пневмоторакса требует оказания неотложной помощи и в последующем установления причины, которая привела к его развитию. Рентгенологические методы исследования выявляют ретикулярноузловые инфильтраты, локализованные преимущественно в верхних и средних зонах легочных полей.

Следующим этапом патологического процесса является образование на месте инфильтрата кисты и, в конечном счете, формирование легочной структуры по типу пчелиных сот. Обращает на себя внимание сохранение хороших показателей вентиляционной функции легких, что некоторым образом диссонирует с рентгенографическими данными. С внедрением в клиническую практику компьютерной томографии (особенно ее модификации высоких разрешений) открылись новые диагностические возможности при обследовании больных с гистиоцитозом Х. Так, при компьютерной томографии лучше визуализируются кисты, сотовая дегенерация легочной ткани и их анатомическая локализация, а также утолщение интерстициальной ткани. (рис.10) Выше уже указывалось, что табакокурение является фактором риска в возникновении гистиоцитоза Х. Динамическое наблюдение за курящими людьми выявляет на начальных этапах развития гистиоцитоза утолщение межзачаточной ткани. В последующем появляются узелки в легочной паренхиме.

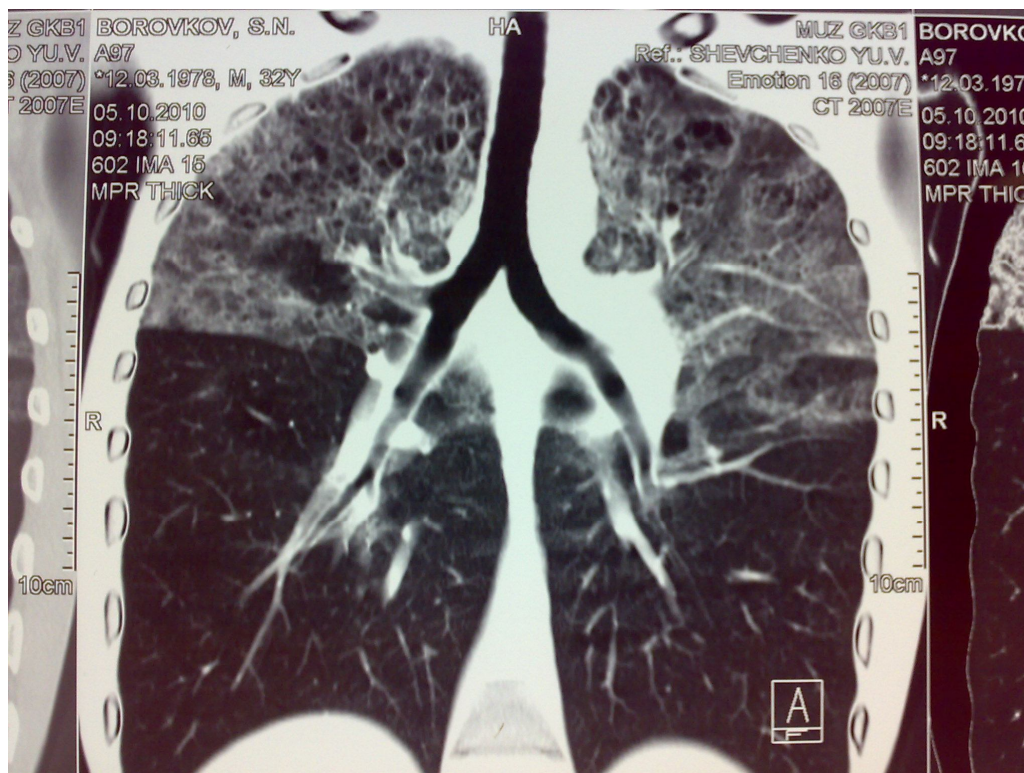


Рис.10 КТВР – кисты, сотовая дегенерация легочной ткани в верхних отделах обоих легких.

Функциональные методы диагностики имеют значение при динамическом наблюдении за больными с гистиоцитозом Х. Так, на начальных этапах болезни выявляется умеренной степени обструкция на уровне бронхов мелкого калибра, и при далекозашедших стадиях патологического процесса начинают доминировать признаки нарушения диффузионной способности легких. Толерантность к физической нагрузке у этой категории больных снижена, что обязательно должно учитываться при обследовании больных.

После рентгенологических методов диагностики большое значение в постановке диагноза гистиоцитоза Х имеет бронхоальвеолярный лаваж и гистологическое исследование биоптатов легочной ткани, полученной при открытой биопсии легких. В лаважной жидкости могут быть обнаружены клетки Лангерганса (диагностически значимо, когда этих клеток более 5%). Для их идентификации применяют окраску на S100 протеин или моноклональные антитела МТ1, которые считаются специфическими для клеток Лангерганса. Эти же иммуногистохимические методы применяются при обработке кусочков легочной ткани.

Среди этой категории больных часто выявляются больные с несахарным диабетом и опухолевыми заболеваниями, что должно побуждать клиницистов к всестороннему обследованию больных с гистиоцитозом Х. С другой стороны, больным, у которых диагностирован несахарный диабет, необходимо провести более тщательное обследование органов дыхания для исключения гистиоцитоза Х.

Некоторые дифференциально-диагностические критерии гистиоцитоза Х

Признак	Гистиоцитоз Х	Диссеминированный туберкулез легких	Саркоидоз 11 ст.
Пол	Чаще мужчины	Чаще мужчины	Чаще женщины
Возраст	20 – 40 лет	Любой	25 – 50 лет
Характер симптомов	Малозаметный	Выраженный	Малозаметный
Р. Манту	Чаще положительная	Положительная	Отрицательная
Поражение скелета	Часто - кости черепа, таза, ног	Редко - позвоночник	Редко фаланги пальцев
Несахарный диабет	Часто	Не отмечается	Не отмечается
Рентгенологические признаки: 2-х стороннее симметричное поражение	Всегда	Всегда	Всегда
Локализация	Верхние и средние поля	Верхние и средние поля	Средние и нижние поля
Полостные образования	Тонкостенные полости	Штампованные полости распада	Не наблюдается
Очаговые изменения	Умеренно выраженные	Преобладают	Выраженные

Медиастинальная аденопатия	Редко	Не встречается	Всегда
Увеличение других групп лимфоузлов	Не наблюдается	Не наблюдается	Нередко
Особенности течения	Стационарное или прогрессирующее, возможна спонтанная регрессия	Прогрессирующее	Стационарное, прогрессирующее, возможна спонтанная регрессия

### **Лечение**

Общепринятых методов лечения гистиоцитоза Х не существует. У больных часто наблюдаются спонтанные ремиссии. Больным рекомендуется отказаться от продолжения курения и избегать пассивного курения. Обычно рекомендуется назначать глюкокортикостероиды особенно тем больным, у которых произошел спонтанный пневмоторакс или же выявлены ретикулонодулярные инфильтраты в легких. Дозы и принципы лечения аналогичны лечению саркоидоза (0,5 мг/кг/сутки) в течение 3-6 месяцев. У больных с солевой дегенерацией легких и выраженными признаками дыхательной недостаточности показана трансплантация легких.

## **ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА**

Гранулематоз Вегенера - гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным по началу болезни поражением верхних и нижних дыхательных путей (васкулит, сопровождающийся гранулематозным воспалением), а в последующем – почек (гломерулонефрит). Кроме того, при гранулематозе Вегенера возможно поражение других мелких артерий и вен.

### **Этиология и патогенез**

Этиология гранулематоза Вегенера неизвестна.

Заболеваемость гранулематозом Вегенера невысока, но точных данных о распространенности нет. Заболевание может начаться в любом возрасте (в среднем - в 40 лет). Около 15% больных моложе 19 лет; дети болеют редко. Несколько чаще болеют мужчины.

Патогенетические механизмы развития гранулематоза Вегенера точно неизвестны, но поражение верхних и нижних дыхательных путей наводит на мысль об аллергической реакции на какой-либо антиген – экзогенный или эндогенный, свойственный дыхательным путям. В патогенезе гранулематоза Вегенера имеет значение гиперреактивность гуморального звена иммунитета: повышение сывороточного и секреторного IgA, IgG и IgE, обнаруживаются РФ, ЦИК, IgG аутоантитела.

Возможно, играют роль какая-то хроническая очаговая инфекция (носоглоточная), длительный прием антибиотиков, предполагается и вирусная инфекция. Сообщалось, что рецидивы гранулематоза Вегенера чаще возникают при носительстве *Staphylococcus aureus* в носоглотке. Однако нет никаких данных о том, что эта бактерия участвует в развитии заболевания.

У некоторых больных в крови и в сосудистой стенке выявляют иммунные комплексы, но их этиологическая роль окончательно не доказана. Гранулемы с большим числом гигантских многоядерных клеток, особенно в легких, могут быть проявлением аллергической реакции замедленного типа либо реакции на инородное тело, но прямых доказательств опять же нет.

У большинства больных гранулематозом Вегенера имеются антитела к цитоплазме нейтрофилов, преимущественно к протеазе-3. Как и для других васкулитов, четких доказательств их этиологической роли нет.

Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, у больных гранулематозом Вегенера содержит много нейтрофилов, тогда как при других гранулематозных поражениях легких, в частности при саркоидозе, в ней повышено число лимфоцитов. Патогенетическое значение этого факта неясно.

### **Патоморфология**

Гранулематоз Вегенера отличается от узелкового полиартериита. В сосудах процесс проходит те же стадии отека, некроза, но специфичным является образование гранул с большим количеством гигантских многоядерных клеток.

Гистологически - гранулематоз Вегенера характеризуется некротическим васкулитом мелких артерий и вен и образованием гранул как в стенке сосуда, так и в окружающих тканях.

В легких обнаруживают двусторонние множественные очаговые тени и полости, а биопсия почти всегда выявляет некротический васкулит и гранулемы.

Поражение бронхов (воспаление, фиброз и рубцевание) приводит к их обструкции и ателектазам.

В верхних дыхательных путях, в частности в придаточных пазухах носа и носоглотке, наблюдаются гранулематозное воспаление и некроз, с васкулитом или без него.

Поражение почек при гранулематозе Вегенера начинается с очагового гломерулонефрита и может перейти в быстро прогрессирующий экстракапиллярный гломерулонефрит. Гранулемы бывают редко.

Поражение верхних дыхательных путей, легких и почек образует классическую триаду признаков гранулематоза Вегенера, однако возможно поражение любого органа (васкулит, гранулемы или и то, и другое).

### **Клиническая картина**

Гранулематоз Вегенера развивается постепенно: возникает острый или хронический ринит с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи; может быть гнойный отит.

Поражение верхних дыхательных путей встречается у 92% больных гранулематозом Вегенера. Характерно тяжелое поражение верхних дыхательных путей, с болью в области придаточных пазух и кровянисто-гнойным отделяемым из носа, встречается изъязвление слизистой носа. Возможны перфорация перегородки и седловидная деформация носа. Из-за обструкции евстахиевой трубы возникает хронический средний серозный отит.

Генерализация процесса ведет к поражению легких, которое наблюдается у 85 – 90% больных – от одних лишь рентгенологических изменений до кашля, одышки, кровохарканья и боли в груди. Гранулематозное воспаление и рубцевание могут привести к стенозу гортани, который наблюдается у 16% больных и чреват тяжелой обструкцией дыхательных путей.

В 52% случаев при гранулематозе Вегенера наблюдается поражения глаз - от легкого конъюнктивита до дакриоцистита, эписклерита, склерита, гранулематозного склероувеита, иридоциклита, гранулемы ретробульбарной клетчатки и экзофтальма.

Поражение кожи отмечается у 46% больных и включает папулы, везикулы, пальпируемую пурпуру, язвы, подкожные узлы. При биопсии выявляют васкулит, гранулемы или и то, и другое.

Поражение сердца наблюдается в 8% случаев и ведет к перикардиту, коронарному васкулиту, инфаркту миокарда, поражению митрального и аортального клапанов, атриовентрикулярной блокаде.

Поражение нервной системы отмечается у 23% больных и включает нейропатии черепных нервов, множественную мононейропатию, изредка – церебральный васкулит и гранулемы головного мозга.

Поражение почек имеет место у 77% больных гранулематозом Вегенера и обычно преобладает в клинической картине. Прямо или косвенно, оно является причиной смерти большинства нелеченных больных. Долгое время оно может ограничиваться легким гломерулонефритом с протеинурией, гематурией и эритроцитарными цилиндрами, но как только появляется почечная недостаточность, она быстро прогрессирует, если не начать лечение.

Во время обострений появляются неспецифические симптомы – недомогание, слабость, артралгия, снижение аппетита, похудание. Лихорадка может быть обусловлена самим гранулематозом Вегенера, но чаще она связана с вторичными инфекциями, как правило, верхних дыхательных путей.

Характерные находки при лабораторных исследованиях:

значительное повышение СОЭ

легкая анемия, лейкоцитоз

легкая гипергаммаглобулинемия (в основном за счет IgA)

появление ревматоидного фактора

мочевой синдром, свойственный гломерулонефриту

во время обострений бывает тромбоцитоз

недостаточность комплемента нехарактерна, несмотря на то, что у ряда больных имеются циркулирующие иммунные комплексы

антитела к протеазе-3 находят у 90% больных с поражением дыхательных путей и почек и лишь у 70% больных без поражения почек.

## Диагностика

У больного с поражением верхних и нижних дыхательных путей и гломерулонефритом диагноз гранулематоза Вегенера становится очевидным при обнаружении в биоптате некротического васкулита, сопровождающимся гранулематозным воспалением. Наиболее чувствительна биопсия легкого (желательно открытая) - васкулит и гранулемы обнаруживаются почти всегда. При биопсии верхних дыхательных путей, как правило, находят гранулемы и некроз, но васкулита может и не быть. Биопсия почки подтверждает гломерулонефрит.

Антитела к протеазе-3, особенно на фоне гломерулонефрита - высокоспецифичный признак гранулематоза Вегенера, но серологическое исследование не должно подменять собой биопсию. При ряде инфекционных и онкологических заболеваний возможны ложноположительные результаты. На титр антител нельзя ориентироваться и во время ремиссии: высокий титр может сохраняться годами, а рецидивы возникают менее чем у 60% больных с четырехкратным подъемом титра антител.

При типичной клинической и гистологической картине диагноз гранулематоза Вегенера - несложен. Однако когда налицо не все характерные признаки заболевания, необходим дифференциальный диагноз с другими васкулитами, особенно с синдромом Черджа-Строс, а также с синдромом Гудпасчера, опухолями верхних дыхательных путей и легких, кожно-слизистым лейшманиозом, склеромой, другими инфекционными и неинфекционными гранулематозами.

Крайне важен дифференциальный диагноз со срединной гранулемой лица и другими опухолями верхних дыхательных путей. Срединная гранулема лица поражает только верхние дыхательные пути, включая придаточные пазухи носа, и сопровождается обширным разрушением мягких тканей и изъязвлением кожи лица, что для гранулематоза Вегенера нехарактерно. Воспаление и некроз могут захватывать сосуды, но васкулит почти никогда не носит первичный характер.

Дифференциальный диагноз должен включать также лимфоматоидный гранулематоз – еще одно заболевание из группы ангиоцентрических лимфом. Болезнь поражает легкие, кожу, ЦНС и почки, где наблюдается инфильтрация стенок сосудов и окружающих тканей атипичными лимфоцитами и плазматическими клетками. В отличие от гранулематоза Вегенера при лимфоматоидном гранулематозе васкулита как такового нет, но отмечается формирование гранулем. Более чем у половины больных болезнь приобретает откровенно злокачественный характер. В дифференциальной диагностике важное значение имеет определение титра антител к протеазе-3.

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера

1. Язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения);

2. Разрушение хряща и костной ткани, носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа;

3.Инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение);

4.Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек);

5.Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных).

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера

1.Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.

2.Изменения в легких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в легких.

3.Изменения мочи: микрогематурия ( $> 5$  эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.

4.Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз гранулематоза Вегенера – с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

### Лечение

Раньше гранулематоз Вегенера всегда приводил к смерти, обычно в течение нескольких месяцев после развития почечной недостаточности. Монотерапия глюкокортикоидами несколько улучшает состояние больных, но мало влияет на прогноз.

В настоящее время – стандартная медикаментозная терапия гранулематоза Вегенера основана на пероральном приеме циклофосфида (2 - 3 мг/кг/сутки) в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг/сутки).

Во время лечения следят за числом лейкоцитов: дозу циклофосфида подбирают так, чтобы оно было больше  $3000 \text{ мкл}^{-1}$  (это позволяет поддерживать число нейтрофилов на уровне  $1500 \text{ мкл}^{-1}$ ).

Такой подход обычно позволяет достичь ремиссии и поддерживать ее, избежав глубокой лейкопении и инфекционных осложнений. После достижения ремиссии препарат принимают еще в течение года, а затем дозу препарата уменьшают на 25 мг каждые 2 - 3 месяца.

У больных с быстро прогрессирующим заболеванием начальная доза цитостатика составляет не менее 3 – 5 мг/кг/сутки. Одновременно назначаются ГКС (2 – 15 мг/кг/сутки). Такое лечение проводится в течение нескольких дней с последующим переводом больного на стандартный режим терапии.

Эффективна ежемесячная пульс-терапия циклофосфамидом, особенно в течение первых месяцев от начала заболевания.

При непереносимости циклофосфида (глубокая нейтропения, несмотря на низкие дозы; тяжелый цистит, рак мочевого пузыря) его приходится заменять другими препаратами. В одном из исследований было показано, что вне угрожающих жизни обострений, в том числе при непереносимости

циклофосфамида, хорошо помогает сочетание преднизолона (1 мг/кг/сутки) с метотрексатом. Метотрексат назначали внутрь, начиная с 0,3мг/кг/неделю (но не более 15 мг/неделю). Спустя 1 - 2 недели препарат переносился хорошо, дозу начинали повышать - на 2,5 мг/неделю, пока она не достигала 20—25 мг. Эта схема позволила достичь ремиссии у 30 из 42 больных (71 %). Побочные эффекты включали повышение активности аминотрансфераз (у 24% больных), лейкопению (у 7%), инфекционные осложнения (у 9,5%), лекарственный пневмонит (у 7%), стоматит (у 2%).

Низкие дозы метотрексата (0,3 мг/кг в/в 1 раз в неделю) во многих случаях позволяют эффективно поддерживать индуцированную циклофосфамидом ремиссию у больных гранулематозом Вегенера, но не могут использоваться в качестве основного метода лечения у пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания.

В последние годы для лечения гранулематоза Вегенера используют циклоспорин-А. Начальная доза 5 мг/кг/сутки, длительность до 12 месяцев.

Установлено, что агрессивная терапия, проводимая в течение года после достижения ремиссии, не позволяет полностью исключить возможность обострений и сопровождается высоким уровнем побочных эффектов.

В первую очередь это относится к развитию легочных инфекционных осложнений, определяющих высокую инвалидизацию и смертность больных. Сахарный диабет, катаракта, тяжелые инфекции, остеопороз, синдром Кушинга наблюдаются в основном у тех больных, которым требуется длительный ежедневный прием глюкокортикоидов.

Более опасен циклофосфамид - у 43% больных развивается цистит, у 5% - рак мочевого пузыря, у 2% - миелодиспластические синдромы. При длительном приеме циклофосфамида (более 15 лет) риск развития злокачественных новообразований, в первую очередь рака мочевого пузыря возрастает – почти в три раза. Необходимо подчеркнуть, что по характеру гематурии невозможно разграничить рак мочевого пузыря от геморрагического цистита - нередкого побочного эффекта терапии циклофосфамидом.

Дополнение стандартной медикаментозной терапии методами экстракорпоральной гемокоррекции: криомодификация аутоплазмы, экстракорпоральная антибактериальная терапия – способно значительно улучшить результаты лечения гранулематоза Вегенера.

## **СИНДРОМ ЧАРЖА-СТРОССА**

В этом же разделе рассмотрим синдром Чарджа –Стросса, который относится к группе системных легочных некротизирующих васкулитов.

В 1951 г. J. Churg и L. Strauss включили в рубрику узелкового полиартериита больных с бронхиальной астмой, эозинофилией и системными васкулитами (синдром Чардж-Стросса).

Квалификационные критерии синдрома Чарджа - Стросса

Астма	Затруднение дыхания или диффузные хри-
-------	--

	пы при вдохе
Аллергия в анамнезе	Сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная) за исключением лекарственной
Мононейропатия	Мононейропатия, множественная полинейропатия по типу перчаток (чулок)
Легочные инфильтраты	Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, обнаруженные при рентгенологическом обследовании
Поражение придаточных пазух носа	Боли в области придаточных пазух носа или рентгенологические изменения
Внесосудистые эозинофильные инфильтраты	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии)

### Морфологическая картина

Гистологические изменения при СЧС характеризуются сочетанием некротизирующейся гранулемы, васкулита мелких и средних сосудов, а также развитием эозинофильной пневмонии. У больных, которых не лечили стероидными препаратами, выявляются обширные эозинофильные инфильтраты, преимущественно интерстициальные и периваскулярные. Некротизирующаяся воспалительная гранулема расположена экстравазкулярно, в этот патологический процесс сосуды вовлекаются редко. Гранулема характеризуется появлением некротической зоны, которая окружена эпителиодными гистиоцитами. Для этого типа гранулем типично значительное содержание эозинофилов и кристаллов Шарко-Лейдена.

Другим определяющим признаком первичного системного васкулита при СЧС являются морфологические изменения в стенках сосудов. В процесс вовлекаются мелкие артерии и вены, стенки сосудов инфильтрированы клетками, дифференциально диагностическое значение имеет появление эозинофилов и гигантских клеток. Воспалительная реакция находится на различных этапах своего развития, поэтому, помимо острофазовых реакций, наблюдаются их исходы в виде рубцовых склеротических изменений в сосудах и легочной ткани.

Морфологическая картина дополняется изменениями со стороны бронхов и бронхиол, которые характерны для бронхиальной астмы. Стенка бронхов инфильтрирована эозинофилами, слизистая отечна, гладкие мышцы находятся в состоянии гипертрофии, налицо метаплазия бокаловидных клеток, происходит значительное утолщение базальной мембраны, формируются слизистые пробки в просвете терминального отдела дыхательных путей. Интерстициальная ткань легких, так же как и интеральвеолярное пространство, инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами.

## Клиническая картина

Описано три фазы клинического течения болезни. В первую фазу отмечены проявления аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы. Первая фаза заболевания может продолжаться несколько лет, и основным клиническим синдромом является бронхиальная астма. Вторая фаза характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и выраженной их миграцией в ткани. На этом этапе формируется хроническая эозинофильная инфильтрация легких и желудочно-кишечного тракта. Третья фаза заболевания характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами бронхиальной астмы и появлением признаков системного васкулита. Средний интервал между возникновением симптомов бронхиальной астмы и васкулита составляет в среднем три года (в литературе описан случай, когда он составил 50 лет). Считается, что чем короче этот интервал, тем неблагоприятней прогноз течения. Болезнь может проявиться в любом возрасте, но чаще признаки системного васкулита приходятся на четвертую или пятую декаду жизни. Женщины болеют в три раза чаще, чем мужчины. Бронхиальная астма один из основных синдромов этого первичного системного васкулита; как правило, ее клинические проявления приходятся на старшую возрастную группу. Течение болезни сразу становится тяжелым, что вынуждает врачей в ранние сроки назначать системные кортикостероидные препараты. Обострения болезни бывают частыми, плохо контролируются приемом умеренных доз стероидов, врачи вынуждены их постоянно наращивать. Ремиссии сокращаются, интенсивность и тяжесть клинических проявлений бронхиальной астмы нарастают. Подобные формы бронхиальной астмы трактуются, как тяжелые (злокачественные). С появлением признаков системного васкулита степень тяжести бронхиальной астмы может уменьшиться; генерализации процесса предшествует период длительной лихорадки, выраженной интоксикации при снижении массы тела.

Другая клиническая особенность течения бронхиальной астмы появление легочных инфильтратов. Они регистрируются у двух третей больных, что делает диагноз синдрома Чардж-Стросса более вероятным. Инфильтраты в легких могут развиваться на разных этапах болезни: в период появления первых приступов удушья или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита. В диагностике инфильтратов решающее значение имеют рентгенологические методы обследования органов грудной клетки. Инфильтраты носят транзиторный характер, могут распространиться на всю долю легкого, но чаще локализованы в нескольких сегментах. Они быстро подвергаются обратному развитию при назначении глюкокортикостероидных препаратов, что может быть использовано для постановки диагноза синдрома Чардж-Стросса (рис.11).

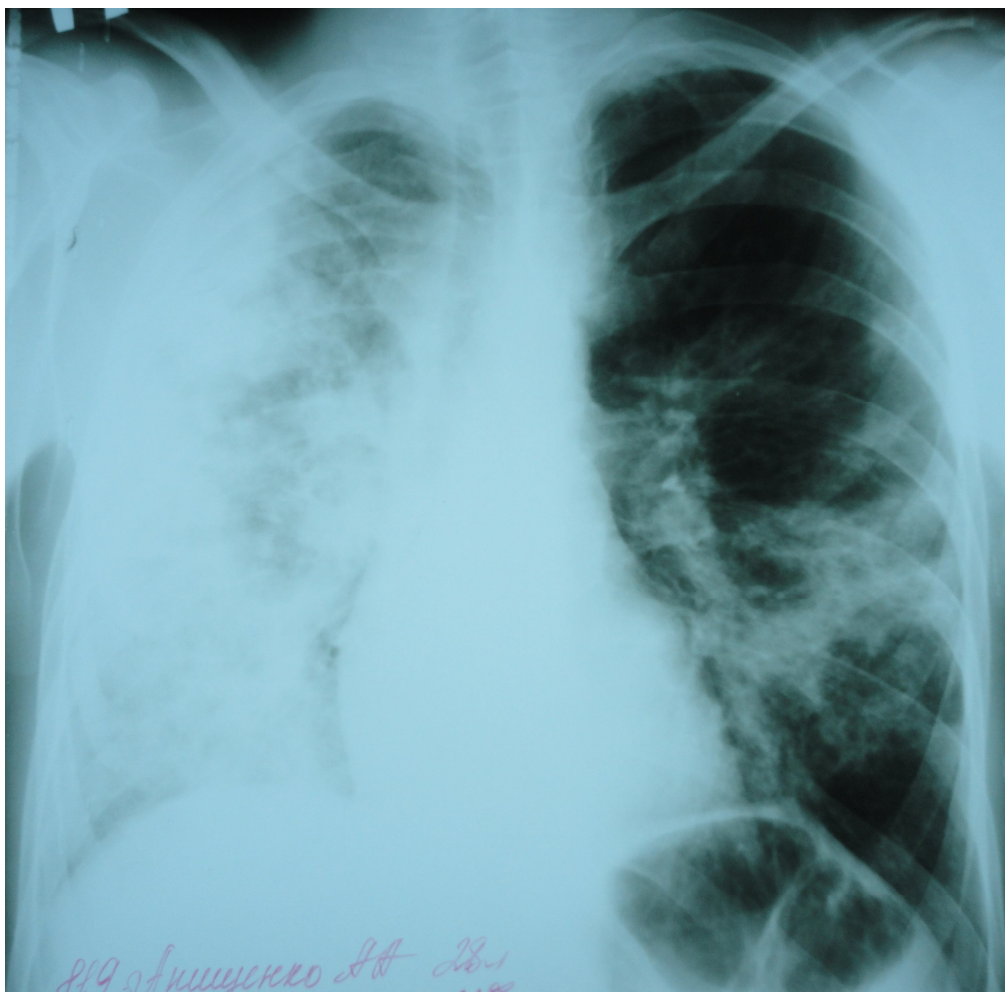


Рис.11 Рентгенограмма больного синдромом Чардж-Стросса.

С внедрением в клиническую практику компьютерной томографии значительно расширились возможности в диагностике легочных васкулитов. Она позволила визуализировать паренхиматозные инфильтраты, часто схожие с феноменом “матового стекла”, расположенные преимущественно по периферии. С помощью компьютерной томографии хорошо выявляются изменения со стороны бронхов, стенки которых утолщены; в отдельных местах они дилатированы вплоть до образования бронхоэктазов. У некоторых больных выявляются узловые образования в легочной ткани (рис.12).

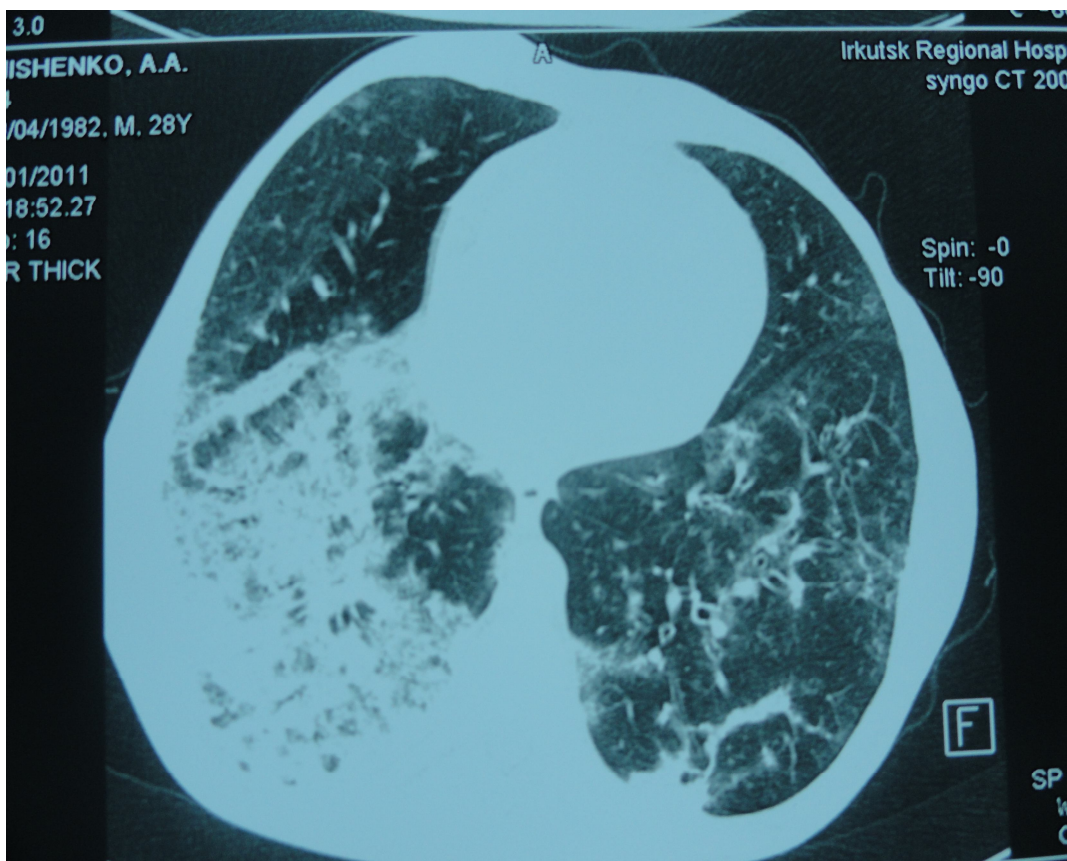


Рис.12 КТВР больного синдромом Чардж-Стросса

Аллергический ринит встречается более чем у 70% больных с СЧС. Клиническая картина болезни часто начинается с проявлений ринита, который осложняется развитием в слизистой носа полипов, инфильтрированных эозинофилами и эозинофильными синуситами. Однако в отличие от гранулематоза Вегенера, когда некротические процессы в септальной части носа приводят к ее перфорации и развитию седловидного носа, при СЧС подобного рода процессы, скорее, исключения.

Клиническая картина системных васкулитов характеризуется большим полиморфизмом проявлений. При СЧС отмечается особая фаза заболевания с признаками системного васкулита. Обычно к проявлениям бронхиальной астмы и аллергического ринита присоединяются такие общие признаки, как лихорадка, миалгии, артралгии, происходит снижение веса. В целом клиническая картина СЧС схожа с проявлениями узелкового полиартериита, однако признаков поражения почек не наблюдается. Если в дебюте заболевания в клинической картине СЧС доминируют проявления аллергического ринита и бронхиальной астмы, то при осложненных формах заболевания на первое место выходят признаки застойной сердечной недостаточности или же мозговой инсульт. Эозинофильные гранулемы могут локализоваться в миокарде, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда. Поражение коронарных сосудов, которое наступает вследствие воспалительного системного процесса в сосудах, может явиться причиной внезапной смерти у этой категории больных.

Поражение нервной системы наблюдается более чем у 60% всех больных с СЧС. На первое место выходит периферическая нейропатия: мононейропатия, дистальная полинейропатия, редко наблюдается асимметричная полинейропатия. В основе этих проявлений лежит инфильтрация эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая и IgE, а также компонентами комплемента, иммунными комплексами. Иммунопатологические процессы в эпинеуральных сосудах поддерживают концепцию системного васкулита. Реже встречаются радикулопатии, нейропатия зрительного нерва. Приблизительно у каждого четвертого больного появляются признаки поражения центральной нервной системы: от расстройств в эмоциональной сфере до геморрагического инсульта, инфаркта мозга, эпилептических явлений. Необходимо указать на возможность развития неблагоприятных реакций со стороны центральной нервной системы в ответ на проводимую терапию кортикостероидами или цитостатиками, которые порой бывает достаточно сложно отличить от симптомов васкулита.

Поражение почек при СЧС не часты, и если таковые происходят, то они носят, как правило, не выраженный характер. Так, при узелковом полиартериите некротический гломерулонефрит с сегментарным тромбозом носит доминирующий характер, и от этих проявлений зависит прогноз больных. При СЧС прогностическое значение имеет поражение сердца и сосудов головного мозга, но не почек. Однако и при этой форме васкулита наблюдается протеинурия, гематурия, повышение системного артериального давления и начальные признаки почечной недостаточности. Специально этот вопрос исследовали Guillevin et al., они производили прижизненную биопсию почек, и в высоком проценте случаев обнаруживался сегментарный гломерулонефрит, который коррелировал с обнаружением перинуклеарных антител (PANCA). При поражении почек редко развивается эозинофильный интерстициальный инфильтрат, гранулема и васкулит почечных сосудов.

Поражение желудочнокишечного тракта относительно частая клиническая проблема у больных с СЧС. Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии и в последующем перфорации стенки желудка или кишечника. Необходимо вновь подчеркнуть возможное негативное влияние терапии глюкокортикостероидами, прием которых может стать причиной образования острой язвы желудка и последующего кровотечения. Эти осложнения могут оказаться непосредственной причиной смерти больных с васкулитами.

Кожные поражения при СЧС являются достаточно частыми и могут проявить себя еще в период дебюта заболевания. Наиболее частое кожное проявление при этой форме васкулита появление болезненной пурпуры с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Подкожные узелки преимущественно локализуются на голове и руках. Однако следует подчеркнуть, что специфических изменений со стороны кожных покровов у этой категории больных не наблюдается. Полиморфизм кожных симптомов может проявиться инфарктом кожи, буллезными, макулярными, папулезными или уртикарными высыпаниями. Многообразные формы поражений кожных по-

кровов приходятся на фазу развернутых клинических проявлений системного васкулита.

Полиартралгии и артриты наблюдаются приблизительно у каждого второго больного с СЧС, особенно в период разгара системного васкулита. Полиартралгии часто сопровождаются миалгиями. Если миалгия относительно частое проявление системного васкулита, то полимиозит практически не наблюдается у больных СЧС. В диагностике заболевания придается значение биопсии мышц, так как она может дать достаточно объективную информацию о системном васкулите.

### **Лабораторная диагностика**

Эозинофилия периферической крови относится к числу эссенциальных признаков СЧС. Число эозинофилов превышает  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  (в относительных величинах  $>10\%$ ), границы процентного содержания эозинофилов колеблются от 11 до 77%. Высокое содержание эозинофилов и клиническая картина приступов бронхиальной астмы делают диагноз СЧС более чем вероятным. С назначением глюкокортикостероидов содержание эозинофилов в периферической крови очень быстро снижается до нормального уровня, и их повышение может рассматриваться, как признак начинающегося обострения системного васкулита. Эозинофилия выявляется также при исследовании бронхоальвеолярного лаважа. В процессе терапии глюкокортикостероидами происходит, как уже говорилось выше, быстрое снижение числа эозинофилов в периферической крови, так же как и регрессия эозинофильной пневмонии, однако этот тип клеток продолжает сохраняться в альвеолярной порции лаважной жидкости. Высокое процентное содержание эозинофилов обнаруживают и при исследовании плеврального экссудата.

Обращает на себя внимание высокое содержание общего IgE, однако специфичность этого показателя для СЧС невысока.

Особое внимание в лабораторной диагностике васкулитов придается обнаружению антител ANCA. Повышенное содержание антител выявляется более чем у 67% больных. Необходимо подчеркнуть, что антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) являются классом антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфонуклеарных нейтрофилов, главным образом протеиназы-3 (ПРЗ) и миелопероксидазы (МПО). При проведении теста с непрямой иммунофлюоресценцией различают цитоплазматические (CANCA) и перинуклеарные антитела (PANCA). При СЧС наиболее характерным является обнаружение перинуклеарных антител (PANCA) с антимиелопероксидазной активностью, реже выявляются цитоплазматические антитела (CANCA). У больных с гранулематозом Вегенера чаще выявляются повышенные титры антител с антипротеазной специфичностью (ПРЗ); при микроскопическом полиангиите чаще устанавливают повышенные концентрации перинуклеарных антител (PANCA); не выявляются они у больных с узелковым полиартериитом. Серологической диагностике придается большое значение не только в разделении клинических форм системных васкулитов, но и в оценке эффективности проводимой терапии. Из других лабораторных тестов значение придается исследованию реакции осе-

дания эритроцитов, которая у этой категории больных ускоряется, что в сочетании с гиперэозинофилией и повышенным содержанием иммуноглобулина класса E имеет диагностическое значение. Редко выявляется анемия, могут определяться иммунные комплексы и ревматоидный фактор. Принципиальное значение в лабораторной диагностике СЧС придается установлению факта гиперэозинофилии, повышению уровня общего IgE и перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной активностью (PANCA).

### Лечение

Прогноз при СЧС может быть неблагоприятным, если больные не получают адекватного лечения. В первую очередь, если своевременно не назначена терапия системными глюкокортикостероидами, которые помогают быстро и эффективно. Начальная доза достаточно большая и составляет 1 мг/кг преднизолона в сутки, в последующем (через месяц от начала терапии) ее быстро снижают. Курс терапии глюкокортикостероидами рассчитан на 9 - 12 месяцев.

Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за клиническим состоянием больных, исходя из того, что СЧС относится к числу системных васкулитов. В фокусе внимания врача должны быть все возможные проявления болезни: центральная и периферическая нервная система, верхний и нижний отделы дыхательных путей, сердечнососудистая система, желудочнокишечный тракт, урогенитальный тракт, зрение и т.д. Проводятся повторные исследования периферической крови и контролируются уровень эозинофилов, скорость оседания эритроцитов. Отсутствуют четкие рекомендации о динамическом наблюдении за уровнем ANCA, которым придается такое большое значение при первичной диагностике васкулита. Стойкая клиническая ремиссия и позитивные лабораторные показатели позволяют перейти на альтернирующую схему приема глюкокортикостероидов. Однако в клинической практике встречаются больные, у которых развивается резистентность к терапии кортикостероидами, что, в конечном счете, приводит к обострению заболевания. Оптимизация противовоспалительной терапии может быть достигнута за счет сочетанного назначения глюкокортикостероидов и циклофосфамида. Последний назначают из расчета 2 мг на кг массы тела в день. Терапия рассчитана на год; дозу циклофосфамида следует корректировать в зависимости от функции почек и показателей белой крови. При тяжелых обострениях СЧС показано проведение плазмафереза; с его применением связывают снижение побочных эффектов, которые развиваются вследствие высоких доз глюкокортикостероидов и циклофосфамида. При жизнеугрожающих обострениях первичного системного васкулита показано проведение пульстерапии метилпреднизолоном (15 мг/кг внутривенно вводится в течение одного часа на протяжении 36 дней). Некоторые авторы с успехом применили сочетание метилпреднизолона и циклофосфамида в виде пульстерапии.

Существует еще одна группа заболеваний органов дыхания, которая рентгенологически проявляется картиной легочной диссеминации. К ним относится облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией

## ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ

Облитерирующий бронхиолит (ОБ), называемый также "болезнью малых дыхательных путей", или ОБ с организуемой пневмонией (ОБОП), описан поначалу как самостоятельное заболевание.

Была выявлена картина поражения только терминальных и респираторных бронхиол, т.е. "классический" или изолированный бронхиолит, и наряду с поражением бронхиол наблюдалась своеобразная картина вовлечения в воспалительный процесс альвеол с наличием организованного экссудата в их просвете – этот синдром получил название "облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией" (ОБОП).

В настоящее время известно, что ОБОП может развиваться как осложнение широкого круга лекарственных и токсических воздействий. Среди причин ОБОП известны нитрофураны, сульфаниламиды, пенициллины, аспирация минеральных масел, наркотики, цитостатики, соли золота; 25% лекарственного ОБОП приходится на амиодароновую токсичность. Появляется все больше данных о легочной токсичности препаратов, регулирующих липидный обмен, в частности симвастатина. Статины вызывают изменения в легких по типу фосфолипидоза. Морфологическая картина легочных поражений, вызванных статинами, имеет сходство с вариантами интерстициальной пневмонии с ОБ. Высокая иммуногенность статинов приводит к развитию системных поражений, и у больных помимо легочных нарушений появляются признаки волчаночноподобного синдрома и псевдополимиозита.

Основным морфологическим субстратом бронхиолитов является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной ткани, формированием в альвеолах и бронхиолах фибротических масс – телец Массона. Клинически у таких больных обнаруживается смешанный тип дыхательных нарушений, в том числе с преобладанием рестрикции. В патогенезе ОБ важное значение отводят нарушениям межклеточных взаимодействий на территории как бронхиального дерева, так и легочного интерстиция. Установлена роль нейтрофилов как источников свободных радикалов, считающихся ведущими в развитии повреждения и бронхоконстрикции. Так как при ОБОП развивается бронхиальная обструкция, в схемах лечения обязательно необходимо использовать ингаляторные или системные стероиды, бронхолитики, муколитики, антиоксиданты.

### Этиология и патогенез

Причины ОБ довольно разнообразны. Это заболевание обычно встречается после трансплантации комплекса сердце – легкие, двух или одного легкого, костного мозга, после вирусных инфекций, ингаляции токсичных веществ, на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ), воспалительных заболеваний кишечника, на фоне приема некоторых медикаментов, лучевой терапии, синдрома Стивенса – Джонсона, IgA-нефропатии. В большинстве случаев удается выяснить причину развития ОБ,

идиопатические или криптогенные формы встречаются реже. Наиболее хорошо изучены формы ОБ, развившегося после трансплантации.

Считается, что ОБ представляет собой проявление неспецифических тканевых реакций на различные повреждающие стимулы на уровне мелких ДП. После повреждения эпителия бронхиол происходят миграция и пролиферация мезенхимных клеток в просвет и стенку бронхиол, что приводит в конечном итоге к депозиции в них соединительной ткани.

Первичным событием при ОБ часто являются некроз бронхиолярного эпителия и денудация базальной мембраны в ответ повреждающие стимулы (токсичные пары, вирусы), что приводит к избыточной продукции различных регуляторных пептидов: факторов роста, цитокинов и адгезивных молекул. При аутоиммунных, лекарственных, посттрансплантационных ОБ первичным звеном патогенеза может быть повышение экспрессии антигенов МНС (major histocompatibility complex – главного комплекса гистосовместимости) II класса на клетках бронхиолярного эпителия, что является результатом локальной продукции цитокинов. Данные нарушения приводят к презентации аутоантигенов, Т-клеточной активации, развитию воспаления и фиброобразования в мелких ДП, т.е. развивается та же цепь событий, что и при многих других аутоиммунных заболеваниях. Воспаление при ОБ, как правило, ассоциировано с наличием в воспалительных инфильтратах цитотоксических Т-лимфоцитов.

Одним из наиболее вероятных факторов роста, принимающих участие в стимуляции пролиферации фибробластов при ОБ, считается тромбоцитарный фактор роста (ТФР). Повышение содержания ТФР было выявлено в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с активным ОБ. Среди цитокинов важную роль при ОБ играют g-интерферон (g-ИФН) и интерлейкин 1b (ИЛ-1b), генная экспрессия которых увеличена при этом заболевании. ИЛ-1b регулирует рост лимфоцитов, их дифференцировку и цитотоксичность при аутоиммунных и инфекционных процессах, а g-ИФН индуцирует экспрессию антигенов МНС II класса на эпителиальных клетках и регулирует продукцию иммуноглобулинов.

Важную роль в патологии ОБ играют эпителиальные клетки. Они секретируют фибронектин, являющийся хемоаттрактантом для фибробластов. Регенерирующие эпителиоциты способны усиливать пролиферацию фибробластов и продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

В последние годы все больше внимания уделяют изучению роли интегринов при фибропролиферативных процессах, так как интегрины выполняют функцию адгезии мезенхимальных клеток к компонентам экстрацеллюлярного матрикса. Основными клеточными компонентами грануляционной ткани являются фибробласты и эндотелиальные клетки, а основными протеинами внеклеточного матрикса – фибронектин и фибрин/фибриноген. Адгезия клеток к фибронектину происходит при помощи  $\alpha 5 \beta 1$ -интегрина, к фибриногену – при помощи  $\alpha 5 \beta 3$ -интегрина. Блокада процессов адгезии клетки – матрикс может ингибировать реакции фиброгенеза и предотвратить развитие и про-

грессирование ОБ, поэтому изучается возможность вмешательства в воспалительный процесс на этом этапе.

### **Морфологическая картина**

Гистологическая картина ОБ характеризуется концентрическим сужением преимущественно терминальных бронхиол, которые частично или практически полностью облитерированы грубой рубцовой соединительной тканью, располагающейся в подслизистом слое и/или в адвентиции. Другими важными особенностями морфологической картины являются бронхиолярный или перибронхиолярный хронический воспалительный инфильтрат различной плотности, развитие бронхиолоэктазов со стазом секрета, скоплением макрофагов, формирующих слизистые пробки в люминальном отделе бронхиол. Возможными элементами гистологической картины могут быть гипертрофия гладкой мускулатуры терминальных бронхиол и некроз бронхиолярного эпителия, также могут присутствовать гиперплазия бокаловидных желез и метаплазия бронхиального эпителия. На ранних этапах развития ОБ может быть представлен картиной бронхиолярного воспаления с минимальным рубцеванием или только лимфоцитарным воспалением без признаков фиброобразования (lymphocytic bronchiolitis). Если процессы фибропролиферации сопровождаются перибронхиолярными лимфоцитарными инфильтратами, то ОБ расценивается как активный, если же лимфоцитарные инфильтраты отсутствуют, то ОБ считается неактивным. Паттерн морфологического повреждения обычно "пятнистый", т.е. наряду с грубыми изменениями паренхимы встречаются и сохраненные структурно-анатомические единицы.

При ОБ обычно поражаются терминальные бронхиолы; респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки и альвеолы, как правило, в воспалительный процесс не вовлекаются. Может наблюдаться развитие интерстициального фиброза, однако он никогда не достигает такой выраженности, как при классических ИЗЛ. Кроме малых ДП, в процесс воспаления также вовлекаются крупные бронхи, в которых часто обнаруживают развитие цилиндрических бронхоэктазов, формирование слизистых пробок, гнойного экссудата и хронического воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

При посттрансплантационном ОБ характерной морфологической находкой является поражение легочных сосудов: фрагментация базальной мембраны, склеротические изменения в артериях мышечного и эластического типов и в мелких венах и венулах. Данные изменения характерны для реакции хронического отторжения, наблюдающегося и в других солидных органах.

### **Диагностика**

Диагноз ОБ обычно основывается на данных анамнеза, клинической картины, физикального обследования, рентгенологической картины грудной клетки и результатах других исследований (газовый анализ артериальной крови, БАЛ), но наиболее надежным методом диагностики является гистологический.

### **Клиническая картина**

Клиническая картина ОБ в немалой степени зависит от его причины. Так, заболевание развивается остро после ингаляций HCl и SO<sub>2</sub>, или после вирусных инфекций, "отсроченно", т.е. после светлого промежутка – после ингаляции NO<sub>2</sub> и незаметно – при ДЗСТ и после трансплантации. Прогрессирующая одышка является кардинальным признаком заболевания. Сначала одышка появляется только при физической нагрузке, однако в дальнейшем отмечается довольно быстрое нарастание тяжести диспноэ, малейшее напряжение вызывает одышку. Одышка часто сопровождается малопродуктивным кашлем. При аускультации на ранних этапах развития заболевания выслушиваются сухие свистящие хрипы, особенно в базальных отделах, иногда слышен характерный инспираторный "писк", однако по мере нарастания гиперинфляции легких дыхание ослабевает и хрипы практически исчезают. В некоторых случаях дебют заболевания напоминает картину вирусного бронхита: острое или подострое начало, сухой кашель, свистящее дыхание, субфебрильная температура. Но симптомы носят "застывший" характер – отсутствует какое-либо улучшение или разрешение заболевания. Хотя ОБ и относится к болезням малых дыхательных путей, часто в процесс вовлекаются и крупные бронхи, что проявляется клиническими симптомами бактериальной суперинфекции или бронхоэктазов. Как и при бронхоэктазах другой природы, часто обнаруживают хроническую колонизацию *Pseudomonas aeruginosa* и *Aspergillus fumigatus*, данные возбудители обычно персистируют при снижении объема форсированного выдоха за 1с (ОФВ1) до 1,5 л, или 40 % от нормы. Высокая лихорадка и продуктивный кашель обычно являются признаками бактериальной суперинфекции, которая иногда может стать непосредственной причиной смерти больного ОБ. Прогрессирование заболевания у многих пациентов носит скачкообразный или ступенчатый характер – периоды ухудшения общего состояния и функциональных параметров чередуются с периодами относительно стабильного состояния. На поздних стадиях заболевания развивается диффузный теплый цианоз, отмечается выраженное напряжение при дыхании вспомогательных респираторных мышц шеи, "пыхтящее" дыхание, что дало повод назвать больных ОБ "синими пыхтельщиками".

### **Рентгенологические методы**

Стандартные рентгенограммы грудной клетки часто не выявляют изменений, хотя могут наблюдаться признаки гипервоздушности легких, реже определяется слабовыраженная диссеминация по очагово-сетчатому типу. Иногда легочные объемы даже уменьшены, как, например, при синдроме Маклеода или посттрансплантационном ОБ. В целом изменения рентгенологической картины обнаруживают не более чем в 50 % всех случаев ОБ.

Более чувствительным диагностическим методом является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), посредством которой изменения обнаруживают более чем в 90% случаев. Неизмененные бронхиолы, осо-

бенно расположенные интралобулярно (диаметр менее 2 мм), на КТВР не визуализируются, поскольку толщина их стенки не превышает 0,2 мм, что меньше разрешающей способности метода. Бронхиолы становятся видны при развитии в них патологического процесса, так как из-за перибронхиального воспаления, фиброза, экстралюминальной экспансии соединительной ткани, эндобронхиального развития грануляционной ткани происходит значительное утолщение стенки бронхиол. Различают прямые и непрямые диагностические признаки ОБ, обнаруживаемые при помощи КТВР (рис.11). К прямым признакам ОБ относятся мелкие разветвленные затемнения или центролобулярные узелки, отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и бронхиолэктазы. Прямые признаки встречаются лишь в 10 – 20% случаев.

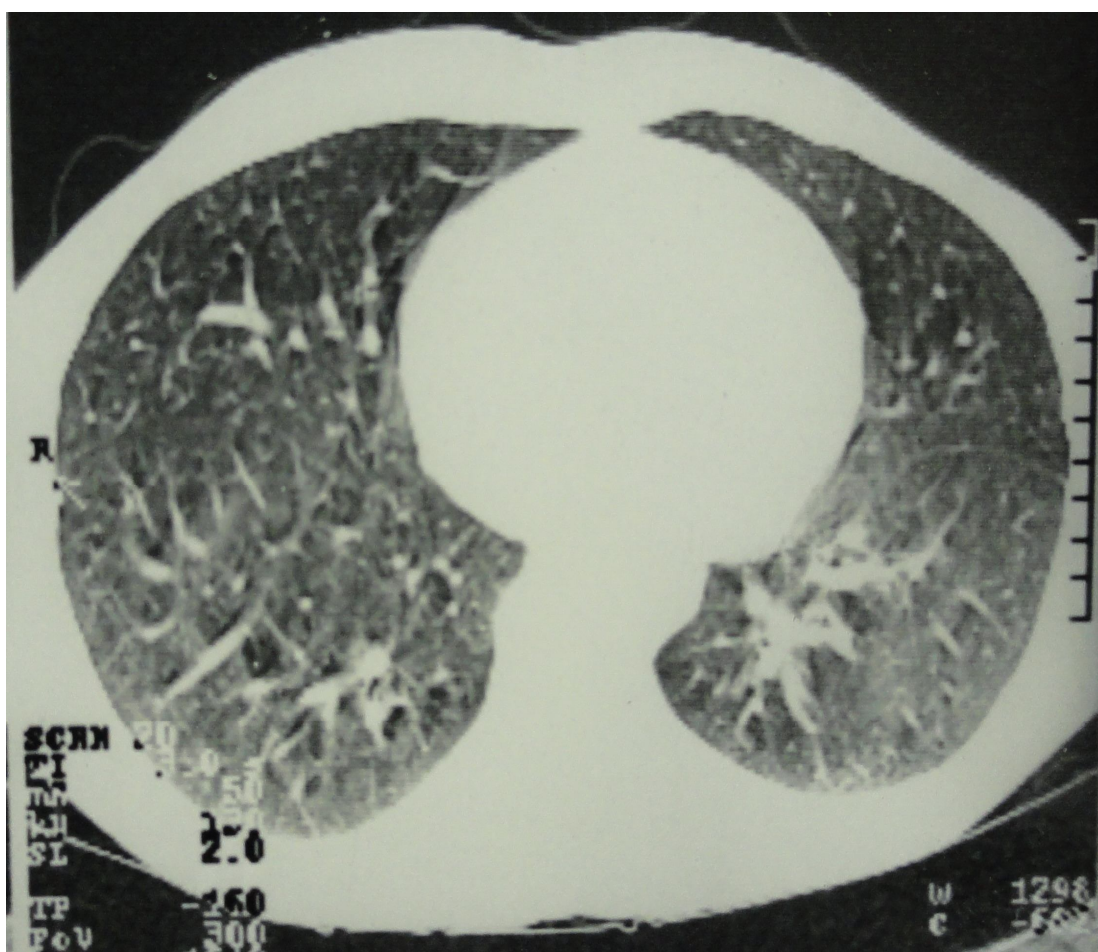


Рис.11. КТВР – перибронхиальный фиброз, центрилобулярная эмфизема, симптом “матового стекла”, центрилобулярные очажки.

Наиболее частыми непрямymi признаками ОБ, особенно хорошо выявляемыми на выдохе (примерно в 70% случаев), являются бронхоэктазы и участки мозаичной олигемии. При синдроме Маклеода посредством КТВР истинные бронхоэктазы выявляют в 30 – 100 % случаев.

Мозаичная олигемиа имеет "пятнистый" или "географический" тип распространения и является результатом гиповентиляции и "воздушной ловушки" в сегментах и дольках, соответствующих облитерированным бронхиолам. Облитерация бронхиол сопровождается вторичной вазоконстрикцией, развивающейся на фоне локальной гипоксии. Мозаичная олигемиа может быть единственным КТВР-признаком поражения бронхиол и иногда выявляется исключительно при выдохе. Области паренхимы легких, соответствующей неизменным бронхиолам, на выдохе становятся более плотными, в то время как пораженные сегменты остаются сверхпрозрачными, так как облитерация бронхиол препятствует полной эвакуации воздуха – феномен "воздушной ловушки". Благодаря различию в плотности нормальных и пораженных отделов паренхимы (нормальные сегменты выглядят более плотными – псевдозатемненными), а также перераспределению кровотока в сторону непораженных сегментов, может возникать феномен "псевдоматового стекла". Однако данный феномен отличается от паттерна заболеваний с признаками истинного "матового стекла" тем, что при последнем сосуды одинакового порядка и расположенные на одном и том же уровне (в зонах с повышенной и пониженной плотностью) имеют одинаковый калибр и, кроме того, на экспираторных сканах не выявляется "воздушной ловушки".

Признаки дезорганизации и деструкции легочной паренхимы, буллезные изменения при ОБ, как правило, отсутствуют, что позволяет четко отграничить ОБ от эмфиземы легких. КТВР позволяет также отличить ОБ от другой более частой причины обструкции ДП – бронхиальной астмы: так, после фармакологических проб с бронходилататорами при астме зоны "воздушной ловушки" или исчезают, или существенно уменьшаются.

В тех редких случаях, когда поражение бронхиол является диффузным и отсутствует неравномерность или "пятнистость" распределения КТВР-изменений, основным диагностическим признаком наряду с повышенной прозрачностью и диффузной олигемией является отсутствие уменьшения легочных объемов во время выдоха.

### **Функциональная диагностика**

Функциональные тесты. По данным тестов функции внешнего дыхания (ФВД) выявляется обструктивный паттерн: уплощение кривой поток – объем, снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных объемов. Обструкция, как правило, необратима. Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение максимального среднеэкспираторного потока (МСП 25-75%) . Инфекции дыхательных путей также могут вызвать изменением этого показателя, и хотя V. Starnes и соавт.(1989) показали, что снижение МСП 25-75% более выражено при ОБ, чем при инфекционных бронхобронхиолитах, такая информация вряд ли может помочь в дифференциальной диагностике этих процессов. Существуют определенные закономерности изменения функциональных показателей: раньше всего происходит снижение МСП 25-75% при относительно нормальной величине ОФВ<sub>1</sub>, затем вскоре происходит и уменьшение форсированной жиз-

ненной емкости легких (ФЖЕЛ), сопровождающееся значительным увеличением остаточного объема легких (ООЛ). Показатель ОФВ1 претерпевает большие изменения, чем ФЖЕЛ, что закономерно приводит к уменьшению соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (коэффициента Тиффно).

При посттрансплантационном ОБ может присутствовать и небольшой рестриктивный компонент, проявляющийся снижением общей емкости легких (ОЕЛ), что, вероятнее всего, является следствием послеоперационных изменений грудной клетки. Диффузионная способность легких обычно умеренно снижена. Изменения газового состава артериальной крови обычно несколько отличны от таковых при других обструктивных заболеваниях легких – чаще выявляют гипоксемию и гипокапнию, гиперкапния крайне редка. Характерно расширение альвеолоартериального градиента до 20 мм рт.ст. и выше.

Еще одним диагностическим тестом, который может иметь определенное значение для оценки активности ОБ, является определение окиси азота в выдыхаемом воздухе. Выдыхаемый NO (eNO) признан адекватным маркером для неинвазивной оценки воспаления ДП при бронхиальной астме, муковисцидозе, бронхоэктатической болезни. Исследования по определению eNO при ОБ пока немногочисленны и их результаты довольно противоречивы.

### **Бронхоскопия, биопсия легких и БАЛ**

Бронхологическая картина обычно не имеет характерных особенностей, так как патологические изменения локализуются дистальнее бронхов, доступных обзору, однако бронхоскопия позволяет получить биопсийный материал и выполнить БАЛ. Трансбронхиальная биопсия (ТББ) признана довольно ценным диагностическим методом при ОБ, так как может многократно выполняться у одного и того же больного, однако чувствительность ТББ колеблется от 15 до 60 % по сравнению с "золотым" стандартом диагностики – открытой биопсией легких. Низкая чувствительность связана с неравномерностью распространения патологических изменений и небольшим объемом биопсийного материала. Специфичность ТББ довольно высока, т.е. при наличии в биоптате морфологической картины ОБ вероятность развития ОБ велика. КТ-исследование может помочь более точно определить локализацию для возможной биопсии легких. Результативность ТББ повышается при взятии нескольких биоптатов, некоторые авторы рекомендуют брать от 6 до 12 биоптатов. Когда образцы ткани легких, полученные при ТББ, неинформативны, проводят открытую биопсию легких или торакоскопическую биопсию. Перспективным методом ранней диагностики посттрансплантационного ОБ является определение экспрессии антигена МНС II класса на клетках эпителия бронхиол, полученных при ТББ.

Цитологический анализ БАЛ практически не несет какой-либо информации при развитии ОБ, большее значение придается исследованию не клеточных компонентов (или растворимых факторов) БАЛ, которые являются потенциальными маркерами иммуновоспалительных процессов при ОБ. При посттрансплантационном ОБ изучалось значение таких растворимых факто-

ров БАЛ, как рецепторы ИЛ-2 (S, цитокины ИЛ-6 и фактор некроза опухоли, ИЛ-8. Хотя перечисленные факторы могут отражать процессы иммунной активации и воспаления ДП, ни один из этих маркеров не обладает достаточной чувствительностью, специфичностью и предсказательной ценностью при мониторинговании воспаления при ОБ.

### Лечение

ОБ считается заболеванием с крайне плохим ответом на проводимую терапию, и, следовательно, неблагоприятным прогнозом. Ввиду того, что заболевание чаще всего диагностируется на стадии развития в бронхиолах грубых фиброзных изменений, никакая противовоспалительная терапия не может вызвать обратного развития процесса. Целью терапии является не восстановление нормального морфофункционального состояния легких, а стабилизация воспалительного и фибропролиферативного процессов и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Иногда при ранней диагностике заболевания, когда отсутствуют грубые фиброзные изменения бронхиол, "агрессивная" терапия позволяет добиться регрессии патологического процесса.

Терапией выбора являются глюкокортикостероиды: обычно назначаются преднизолон per os в дозе 1 – 1,5 мг на 1кг массы тела, метилпреднизолон внутривенно – до 1г/сутки в течение 3 – 5 дней. Применение преднизолона в дозе 60 – 100 мг в сутки в течение 6 – 8 недель рекомендовано при постингаляционном ОБ. Применение стероидов у детей при развитии ОБ после вирусных инфекций должно быть ограничено лишь тяжелыми формами заболевания. При РА и лекарственном ОБ стероиды чаще всего неэффективны.

Однако следует учесть, что несмотря на проведение в посттрансплантационном периоде иммуносупрессии по современной схеме с использованием трех препаратов – преднизолона (0,2 мг/кг в сутки), циклоспорина А (концентрация в цельной крови 600 – 800 нг/мл) и азатиоприна (1 – 2 мг/кг в сутки) примерно у трети пациентов все равно развивается ОБ, то есть, даже цитостатические препараты не гарантируют успеха в лечении таких больных. Существуют единичные сообщения о возможности успешного применения циклофосфамида при ОБ. Применяется следующую схему: в первые 5 дней назначают циклофосфамид в дозе 4 мг/кг внутривенно, а затем переходили на длительный прием препарата per os в дозе 2 мг/кг. Эффективность циклофосфамида была также отмечена при терапии больного с ОБ, развившимся после трансплантации одного легкого: назначение препарата внутрь в дозе 50 – 75 мг/кг в сутки к 3-му месяцу привело к восстановлению ОФВ1 и вентиляционно-перфузионных отношений в пересаженном легком. Перспективным направлением терапии ОБ является применение новых иммуносупрессивных препаратов, таких как Tacrolimus (FK 506), Mycophenolate Mofetil (MMF), Sirolimus (Rapamycin). Получены первые положительные результаты при использовании препарата FK 506 (концентрация в цельной крови 10 – 20 нг/мл) у больных с синдромом ОБ.

В некоторых ситуациях большое значение имеют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГ), особенно выраженное улучшение наступает при их назначении больным с ОБ, развившимся после ингаляции NO<sub>2</sub>. При первых симптомах постингаляционного ОБ ИГ должны применяться с первых же часов заболевания

При ОБ применяется также и симптоматическая терапия: при развитии гипоксемии – кислородотерапия, при инфекционных осложнениях – антибиотики и противогрибковые препараты, часто применяются ингаляционные симпатомиметики, хотя их эффективность невысока.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

ВЫБЕРИТЕ ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ

1. КАКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТНОСЯТСЯ К ГРУППЕ ГРАНУЛЕМАТОЗОВ:

- 1) саркоидоз
- 2) аденоматоз
- 3) туберкулез
- 4) альвеолит
- 5) карциноматоз

2. КАКОВ ИСХОД САРКОИДНОЙ ГРАНУЛЕМЫ:

- 1) казеоз
- 2) творожистый некроз
- 3) фиброз
- 4) спонтанное рассасывание

3. К ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) бронхоэктатическая болезнь
- 2) гранулематоз Вегенера
- 3) синдром Картагенера
- 4) идиопатический фиброзирующий альвеолит

4. ДЛЯ ЛЕГОЧНЫХ ДИССЕМИНАЦИЙ ХАРАКТЕРЕН:

- 1) обструктивный тип нарушения вентиляции
- 2) рестриктивный тип нарушения вентиляции
- 3) обтурационный тип нарушения вентиляции

5. ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ:

- 1) нарушения диффузии
- 2) нарушения перфузии
- 3) нарушения вентиляции по обструктивному типу
- 4) нарушения вентиляции по рестриктивному типу

6. ПРИ САРКОИДОЗЕ ПОРАЖАЮТСЯ:

- 1) надпочечники
- 2) кожа
- 3) кости
- 4) внутригрудные лимфоузлы
- 5) легкие

7. ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ САРКОИДОЗЕ:

- 1) узловатая эритема
- 2) ознобленная волчанка
- 3) крапивница

4) дерматит

8. СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА, ЭТО:

- 1) узловая эритема
- 2) лихорадка
- 3) полиартрит
- 4) поражения глаз
- 5) 2-х сторонняя лимфаденопатия

9. СИНДРОМ ХЕЕФОРДА, ЭТО:

- 1) 2-х сторонняя лимфаденопатия
- 2) узловая эритема
- 3) поражение слюнных желез
- 4) поражение глаз
- 5) поражение лицевого нерва

10. ГРАНУЛЕМА ПРИ САРКОИДОЗЕ:

- 1) неказеифицированная эпителиоидно - клеточная
- 2) казеифицированная эпителиоидно - клеточная
- 3) гранулема с клетками Березовского - Штермберга
- 4) Ашофф-Талалаевская гранулема

11. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА ПРИМЕНЯЕТСЯ:

- 1) проба Коха
- 2) проба Манту
- 3) проба Квейма-Зильбаха
- 4) проба Урбаха

12. В ИММУНОГЕНЕЗЕ САРКОИДОЗА ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ:

- 1) В - лимфоциты
- 2) Т – лимфоциты, хелперы
- 3) Т – лимфоциты, киллеры
- 4) Т – лимфоциты, супрессоры

13. I СТАДИЯ САРКОИДОЗА:

- 1) поражение внутригрудных лимфоузлов и легких
- 2) поражение внутригрудных лимфоузлов
- 3) поражение легких

14. II СТАДИЯ САРКОИДОЗА:

- 1) поражение внутригрудных лимфоузлов и легких
- 2) поражение внутригрудных лимфоузлов
- 3) поражение легких

15. III СТАДИЯ САРКОИДОЗА:

- 1) поражение внутригрудных лимфоузлов и легких

- 2) поражение внутригрудных лимфоузлов
- 3) поражение легких

16. ПРИ САРКОИДОЗЕ ОТМЕЧАЕТСЯ:

- 1) гиперкальциемия
- 2) гиперхолестеринемия
- 3) гипокальциемия
- 4) гипонатриемия

17. ПРИ САРКОИДОЗЕ ОТМЕЧАЕТСЯ:

- 1) уменьшение уровня ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови
- 2) повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови
- 3) повышение ренина в сыворотке крови
- 4) повышение ангиотензина в сыворотке крови

18. БИОПСИЯ КОЖИ ПРИ САРКОИДОЗЕ ПОКАЗАНА:

- 1) из участков узловой эритемы
- 2) из участков ознобленной волчанки
- 3) из грануляции рубцов
- 4) из неизмененных участков

19. “ЗОЛОТОЙ” СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА:

- 1) компьютерная томография
- 2) рентгенография легких
- 3) проба Квейма – Зильбаха
- 4) открытая биопсия легких

20. ПРИ САРКОИДОЗЕ 1 СТАДИИ ПОКАЗАНА:

- 1) биопсия кожи
- 2) медиастиноскопия с биопсией внутригрудных лимфоузлов
- 3) открытая биопсия легкого
- 4) трансбронхиальная биопсия легких

21. ПРИ САРКОИДОЗЕ II СТАДИИ ПОКАЗАНА:

- 1) биопсия кожи
- 2) медиастиноскопия с биопсией внутригрудных лимфоузлов
- 3) открытая биопсия легкого
- 4) трансбронхиальная биопсия легких

22. ПРИ САРКОИДОЗЕ III СТАДИИ ПОКАЗАНА:

- 1) биопсия кожи
- 2) медиастиноскопия с биопсией внутригрудных лимфоузлов
- 3) открытая биопсия легкого

4) трансбронхиальная биопсия легких

23. В ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА ПРИМЕНЯЮТСЯ:

- 1) кортикостероиды
- 2) антибиотики
- 3) цитостатики
- 4) антисептики

24. ДОЗА КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА:

- 1) 0,2 мг /кг веса в сутки
- 2) 0,5 мг /кг веса в сутки
- 3) 1,0 мг /кг веса в сутки
- 4) 2,0 мг /кг веса в сутки

25. МИНИМАЛЬНАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ БЕЗ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ:

- 1) 1 месяц
- 2) 2 месяца
- 3) 3 месяца
- 4) 6 месяцев

26. ВОЗМОЖНО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ САРКОИДОЗЕ:

- 1) тиосульфата натрия
- 2) делагила
- 3) атровента
- 4) гипотиазида

27. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ САРКОИДОЗА:

- 1) тальк
- 2) пыльца сосны
- 3) Домашняя пыль
- 4) эпидермальные аллергены

28. ТУБЕРКУЛИНОВЫЕ ПРОБЫ ПРИ САРКОИДОЗЕ:

- 1) отрицательные
- 2) положительные
- 3) гиперергические

29. У 47-ЛЕТНЕЙ БОЛЬНОЙ - РАБОТНИЦЫ ПТИЦЕФАБРИКИ В ПОСЛЕДНИЕ МЕСЯЦЫ НАРАСТАЕТ ОДЫШКА ОБЪЕКТИВНО: АКРОЦИАНОЗ, БАРАБАННЫЕ ПАЛЬЦЫ. 2-Х СТОРОННЯЯ КРЕПИТАЦИЯ, АКЦЕНТ 2 ТОНА НА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИ – СЕТЧАТОСТЬ И УСИЛЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО РИСУНКА. КАКОВА ПРИЧИНА ОДЫШКИ:

- 1) митральный стеноз
- 2) экзогенный аллергический альвеолит
- 3) хроническая обструктивная болезнь легких
- 4) застойная пневмония
- 5) гематогенно-диссеминированный туберкулез легких

30. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА:

- 1) аммиак
- 2) пары тяжелых металлов
- 3) термофильные актиномицеты

31. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА:

- 1) гранулематоз
- 2) альвеолит
- 3) бронхиолит
- 4) васкулит

32. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ:

- 1) рентгенография легких
- 2) компьютерная томография
- 3) бронхоскопия
- 4) эхокардиография

33. К ДИССЕМНИРОВАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) бронхиальная астма
- 2) гистиоцитоз Х
- 3) бронхоэктатическая болезнь
- 4) острая интерстициальная пневмония

34. ПОРАЖЕНИЕ НОСА И ПАЗУХ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ:

- 1) гранулематозе Вегенера
- 2) экзогенном аллергическом альвеолите
- 3) облитерирующем бронхиолите
- 4) карциноматозе легких

35. СИНДРОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ОТМЕЧАЕТСЯ ПРИ:

- 1) экзогенном аллергическом альвеолите
- 2) токсическом фиброзирующем альвеолите
- 3) синдроме Чардж-Стросса
- 4) гистиоцитозе Х

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

Вопрос	Ответ
1	1,3
2	3,4
3	2,4
4	2
5	1,4
6	2,3,4,5
7	1,2
8	1,2,3,5
9	1,2,4,5
10	1
11	3
12	2
13	2
14	1
15	3
16	1
17	2
18	2,3
19	4
20	2
21	2,3
22	1,3
23	2
24	3
25	1,2
26	2
27	1
28	1
29	3
30	1,2,3
31	1,2
32	2,4
33	1
34	3

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### *Основная литература:*

1. Внутренние болезни / Под ред. А.И. Мартынова, Н.А. Мухина, В.С. Моисеева. – М.: Медицина, 2004.
2. Маколкин В.А. Овчаренко С.И. Внутренние болезни. – М.: Медицина, 2005.

### *Дополнительная литература:*

1. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 2-15.
2. Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангреганса у взрослых: особенности диагностики и лечения. Руководство по гематологии под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2003.
3. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания. – М.: Мед. лит., 2003.
4. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях легких // Русский Медицинский Журнал. – 2002. – Т. 10, № 23.
5. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Уилсона, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. В двух томах. Пер. с англ. – М., Практика – Мак-Гроу – Хилл (совместное издание), 2002.