

НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«АССОЦИАЦИЯ МОСКОВСКИХ ВУЗОВ»

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

**РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

Москва 2011 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	2
2. Экзогенный аллергический альвеолит.....	20
3. Фиброзирующий альвеолит.....	37
4. Дефицит альфа-1-антитрипсина.....	47
5. Идиопатический фиброзирующий альвеолит.....	64
6. Идиопатический гемосидероз легких.....	81
7. Идиопатический легочный гемосидероз у детей.....	84
8. Синдром Гудпасчера.....	87
9. Саркоидоз.....	97
10. Саркоидоз органов дыхания.....	123
11. Основные методы диагностики саркоидоза органов дыхания в настоящее время.....	135
12. Лучевые методы в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания.....	145
13. Альвеолярный протеиноз легких.....	148
14. Синдром Зиверта-Картагенера.....	152
15. Список литературы.....	156

## ВВЕДЕНИЕ

Значительный прогресс в пульмонологии детского возраста, достигнутый в последние десятилетия, позволил диагностировать различные формы хронической бронхолегочной патологии, которые ранее поглощались общим понятием «хронические неспецифические заболевания легких». В немалой степени прогрессу пульмонологии способствовало появление новых методов диагностики: бронхолегочных, функциональных, рентгенологических, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, морфологических и иммунобиохимических. В результате было полностью пересмотрено понятие «хроническая пневмония», что нашло свое отражение в «Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» (2008) в виде двух новых разделов— наследственных и интерстициальных болезней легких. Распознавание их представляет немалые трудности. Это одна из наиболее сложных диагностических, патогенетических и терапевтических проблем современной пульмонологии.

Существует несомненная связь хронических заболеваний легких у детей и лиц зрелого возраста. Это единая клиническая проблема для педиатров и терапевтов, она имеет не только медицинское, но и социальное значение. Хронические заболевания органов дыхания, начавшиеся в детском возрасте, нередко приводят к инвалидизации больных в зрелом возрасте, а иногда и к драматическим исходам.

**Наследственные заболевания** среди детей с хроническими воспалительными болезнями легких диагностируются у 5-6% больных. Это моногенно наследуемые болезни легких: идиопатический диффузный фиброз, первичная цилиарная дискинезия, гемосидероз легких, легочный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, семейный спонтанный пневмоторакс; другие наследственные заболевания, при которых с большим постоянством поражается бронхолегочная система (муковисцидоз, иммунодефицитные состояния), моногенные заболевания соединительной ткани — синдромы Марфана и Элерса— Данло с хроническим процессом в легких. Рецидивирующие и

хронические, длительно не поддающиеся лечению заболевания, особенно в детском возрасте, часто относятся к наследственным формам патологии (Бочков Н.П. и др., 1984).

**Интерстициальные болезни легких у детей (ИБЛ)**— это гетерогенная группа заболеваний, при которых первично поражаются интерстиций, легочные капилляры, альвеолы и периальвеолярная ткань. Заболевания характеризуются двусторонней диссеминацией, прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

В группу ИБЛ относятся различные по этиологии формы заболевания: альвеолиты (экзогенный аллергический, токсический, фиброзирующий); гранулематозы (саркоидоз, диссеминированный туберкулез и др.), диссеминации злокачественной природы (карциноматоз легких и др.); редкие формы диссеминации в легких (гемосидероз легких, синдром Гудпасчера, альвеолярный протеиноз, ангиоматоз легких и др.); интерстициальные фиброзы легких при системных заболеваниях (коллагенозы, кардиогенный пневмосклероз при хроническом гепатите и др.).

Начальный патогенный импульс запускает патологические иммунные реакции с участием различных типов клеток, вырабатывающих протеазы и оксиданты, которые повреждают интерстициальные и паренхиматозные структуры легочной ткани. Развиваются стереотипные изменения легочного интерстиция в виде воспалительной инфильтрации различной степени выраженности, продуктивного альвеолита, в последующем формируется фиброз (картина «сотого легкого»). Считают, что имеется генетическая предрасположенность к развитию диффузных заболеваний легких вследствие избыточного фиброзообразования в ответ на неспецифическое повреждение легочного эпителия.

Несмотря на большое разнообразие клинических форм ИБЛ, для них характерны **общие клинические симптомы, при появлении которых у врача должно появиться подозрение на ИБЛ.**

У детей респираторные симптомы могут быть нечеткими и длительное время расцениваться как проявления других заболеваний. Болезнь начинается исподволь. Клинические симптомы могут вовсе отсутствовать при наличии рентгенологической симптоматики.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности (ДН). Одышка — главный симптом практически всех ИБЛ, имеет место у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста, и является наиболее ранним признаком заболевания. ДН вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, имеет неуклонно прогрессирующий характер. У некоторых больных одышка сопровождается свистящим дыханием. Эти проявления заболевания ошибочно могут быть приняты за бронхиальную астму. У больных с ИБЛ, как правило, отмечается непродуктивный кашель или со скудной слизистой мокротой.

Цианоз менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей при кормлении.

Как правило, в процессе болезни отмечается значительное похудание детей, отставание в росте. Частым и прогностически неблагоприятным признаком ИБЛ, как у взрослых больных, так и у детей, является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократа»). С большим постоянством наблюдаются различные деформации грудной клетки.

Физикальные изменения со стороны легких при ИБЛ достаточно специфичны. У больных на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие «целлофановые» хрипы. Они могут быть непостоянными по своей выраженности и локализации. **Несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких является одним из важнейших дифференциально-диагностических признаков, позволяющих клинически отличить ИБЛ от других хронических заболеваний бронхолегочной системы.**

В поздние стадии заболевания, как правило, отмечаются прогрессирование одышки, формирование легочно-сердечной недостаточности за счет гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения.

В результате снижения диффузионной способности легких, развития вентиляционно-перфузионного дисбаланса у больных определяется артериальная гипоксемия на ранних этапах заболевания лишь при физической нагрузке. По мере прогрессирования процесса гипоксемия регистрируется в покое, сопровождаясь гипокапнией. Гиперкапния появляется в далеко зашедших случаях заболевания. При исследовании функции внешнего дыхания обнаруживается преимущественно рестриктивный тип нарушения вентиляции, снижение основных легочных объемов.

Важнейшими диагностическими методами при ИБЛ являются рентгенологические методы обследования грудной клетки. Все большее значение приобретает компьютерная томография высокого разрешения. На ранних стадиях болезни определяются преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», мелкоочаговые тени. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки интерстициального фиброза, полостные образования, формируется картина «сотового легкого».

Наиболее точная диагностика большинства ИБЛ возможна при помощи оценки биопсийного материала легких. Биопсия легких считается в настоящее время золотым стандартом в диагностике ИБЛ, позволяющим не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания. Однако биопсия показана и возможна далеко не во всех случаях ИБЛ: в настоящее время проводится только у 11-12% больных с интерстициальными болезнями легких.

**Клинические формы интерстициальных болезней легких у детей, принципы диагностики и лечения:**

У детей выделяют интерстициальные болезни легких известной и неустановленной этиологии (Таточенко В.К., 2006). К ИБЛ установленной

этиологии относят экзогенный аллергический альвеолит (J67), токсический фиброзирующий альвеолит (J70.1-70.8), при дефиците А-1-антитрипсина (E88.0) поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани и рахите. К ИБЛ неизвестной этиологии относятся идиопатический фиброзирующий альвеолит (J84.1), идиопатический гемосидероз легких (J84.8), саркоидоз (D86), альвеолярный протеиноз легких (J84.0), легочный альвеолярный микролитиаз (J84.0).

ИБЛ у детей, имея многие сходные клинические симптомы и рентгенологические данные, отличаются по морфологическим признакам, имеют разный прогноз и схемы лечения.

**ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ (ЭАА)** имеет наибольшее клиническое значение среди ИБЛ у детей, относится в группу гиперсенситивных (гиперчувствительных) пневмонитов с диффузным поражением альвеолярных структур, окружающей их интерстициальной ткани легкого, а также терминальных бронхиол. В последние годы наблюдается значительное увеличение тяжелых хронических форм этого заболевания (Лев Н.С., Ружицкая Е.А., 2008). Формирование ЭАА возможно у детей самого разного возраста, имеются наблюдения развития болезни в первые месяцы жизни ребенка.

**Этиология.** ЭАА является иммунопатологическим заболеванием, обусловленным вдыханием органической пыли, содержащей различные антигены. В настоящее время известно около 50 антигенов, которые могут вызывать ЭАА. Формирование ЭАА у детей связывается с проживанием в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами.

На сегодняшний день установлена этиологическая роль антигенов грибов термофильных актиномицетов, *Aspergillus* и *Penicillium*. Другие антигены связаны с белками животных, рыб, птиц и насекомых (легкое любителей волнистых попугайчиков или легкое голубеводов).

**Патогенез.** Ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов. При повторном вдыхании органических антигенов, провоцирующих

ЭАА, нарастает образование преципитирующих антител класса Ig G и иммунных комплексов в легких. Однако при ЭАА, особенно у детей, могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа, что объясняет нередкое сочетание заболевания с бронхиальной астмой (до 25% случаев).

**Клиника.** В зависимости от течения выделяют острую, подострую и хроническую формы ЭАА. Клиническая картина ЭАА не зависит от вида аллергена.

При острой форме через несколько часов после массивного контакта с виновным аллергеном появляются симптомы, напоминающие грипп: повышение температуры тела с ознобом, головная боль, миалгии. Появляется сухой кашель, одышка, при аускультации рассеянные мигрирующие или с постоянной локализацией мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, крепитация на вдохе без признаков обструкции.

При прекращении контакта с антигеном возможно полное выздоровление через несколько дней или недель. При повторных контактах развиваются рецидивы болезни, которые могут носить подострый характер, остаются нераспознанными, что ведет неожиданно для пациента и врача к переходу болезни в хроническую форму. Основным признаком подострой формы является одышка, которая сохраняется в течение нескольких недель или месяцев.

При хронической форме типичными в клинике являются постоянная одышка, кашель с отделением слизистой мокроты. При физической нагрузке одышка усиливается, развивается цианоз. При аускультации выслушиваются постоянные крепитирующие хрипы. Постепенно ухудшается самочувствие, появляются слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, потеря веса, снижение двигательной активности. При осмотре определяется деформация грудной клетки в виде ее уплощения, развиваются изменения по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».

В клиническом анализе крови во время обострения умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Иммунологические методы исследования входят в число стандартных методов исследования у больных ЭАА: определение сывороточных преципитирующих Ig G к наиболее распространенным антигенам. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови повышена при всех формах заболевания.

Анализ газового состава крови и КОС является стандартным методом исследования: характерна гипоксемия,  $P_{aCO_2}$  остается нормальным или незначительно снижено. Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявить нарушение вентиляции рестриктивного типа с уменьшением легочных объемов (ЖЕЛ, ОБЛ). При острой и подострой формах ЭАА возможны также нарушения вентиляции обструктивного типа, связанные со снижением проходимости мелких бронхов вследствие бронхиолита.

Рентгенологические признаки варьируются в зависимости от формы болезни. Многие пациенты с острым и подострым ЭАА имеют нормальную рентгенограмму.

Компьютерная томография высокого разрешения с большой точностью выявляет ранние изменения легочной паренхимы. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечаются изменения в виде мелких (милиарных) очаговых теней, расположенных преимущественно в области средних отделов легких, иногда понижение прозрачности легочной ткани — симптом «матового стекла». Могут быть множественные инфильтративные облаковидные или более плотные тени с обратным развитием в течение недель или месяцев. Характерно для ЭАА исчезновение рентгенологических изменений после прекращения контакта с аллергеном.

При хронической форме рентгенологические изменения значительные: диффузное усиление и деформация легочного рисунка за счет фиброзного утолщения легочного интерстиция, ячеистость, кистозные просветления— картина «сотового легкого».

Диагностические критерии ЭАА не являются строго установленными. Среди установленных необходимых критериев ЭАА, опубликованных аллергическим торакальным обществом (1998), выделяют:

- диагностические критерии: контакт со специфическим антигеном, одышка при физической нагрузке, хрипы на вдохе, лимфоцитарный альвеолит (если выполнен бронхоальвеолярный лаваж);
- признаки, позволяющие предположить диагноз: повторные эпизоды повышения температуры тела, инфильтративные изменения в легких по данным рентгенографии, снижение диффузионной способности легких, обнаружение в сыворотке крови преципитирующих антител к специфическому антигену, гранулемы при биопсии легкого (обычно необходимость в ней отсутствует), улучшение состояния после прекращения контакта с аллергеном.

Дифференциальный диагноз зависит от формы ЭАА. Острую форму необходимо дифференцировать с острым бронхолитом, пневмонией, бронхиальной астмой, милиарным туберкулезом; хроническую форму— с большой группой заболеваний, сопровождающихся диффузным фиброзом (облитерирующий бронхолит, поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани и др.).

#### *Диагностические признаки ЭАА, бронхиальной астмы и пневмонии*

Признаки	ЭАА	Бронхиальная астма	Пневмония
Наследственность		+	—
Интервал после контакта с аллергеном	5-8 часов	3-10 минут	—
Общие нарушения	Часто	Редко	Часто
Кашель	Сухой	Приступы	Часто влажный
Свистящее дыхание	Редко	Часто	Редко
Хрипы	Мелкопузырчатые, распространенные	Сухие, свистящие, распространенные	Нет или влажные локальные
Рентгенологические изменения	Диффузные, («матовое	Повышение прозрачности	Локальный инфильтрат или

	стекло»), реже инфильтрат	легочной ткани	очаг
Нарушения вентиляции	Рестриктивные	Обструктивные	Рестриктивные
Кожные пробы	Отрицательные	Положительные	—
Сывороточный IgE	Нормальный	Повышенный	Нормальный
Преципитины	+	—	—

**Лечение.** Обязательным является режим элиминации (прекращение контакта с аллергеном). Патогенетически обосновано назначение глюкокортикостероидных гормонов. В острую фазу — преднизолон до 2мг/кг в сутки внутрь с постепенным снижением дозы с начала положительной динамики клинической картины, затем поддерживающая доза— 5 мг в сутки в течение 2-3 месяцев. Альтернативный метод: пульс-терапия метилпреднизолоном 10-30 мг/кг 1-3 суток, 1 раз в месяц в течение 3-4 месяцев. При хронической форме ЭАА поддерживающая доза преднизолона назначается на 6-8 месяцев и более. Симптоматическая терапия по показаниям (бронхолитики, муколитики), дыхательная гимнастика, ЛФК. В некоторых случаях используется плазмаферез, гемосорбция и иммуносорбция.

**Прогноз.** При острой форме ЭАА прогноз благоприятный до полного выздоровления. При переходе в хроническую форму становится серьезным. Однако при ранней диагностике и своевременно начатой терапии у детей возможна положительная динамика и стабилизация процесса.

**ТОКСИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ (ТФА)** обусловлен токсическим действием химических веществ на респираторный отдел легких, а также повреждающим действием иммунных комплексов. У детей ТФА чаще связан с приемом лекарств (сульфаниламиды, метотрексат, меркаптопурин, азатиоприн, циклофосфан, фурадонин, фуразолидон, ганглиоблокаторы, бензогексоний, анаприлин, хлорпропамид). У подростков в анамнезе— контакт на производстве (газы, пары металлов, гербициды) или токсикомания.

**Клиника.** ТФА имеет сходную клиническую картину, лабораторные и функциональные показатели с ЭАА в острую и хроническую фазу заболевания

(с развитием пневмосклероза). В клинической картине преобладают одышка и сухой кашель, немногочисленные крепитирующие хрипы, рестриктивные нарушения, при развитии фиброза — снижение диффузионной способности легких, гипоксемия. Изменения на снимках могут появляться лишь при развитии фиброза.

**Лечение.** Срочная отмена «причинного» препарата, что может привести к полному выздоровлению. Назначение глюкокортикостероидов ускоряет обратное развитие легочных нарушений. При развитии фиброза эффективность лечения и прогноз существенно снижаются.

**ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА (А-1-АТ)** наследуется по аутосомно-доминантному (или кодоминантному) типу, проявляется патологическими изменениями в легких — панлобулярной эмфиземой и/или поражением печени. Кодоминантное наследование означает, что оба аллельных варианта гена экспрессируются, совместно определяя фенотип (уровень А-1-АТ в крови). Наиболее частый вариант аллеля, названный М-аллелем, обеспечивает продукцию нормального уровня белка. Индивидуумы, гомозиготные по Z-аллелю (ZZ), которых в популяции 1-2%, имеют дефицит А-1-АТ.

А-1-АТ — белок, продуцируемый клетками печени, содержится в фракции белков сыворотки крови, нейтрализует действие протеолитических ферментов (трипсина, эластаз и др.), выделяемых микроорганизмами и нейтрофильными лейкоцитами для уничтожения микробов. При дефиците А-1-АТ избыток протеаз вызывает деструкцию легочной ткани и развитие эмфиземы.

А-1-АТ накапливается в гепатоцитах, вызывая цирроз печени в раннем возрасте, в том числе в периоде новорожденности как врожденный цирроз печени.

**Клиника.** Хотя изменения в легких начинаются рано, часто в детстве, к возрасту 35-40 лет развивается одышка, повышается прозрачность легочных полей вследствие необратимых обструктивных изменений, эмфиземы, хронического бронхита. Прогрессирующая эмфизема описана у подростков,

курение и повторные легочные инфекции ускоряют процесс. У маленьких детей нет специфических черт. Обеднение кровотока в участках легких может быть первым проявлением заболевания, описаны пневмонии с быстрым развитием буллезной эмфиземы.

**Диагноз** у ребенка с диффузной эмфиземой, стойкой обструкцией и нарушением легочного кровотока подтверждается низким уровнем А-1-АТ в сыворотке крови, выявлением гомозиготного фенотипа (генотипа ZZ).

**Лечение.** Специфическая терапия включает в/в введение А-1-АТ, выделенного из сыворотки человека, а также аэрозоль генноинженерного препарата, лечение легочных инфекций вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции.

**ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ (ИФА)** — синонимы «идиопатический легочный фиброз», «криптогенный фиброзирующий альвеолит». По заключению Европейского респираторного и Американского торакального общества (1999), ИФА был признан заболеванием с гистологической картиной обычной интерстициальной пневмонии. В настоящее время к ИФА не относится ряд заболеваний, ранее считавшихся его вариантами, в частности острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена — Рича), облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИБЛ. У детей ИФА встречается редко.

**Этиология** неизвестна. Предполагается доминантный тип наследования. На возможность генетической предрасположенности указывают семейные случаи заболевания.

**Патогенез** заболевания обусловлен фиброзированием легочной ткани, отложением иммунных комплексов в капиллярах альвеол, влиянием органоспецифических антител. Воспаление в альвеолярном интерстиции приводит к его диффузному склерозу.

**Клиника.** Начало заболевания чаще подострое— с сухого кашля, одышки при физической нагрузке, утомляемости. Острое начало (у 1/3 больных) сопровождается фебрильной температурой. По мере прогрессирования заболевания нарастает одышка, грудная клетка уплощается, уменьшается ее экскурсия и окружность, амплитуда дыхательных движений снижается, масса тела и рост отстают от нормы, появляются и нарастают деформации дистальных фаланг «пальцев в виде» «часовых стекол» и «барабанных палочек». Акроцианоз и цианоз носогубного треугольника приобретают постоянный характер. При аскультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются мелкопузырчатые нежные крепитирующие хрипы в конце вдоха, напоминающие треск целлофана (чаще в нижних отделах легких).

ИФА имеет неуклонно прогрессирующее течение. Давление в легочной артерии повышается с формированием хронического легочного сердца и правожелудочковой недостаточностью. Часто развиваются осложнения в виде артритического синдрома, спонтанного пневмоторакса, эмболии легочной артерии.

Характерны изменения в иммунограмме: повышенное содержание Ig G (до 2000—4000 мг/л) и ЦИК (до 150 у.е.).

На ранних стадиях заболевания рентгенологических признаков может не быть. В дальнейшем признаки диффузного фиброза: снижение прозрачности легочной ткани (симптом матового стекла), сетчато-тяжистый рисунок, мелкоочаговые тени, при большей выраженности тяжистые уплотнения, ячеистые просветления, сужение легочных полей, высокое стояние диафрагмы.

Локальное снижение легочного кровотока (до 60-80% должной величины) и изменение ФВД (рестриктивный тип нарушения вентиляции), снижение диффузной способности легких указывают на степень развития фиброза.

Открытая биопсия легкого позволяет подтвердить диагноз в 90% случаев. В отличие от других альвеолитов при ИФА отсутствует связь с аллергенами и упорно прогрессирует фиброз.

**Лечение** малоэффективно. Используют глюкокортикостероидные гормоны преднизолон 1-1,5 мг/кг/сут. с переходом на поддерживающую дозу в течение 9-12 мес. или пульстерапию. Дополнительно назначают иммунодепрессанты (азатиоприн) или пеницилламин (купренил). Апробировано длительное применение ацетилцистеина в высоких дозах. Показаны длительный курс оксигенотерапии, плазмаферез, лимфоцитозферез.

**Прогноз** неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни— 3-6 лет.

**ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ (ИГЛ)**— опасное для жизни заболевание, которое характеризуется повторными кровоизлияниями в легкие и волнообразным рецидивирующим течением, обычно начинается в детском возрасте. Частота заболевания— 0,24-1,23 на 1 000 000 населения.

**Этиология** неизвестна. Актуальной гипотезой данного заболевания остается иммуноаллергическая, связанная с образованием аутоантител, поскольку терапия глюкокортикоидами и иммуносупрессорами оказывает эффект. Не исключается роль наследственного фактора.

**Патогенез.** В основе лежит процесс кровоизлияния в альвеолы с последующей импрегнацией солями железа в зоне кровоизлияния, утолщением интерстиция, развитием фиброза, легочной гипертензии и легочного сердца. В мокроте больных обнаруживаются макрофаги (гемосидерофаги), фагоцитирующие гемосидерин (соединение трехвалентного железа с липидно-белково-углеводным комплексом).

**Клиника.** У большинства детей начальные проявления заболевания приходятся на 3-4-й годы жизни: постепенно появляются одышка в покое, анемия. В момент криза можно выделить ведущую триаду признаков: кровохарканье, железодефицитную анемию, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме. Состояние больных в период обострения тяжелое: фебрильная лихорадка, мокрота при кашле ржавая, с кровью, нарастают дыхательная недостаточность и анемия (Hb до 20-30 г/л и ниже). При перкуссии отмечаются участки укорочения перкуторного звука, при аускультации— диффузные влажные мелкопузырчатые хрипы. Характерно увеличение печени

и селезенки. Период криза длится несколько дней, постепенно переходя в ремиссию.

Для анемии при ИГЛ характерны изменения в виде микроцитоза гипохромии, ретикулоцитоза, низкого уровня сывороточного железа. В крови определяется повышенное содержание ЦИК, низкие титры комплемента, гипергаммаглобулинемия у 10% больных— снижение уровня Ig A.

На рентгенограммах органов грудной клетки в момент криза определяются множественные очаговые тени кровоизлияний, местами сливные с обратным развитием в течение 10-14 дней, в периоде ремиссии— усиленный интерстициальный рисунок в виде мелкой сетки, много мелких (милиарных теней), образующих «картину бабочки». При бронхоскопии в бронхоальвеолярной жидкости обнаруживается более 20% сидерофагов, «индекс железа» выше 50 (норма— до 25).

**СИНДРОМ ХЕЙНЕРА (ГЕЙНЕРА)**— разновидность гемосидероза легких с гиперчувствительностью к коровьему молоку, по клинической картине не отличается от ИГЛ, но у больных обнаруживаются антитела (преципитины) и положительные кожные пробы к аллергенам молока. У некоторых детей болезнь сопровождается отставанием в физическом развитии, хроническим ринитом, средним отитом, аденоидитом. В плане обследования обязательно проводят определение антител к молоку.

**Диагноз** ИГЛ труден для постановки, считают, что он является диагнозом исключения, а именно надо исключить милиарный туберкулез, другие диффузные заболевания легких, вторичные формы гемосидероза (при кровотечениях, митральном стенозе, васкулите, коллагенозах и др.). В сомнительных случаях показана биопсия легких.

**Лечение** ИГЛ зависит от периода заболевания. В момент криза назначают преднизолон 1,5-3 мг/кг в сутки, строгое соблюдение безмолочной диеты с исключением любых продуктов, содержащих молочный белок. В периоде ремиссии— иммунодепрессанты в поддерживающей дозе: циклофосфамид (2мг/кг/сут) или азатиоприн (3мг/кг/сут).

**Прогноз** заболевания неблагоприятный. Больные умирают в период очередного криза от легочного кровотечения или от дыхательной и сердечной недостаточности. Средняя продолжительность жизни— 3-5 лет. Однако при отдельных вариантах легочного гемосидероза (синдром Хейнера) возможно спонтанное прекращение обострений и излечение.

**БОЛЕЗНЬ ГУДПАСЧЕРА** (гиперчувствительный ангиит) является одной из форм гемосидероза у подростков, чаще мальчиков. В патогенезе играют роль антитела, поражающие мембрану легочных альвеол и почечных клубочков.

**Клиника:** характерны легочные кровотечения, анемия, гематурия и другие признаки пролиферативного или мембранозного гломерулонефрита с быстрым развитием артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности.

**Лечение** по общим принципам. Описан положительный эффект от проведения плазмафереза.

**Прогноз** неблагоприятный, заболевание имеет неуклонно прогрессирующий характер.

**САРКОИДОЗ** — системное гранулематозное заболевание с поражением легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов, слизистых оболочек дыхательных путей, кожи, слюнных и околоушных желез, печени, селезенки, глаз и других органов. Заболеваемость саркоидозом составляет 0,1случая на 100000 детей в год и 10случаев на 100000 взрослых в год.

**Этиология** саркоидоза неизвестна.

Основным морфологическим субстратом является эпителиодноклеточная (саркоидная) гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток и инфильтрации лимфоцитов. Главное ее отличие от туберкулезных бугорков — в саркоидной гранулеме отсутствует центральный казеозный некроз.

**Клиника.** По характеру течения выделяют острый, подострый и хронический саркоидоз. В 20%случаев саркоидоз выявляется случайно при рентгенографии грудной клетки. В 90%случаев встречается поражение легких и

лимфатических узлов. В 30% случаев отмечаются общие симптомы, которые постепенно нарастают: лихорадка, похудание, повышенная утомляемость, недомогание. У детей заболевание часто имеет генерализованный характер, рецидивирующее течение.

**Диагностика** саркоидоза сложна, так как клиническая картина многообразна, а специфические пробы отсутствуют. Диагноз ставят на основании имеющейся клинической картины с последующим гистологическим подтверждением.

Патогномоничным является сочетание узловой эритемы или артрита с полициклически увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами.

В постановке диагноза имеет значение обнаружение гиперкальциемии и измененного иммунного статуса. Ведущую роль в патогенезе саркоидоза играют аллергические реакции замедленного типа, причина которых неизвестна.

У 50% больных выявляется поликлональная гипергаммаглобулинемия. Гиперкальциурия (гиперкальциемия при этом может отсутствовать) обусловлена, вероятно, секрецией 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> гранулемами. Для клинического анализа крови типична лейкопения, анемия отмечается редко; в острый период — повышение СОЭ.

**Рентгенография грудной клетки.** У 5-10% больных при первом обращении к врачу изменения на рентгенограмме отсутствуют (стадия 0), у 35-45% выявляется двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов (стадия I), у 25% — сетчато-узелковое поражение, линейные тени, двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов (стадия II), у 25% — ограниченные затемнения в легких (стадия III). Конечная стадия заболевания (стадия IV) проявляется необратимыми изменениями в легких — пневмосклерозом, смещением корней легких, бронхоэктазами, эмфиземой. Изредка могут наблюдаться единичные или множественные полости, очаговые тени, пневмоторакс, односторонний плевральный выпот, обызвествление лимфатических узлов.

Для исключения туберкулеза и грибковой инфекции проводят (не менее 3 образцов) исследование мокроты, лаважной жидкости и полученного при биопсии материала.

**Биопсия** позволяет более точно подтвердить диагноз саркоидоза: биопсия легкого — 85-90%, лимфатических узлов — 80%, печени — 70%, селезенки — 50%. Гранулемы в биоптатах легкого выявляются даже при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения легких. Гранулемы можно также обнаружить в коже, слизистой оболочке бронхов, слезных и слюнных железах, скелетных мышцах, конъюнктиве, слизистой носа, даже в отсутствие признаков поражения этих органов.

При наличии гранулемы необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями: саркоидоз, туберкулез, грибковые инфекции, лимфомы, другие злокачественные новообразования (в регионарных лимфатических узлах), бериллиоз, экзогенный аллергический альвеолит, первичный билиарный цирроз печени, проказа, бруцеллез, третичный сифилис, гигантоклеточный артериит.

**Лечение** саркоидоза неспецифическое, поскольку его течение отличается большим разнообразием и высокой частотой самопроизвольных ремиссий. Схемы терапии подбирают индивидуально. Основным методом терапии является использование глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды назначаются детям и подросткам практически всегда при любых формах и клинических вариантах в связи с опасностью генерализации и рецидивирования патологического процесса. Преднизолон назначается в дозе 1мг/кг в сутки, но не более 30-40мг в сутки. Затем дозу постепенно снижают в течение 6-12мес. Поддерживающая доза обычно составляет 5мг в день.

При невозможности применить гормональную терапию или при ее недостаточной эффективности используют хлорохин (хингамин, делагил) по 0,25г 1-2раза в сутки, витаминЕ — по 300 мг/сут, а также нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, реопирин, ацетилсалициловую кислоту). Применяют также плазмаферез,

физиотерапевтические процедуры, назначают диетотерапию. Дети, которые перенесли саркоидоз, должны состоять на диспансерном учете не менее 2 лет.

**Прогноз** в подавляющем большинстве случаев благоприятный. Под влиянием лечения, а в отдельных случаях и без него, симптомы болезни исчезают. Примерно у 60% больных через 2 года наступает самопроизвольная ремиссия, 20% больных выздоравливают в результате проведенного лечения. У 10-20% больных ремиссии достичь не удается.

**АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ ЛЕГКИХ** — редкое диссеминированное заболевание неизвестной этиологии, описано в 1958 году. В альвеолярной и интерстициальной ткани легкого происходит накопление фосфолипипротеидных соединений — производных сурфактанта в виде ШИК — положительных гранул без воспалительной реакции. Клиническая картина переменчива и неспецифична, что приводит к поздней диагностике заболевания. При врожденной (летальной, по клинике не отличимой от респираторного дистресс-синдрома) форме имеет место дефицит белка сурфактанта В.

Первичный (врожденный) легочный альвеолярный протеиноз объединяет гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутацией генов, кодирующих белки сурфактанта. Частота недостаточности сурфактанта составляет 1 на 5 млн новорожденных. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

При формах с более поздним началом в крови выявляются антитела класса Ig G к гранулоцитарному колониестимулирующему фактору. При этой форме одышка, навязчивый кашель могут появиться уже во 2-м полугодии жизни, лихорадка — менее чем у половины детей. Мальчики болеют в 3 раза чаще девочек. Наиболее частыми симптомами заболевания являются одышка, кашель, боль в груди, кровохарканье, «барабанные палочки», хрипы в легких, цианоз. Физикальные изменения скудные, постепенно развивается дыхательная недостаточность. Диффузные мелкие, сливные симметричные очажки, более густые в нижних долях, создают на снимках картину бабочки. Диагноз обосновывают биопсией легкого. Важно дифференцировать протеиноз с пневмоцистозом, дающим сходную картину.

**Лечение.** Гормоны не влияют на течение заболевания, аэрозоли с ацетилцистеином дают временное улучшение. Эффективен периодический лаваж.

**Прогноз.** Течение прогрессирующее, летальный исход возможен через 1-2 года после появления первых симптомов.

**ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ МИКРОЛИТИАЗ** — редкое и сложное для диагностики заболевание, впервые описано в 1933 году, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Этиология неизвестна.

В альвеолах формируются кристаллы трифосфата и карбоната кальция с примесью солей железа размером 50-200 мкм, имеющих концентрическую структуру. Описано около 400 случаев, чаще у лиц турецкого происхождения. Прогрессирование процесса ведет к фиброзным изменениям в межальвеолярных перегородках и дыхательной недостаточности в среднем возрасте. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, у детей чаще диагностируется случайно: симметричные мелкие кальцинаты на фоне диффузно усиленного рисунка. На рентгенограмме грудной клетки выявляется патогномичный симптом «песчаной бури». Течение заболевания длительное. Биопсия легкого для подтверждения диагноза нужна в сомнительных случаях.

**Лечение.** Заболевание резистентно к любой терапии; поскольку есть семейные случаи, рекомендуется обследование родственников.

Интерстициальные болезни легких у детей характеризуются многообразием нозологических форм и представляют в настоящее время важную проблему. Особенно актуальной является диагностика различных ИБЛ на ранних, еще обратимых стадиях болезни, поиск новых современных подходов к терапии этих угрожающих жизни ребенка заболеваний, рациональных методов консервативной терапии, способных предотвратить прогрессирование патологического процесса в легких.

## **ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ**

**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.

### **Этиология**

Чаще всего развитие ЭАА связано с профессиональными факторами, с хобби, а также может быть результатом воздействия окружающей среды.

Некоторые этиологические агенты, ответственные за развитие ЭЭА, представлены в таблице.

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 др.

#### **Причинные факторы экзогенного аллергического альвеолита**

Синдром	Источник антигена	Возможный антиген
Легкое фермера	Заплесневелое сено	Thermophilic Actinomycetes: <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> ; <i>Aspergillus</i> spp.
Багассоз	Сахарный тростник	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces sacchari</i>
Легкое лиц, выращивающих грибы	Компост	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Micropolyspora faeni</i>
Легкое лиц, использующих кондиционеры	Кондиционеры, увлажнители, обогреватели	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces viridis</i> , Ameba, Fungi
Субероз	Кора пробкового дерева	<i>Penicillium frequentans</i>
Легкое варшиков	Заплесневелый ячмень	<i>Aspergillus clavatus</i>

солода		
Болезнь сыроваров	Частицы сыра, плесень	<i>Penicillium caseii</i>
Секвойоз	Древесная пыль секвойи	<i>Ggaphium spp.</i> , <i>Pupullaria spp.</i> , <i>Alternaria spp.</i>
Легкое производящих детергенты	Детергенты, ферменты	<i>Bacillus subtilis</i>
Легкое любителей птиц	Экскременты, перхоть птиц	Сывороточные белки птиц
Легкое лабораторных работников	Моча и перхоть грызунов	Протеины мочи грызунов
Легкое нюхающих порошок гипофиза	Порошок гипофиза	Свиные и бычьи протеины
Легкое занятых в производстве пластмасс	Диизоцианаты	Toluene diisocyanate, diphenylmethane diisocyanate
"Летний" пневмонит	Пыль влажных жилых помещений (Япония)	<i>Trichosporon cutaneum</i>

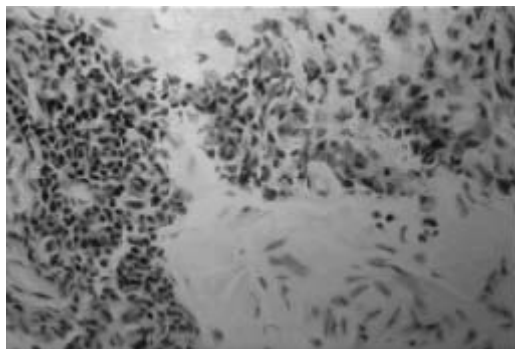
Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками - гамма-глобулином, альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез голубей, попугаев, индюшек, канареек и других птиц. Люди, ухаживающие за этими птицами, заболевают чаще всего при хроническом контакте с ними. Протеины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



***Рис. 1. Синдром "барабанных палочек" при ЭЭА хронического течения.***

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 ангидрид.



***Рис. 2. Эпителиоидноклеточная гранулема при подостром течении ЭАА (окраска гематоксилин-эозином; x 400).***

Причины ЭАА значительно различаются в разных странах и регионах. Так, в Великобритании среди форм ЭАА преобладает "легкое любителей волнистых попугаев", в США - "легкое пользующихся кондиционерами и увлажнителями" (15 - 70% всех вариантов), в Японии - "летний тип" ЭЭА, 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).



*Рис. 3. Обзорная рентгенограмма при ЭАА, хроническое течение. Диффузная инфильтрация и обогащение легочного рисунка, преимущественно в базальных отделах.*

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.

Имунокомплексные 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- $\alpha$ , 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** обычно развивается после массивной экспозиции известного антигена в домашних, производственных или окружающих условиях. Симптомы появляются через 4 - 12 ч 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 ч, 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.

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". В недавнем исследовании Sansores (1990) и соавт. симптом "барабанных палочек" был обнаружен у 51 % из 82 пациентов с болезнью "легкого любителей птиц". Следует заметить, что прогрессирование заболевания наблюдалось у 35% пациентов с симптомом "барабанных палочек" и только у 13% пациентов без него. 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 (М. Arshad и соавт.,1987). В одном из исследований, посвященном анализу 93 случаев ЭАА, S. Monkare и соавт. обнаружили, 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 (Р. Cook и соавт.,1988). Рентгенологические изменения при остром течении ЭАА обычно разрешаются в течение 4 - 6 нед 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 "сотого легкого".

Компьютерная томография (КТ) является более чувствительным методом визуализации ЭАА. КТ позволяет выявлять невидимые при обычной рентгенографии узелковые затемнения, зоны "матового стекла", "сотовые изменения". В исследовании D. Hansell и соавт. была показана достоверная корреляционная связь между выраженностью снижения прозрачности легочных полей по данным КТ и функциональными показателями - остаточным объемом и его отношением к общей емкости легких.

### **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 (D. Emanuel и соавт., 1964). 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 (S. Moncage, 1984). Часто выявляют повышенные уровни общих IgG и IgM, иногда также повышен уровень общего IgA (C. Aznar и соавт., 1988). У некоторых больных также обнаруживают умеренное повышение активности ревматоидного фактора. Довольно часто отмечают повышение уровня общей ЛДГ, что может отражать активность воспалительного процесса в пиренхиме легких (S. Matusiewicz и соавт., 1993).

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 (Y. Cormier и соавт., 1985). 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 (Y. Cormier и соавт., 1989; E. Tercho и соавт., 1987), а среди "любителей птиц" - в 51% (C. McSharry и соавт., 1984). У пациентов с ЭАА уровень преципитирующих антител не коррелирует с активностью заболевания и может зависеть от многих факторов, например у курильщиков он существенно ниже (K. Anderson и соавт., 1988). 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.

### **Функциональные тесты**

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 ч 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 (R. Seal и соавт., 1989). Примерно у 10 - 25 % пациентов обнаруживают признаки гиперреактивности дыхательных путей.

Повреждение альвеол при интерстициальных заболеваниях легких отражает снижение клиренса технеция ( $^{99m}Tc$ ), меченого ДТРА, из легких в кровь. S. Bourke и соавт. (1990) обнаружили, что скорость клиренса технеция была изменена у 20 некурящих голубеводов, которые имели нормальные показатели ДСЛ и ОЕЛ. Необходимо дальнейшее изучение данного метода на большой выборке больных ЭАА для подтверждения роли теста клиренса  $^{99m}Tc$ -ДТРА в рутинной клинической практике. 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 функциональными дефектами в дебюте заболевания может в дальнейшем наблюдаться прогрессирующее течение заболевания с развитием фиброза и обструкции мелких дыхательных путей.

### **Провокационные тесты**

Ингаляционные тесты были впервые проведены J. Williams (1963) в клинике Brompton; ему удалось воспроизвести симптомы острого ЭАА. Аэрозоли для тестов были приготовлены из пыли заплесневелого сена, из экстрактов заплесневелого сена и из экстрактов актиномицет, изолированных из заплесневелого сена. В каждом случае болезнь "воспроизводилась" у фермеров, имевших ЭАА в анамнезе. Ингаляционные тесты с экстрактами из "хорошего сена" у пациентов с "легким фермера" или с экстрактами заплесневелого сена у здоровых людей не приводили к появлению симптомов заболевания.

В отличие от пациентов с бронхиальной астмой провокационные тесты при ЭАА не вызывают немедленных симптомов или изменений легочных функций. Однако 4 - 6 ч спустя у пациентов с положительным ответом появляются диспноэ, слабость, повышение температуры, озноб, крепитация в легких. При исследовании ФВД выявляют значительное снижение ЖЕЛ и ДСЛ. Эти изменения обычно разрешаются в течение 10 - 12 ч (J. Fink, 1986). Материалы, которые используют для тестов, готовят из пыли "подозрительного" материала или из экстрактов смеси антигенов субстанций, полученных с помощью различных химических процессов. В каждом случае ингалируемые агенты являются смесью различных материалов и часто содержат неспецифические раздражители. В настоящее время не существует доступных коммерческих стандартизированных, высокоочищенных, специфичных антигенов для провокационных тестов. Более того, не существует стандартизированных методов для проведения тестов или надежных показателей доза - ответ. У чувствительных пациентов после теста может развиваться выраженное обострение заболевания. Нередко наблюдается значительная гипоксемия, возможно, поэтому многие пациенты неохотно идут на исследование. Из-за позднего развития симптомов и функциональных изменений, а также из-за потребности частого проведения спирометрии и диффузионных тестов провокационный тест занимает довольно много времени. В настоящее время принято оценивать результаты тестов по снижению ЖЕЛ,

увеличению числа лейкоцитов в крови, повышению температуры тела. К счастью, постановка диагноза ЭАА редко требует проведения таких процедур и провокационные тесты обычно проводятся только в исследовательских учреждениях. Однако при некоторых обстоятельствах, когда требуется убедительное доказательство причинного фактора заболевания (по экономическим или социальным причинам), проведение провокационных тестов становится необходимым. Одним из вариантов таких тестов может считаться наблюдение за пациентом в его естественных профессиональных или бытовых условиях. У больных с хроническим течением ЭАА часто не наблюдается существенного изменения симптомов, за исключением случаев контакта с массивной дозой "виновного" антигена, поэтому тесты натуральной экспозиции могут вызвать у пациентов известный скептицизм по поводу причины своего заболевания.

### **Гистологическая картина**

Частым признаком ЭАА являются неказифицирующиеся гранулемы, которые могут быть обнаружены в 67 - 70% 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 мес 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 и был описан при фатальном исходе заболевания (D. Barrowcliff, 1968). 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 сут 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 мес). Считается, что именно число тучных клеток наиболее точно отражает активность заболевания и степень активации процессов фиброгенеза (L. Vjermer и соавт., 1988). 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), протеины сурфактанта SP-A, SP-D. (Milman N., 1995)

### **Лечение**

Ключевым элементом и основой лечения ЭАА является исключение контакта с "виновным" агентом. Необходимо подчеркнуть, что у некоторых пациентов ремиссия заболевания может наступить и несмотря на последующие контакты с антигеном (S. Bourke и соавт., 1989). На моделях животных было показано, что хроническая экспозиция может приводить к десентизации и развитию иммунной толерантности. Такой иммунный ответ нуждается в дальнейшем изучении. Все-таки основное внимание следует сосредоточить на элиминации "виновного" агента. 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 нед. Эмпирическая схема при подостром и хроническом течении ЭАА включает преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 1 - 2 мес с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5 - 10 мг/сут). 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 (W. Корр и соавт., 1985). При появлении осложнений проводится симптоматическая терапия: кислород при дыхательной недостаточности, антибиотики при бактериальном бронхите, диуретики при застойной сердечной недостаточности и др.

### **ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ**

Фиброзирующие альвеолиты - общий термин для группы заболеваний, характеризующихся диффузной воспалительной инфильтрацией альвеол, обратимым интерстициальным пневмонитом, прогрессирующим до диффузного лёгочного фиброза.

#### **Распространённость**

Данные о распространённости идиопатического фиброзирующего альвеолита противоречивы (2,4-4,1 на 100000 населения), количество

поражённых этим заболеванием растёт. Распространённость экзогенных аллергических альвеолитов определяют географические, экологические, профессиональные и бытовые факторы, например частота заболевания у фермеров составляет 1-8%, у лиц, разводящих птиц, - 6-15%. Эпидемиология токсического фиброзирующего альвеолита в целом не изучена, например при лечении противоопухолевыми препаратами поражение лёгких возможно у 2,5-42,8% больных.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделены три нозологические формы фиброзирующих альвеолитов.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит - патологический процесс в лёгких неясной этиологии, сопровождающийся нарастающей дыхательной недостаточностью вследствие прогрессирующего пневмофиброза (синонимы: болезнь Хаммена-Рича для острых форм, синдром Хаммена-Рича для хронических форм).

Отдельно выделяют классификацию морфологических форм идиопатического фиброзирующего альвеолита (А. Katzenstein et al., 1998).

Обычная интерстициальная пневмония.

Десквамативная интерстициальная пневмония; облитерирующий альвеолит, сочетающийся с интерстициальной болезнью лёгких.

Острая интерстициальная пневмония.

Неспецифическая интерстициальная пневмония.

Экзогенные аллергические альвеолиты - группа заболеваний, вызываемых интенсивной и продолжительной ингаляцией пыли, содержащей белки животного и растительного происхождения или неорганические соединения, и характеризующихся аллергическим диффузным поражением альвеолярных и интерстициальных структур лёгких (синонимы: "лёгкое фермера", гиперчувствительный пневмонит, "лёгкое птицевода" и др.).

Токсический фиброзирующий альвеолит - патологический процесс в лёгких, возникающий вследствие воздействия на паренхиму токсических веществ и некоторых ЛС.

## **Фиброзирующие альвеолиты признаки**

Причина идиопатического фиброзирующего альвеолита до настоящего времени остаётся неизвестной. Высказаны предположения о вирусной природе заболевания, аутоиммунных механизмах его возникновения. Иногда это заболевание рассматривают как своеобразный коллагеноз, однако большинство авторов согласны с полиэтиологичностью этого состояния. Основной этиологический фактор экзогенных аллергических альвеолитов - некоторые микроорганизмы либо чужеродные белки (как растительного, так и животного происхождения), а также более простые химические вещества, вдыхаемые в больших количествах (в этиологическом плане экзогенные аллергический альвеолит и атопическая бронхиальная астма имеют много общего).

"Лёгкое фермера" вызывают споры термофильных актиномицетов (*Micro-polyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*), источник которых - заплесневелое сено.

"Лёгкое птицевода" (возникает у работников птицефабрик, голубеводов, любителей волнистых попугайчиков) обусловлено Аг перьев, белками помёта попугаев, голубей, кур.

"Лёгкое рабочего, обрабатывающего солод" обусловлено спорами *Aspergillus clavatus* (источник - заплесневелый ячмень, солод). "Болезнь работника зернохранилища" вызывают Аг зернового долгоносика (им бывает заражена мука).

"Лёгкое сыровара" этиологически связано с *Penicillus casei* (источник - заплесневелый сыр).

Пневмонит может также возникать у работников химической, фармацевтической, текстильной, деревообрабатывающей промышленности. Заболевание, связанное с использованием увлажнителя (кондиционера), вызывают термофильные актиномицеты.

Токсический фиброзирующий альвеолит вызывают химические вещества, применяемые в производстве, и некоторые ЛС. Производственные факторы: раздражающие газы (например, сероводород, хлор, аммиак), металлы

в виде паров, дымов, окислов и солей (например, Mn, Be, Hg, Ni), гербициды (например, смесь Бордо), пластмассы (например, полиуретан) и др. ЛС: большинство цитостатиков, нитрофураны и сульфаниламиды, бензогексоний, апрессин, карбамазепин, хлорпропамид и др.

### **Фиброзирующие альвеолиты признаки**

При идиопатическом фиброзирующем альвеолите в паренхиме лёгких происходят три взаимосвязанных процесса: интерстициальный отёк, интерстициальное воспаление (альвеолит) и интерстициальный фиброз.

Острая стадия. Поражение капилляров и клеток альвеолярного эпителия с интерстициальным и внутриальвеолярным отёком и последующим формированием гиалиновых мембран. Возможно как полное обратное развитие, так и прогрессирование до острой интерстициальной пневмонии.

Хроническая стадия. Процесс прогрессирует до обширного повреждения лёгкого и отложения коллагена (распространённый фиброз). Происходят разрывы альвеолярных пространств, выстланных атипичными (кубическими) клетками.

Терминальная стадия. Лёгочная ткань приобретает характерный вид пчелиных сот. Фиброзная ткань полностью замещает альвеолярную и капиллярную сеть с образованием расширенных полостей.

При экзогенном аллергическом альвеолите поступление в дистальные дыхательные пути частиц, обладающих антигенными свойствами, вызывает активацию иммунной системы. Инородные частицы захватывают альвеолярные макрофаги. Их гидролитические ферменты вызывают активацию системы комплемента, компоненты которого фиксированы на их рецепторах. Активация синтеза Ig В-лимфоцитами вследствие их антигенной стимуляции ведёт к образованию иммунных комплексов. Фиксация компонентов комплемента на поверхности иммунных комплексов делает эти комплексы доступными для поглощения фагоцитами. Высвобождающиеся при этом лизосомальные ферменты способны оказывать повреждающее действие на лёгочную паренхиму. Различная реакция на Аг у лиц, находящихся в

одинаковых условиях, свидетельствует о вероятной роли генетических факторов. Гуморальная форма ответа, связанная с В-лимфоцитами, включается на первом этапе заболевания. При дальнейшем воздействии Аг включаются реакции клеточного иммунитета, определяющие течение заболевания.

При токсическом фиброзирующем альвеолите реакция лёгочной ткани на воздействие различных этиологических факторов достаточно стереотипна и проявляется поражением капиллярного русла лёгких, нарушением диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану, нарушением аэрогематического барьера вследствие массивного некроза альвеолоцитов I типа, спадением альвеол вследствие метаплазии альвеолоцитов II типа и потери ими способности вырабатывать сурфактант.

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Абсолютные патогномоничные патоморфологические критерии идиопатического фиброзирующего альвеолита отсутствуют, однако отечественные авторы выделяют обычно два варианта заболевания - десквамативный, с преимущественным поражением альвеол, и муральный, с преимущественным поражением интерстициальной ткани лёгких.

При остром течении экзогенного аллергического альвеолита наблюдают отёк интерстициальной ткани лёгких, инфильтрацию альвеол и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами. Характерно образование гранулём, но эта фаза непродолжительная и сменяется пролиферативными процессами. Причиной облитерации альвеол является организация эндобронхиального экссудата, появляющегося в бронхиолах в острой стадии заболевания. При хроническом течении выявляют интерстициальный фиброз с деформацией бронхиол, участки эмфиземы лёгких и дистелектаза. Гранулёмы практически отсутствуют.

При токсическом фиброзирующем альвеолите выявляют некроз эндотелия лёгочных капилляров, трансудацию жидкой части крови в альвеолы и межальвеолярные перегородки, некроз альвеолоцитов I типа,

гиперплазию и метаплазию альвеолоцитов II типа, пролиферацию фибробластов с гиперпродукцией ретикулиновых и коллагеновых волокон. При токсическом фиброзирующем альвеолите, вызванном метотрексатом, отмечено образование гигантоклеточных гранулём.

### **Фиброзирующие альвеолиты симптомы**

Необходимость диагностического поиска в направлении фиброзирующих альвеолитов возникает при выявлении любых сочетаний следующих признаков: сухой кашель или кашель со скудной мокротой, цианоз, усиливающийся или возникающий при физической нагрузке, одышка, не объяснимая другими причинами, выслушивание нежной крепитации ("треск целлофана"), интерстициальные и/или очаговые изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании, рестриктивные нарушения вентиляционной способности, снижение диффузионной способности лёгких.

### **Жалобы и анамнез**

Начало идиопатического фиброзирующего альвеолита бывает острым или постепенным. Острое начало может сопровождаться ознобом и имитировать острое респираторное заболевание или пневмонию. При постепенном начале на первый план выступают одышка, сухой кашель или покашливание, быстрая утомляемость. Наиболее характерный признак - неуклонно прогрессирующая одышка, чаще инспираторная. Примерно у 20% больных могут быть преходящие артралгии.

Острый экзогенный аллергический альвеолит проявляется спустя 4-8 ч после попадания аллергена в сенсibilизированный организм. Появляется озноб, повышается температура тела, возникают одышка и сухой кашель, слабость, боль в груди, в суставах, головные боли. Возможно появление вазомоторного ринита. Хронические формы сопровождаются медленно прогрессирующей одышкой, утомляемостью и субфебрилитетом.

Токсический фиброзирующий альвеолит характеризуется одышкой, прогрессирующей при продолжающемся воздействии причинного фактора или при переходе патологического процесса в фазу фиброзирования.

При опросе больного с подозрением на лёгочный фиброз особое внимание уделяют аллергологическому, профессиональному и бытовому анамнезу. Целенаправленный поиск связи симптомов со стороны органов дыхания с какими-либо внешними факторами помогает выбрать верный диагностический алгоритм.

### **Объективное обследование**

Осмотр на ранних стадиях каждой из этих трёх форм не выявляет каких-либо патологических признаков, но с прогрессированием альвеолита и лёгочного фиброза появляются цианоз и акроцианоз, усиливающиеся при физической нагрузке. При хроническом течении могут сформироваться изменения дистальных фаланг пальцев ("барабанные палочки", "часовые стёкла"). Перкуссия обычно позволяет выявить притупление перкуторного звука над нижними отделами лёгких. Характерный аускультативный признак хронически текущих альвеолитов - двусторонняя нежная крепитация, которую чаще описывают, как "треск целлофана". Этот феномен выслушивается по задней и средней подмышечной линиям и между лопатками. Кроме того, в большинстве случаев можно обнаружить поверхностное дыхание. По мере нарастания дыхательной недостаточности и формирования лёгочной гипертензии увеличивается вероятность выслушивания акцента II тона над лёгочной артерией и других аускультативных феноменов лёгочной гипертензии. Острые варианты течения альвеолитов могут напоминать двустороннюю пневмонию или обострение хронического бронхита. В острую фазу экзогенного аллергического альвеолита выслушивают мелко- и среднепузырчатые хрипы, а при развитии бронхообструктивного синдрома - сухие свистящие. У 50% больных возможна крепитация.

### **Рентгенологическое исследование**

При идиопатическом фиброзирующем альвеолите обычно выявляют диффузные и мелкоочаговые изменения в обоих лёгких с преобладанием их в базальных отделах, однако клинические проявления возможны и без изменений на рентгенограмме. На поздних стадиях заболевания наблюдают "сотовое лёгкое" (вторично-кистозное): множественные тонкостенные полости без содержимого и инфильтрации вокруг.

При экзогенном аллергическом альвеолите на стадии интерстициального воспаления характерны неомогенные затемнения преимущественно в нижних долях лёгких. При отёке межальвеолярных перегородок затемнение становится гомогенным. Прекращение воздействия Аг ведёт к обратной динамике в течение нескольких недель. Изменения при хронической форме экзогенного аллергического альвеолита не отличаются от таковых при идиопатическом фиброзирующем альвеолите.

При токсическом фиброзирующем альвеолите изменения варьируют от признаков отека интерстициальной ткани лёгких и распространённых мелкоочаговых теней до выраженных двусторонних фиброзных изменений с ячеистой деформацией лёгочного рисунка.

На стадии фиброзирования изменения в лёгких практически одинаковы при всех вариантах альвеолитов.

#### РКТ

РКТ часто помогает обнаружить изменения до их появления на рентгенограммах. В некоторых случаях РКТ позволяет избежать инвазивных вмешательств, таких, как бронхоскопия и биопсия. Наиболее часто выявляют симптом "матового стекла" (нежное гомогенное затемнение лёгочных полей), интерстициальные изменения, консолидацию воздушных пространств. По результатам РКТ высокого разрешения можно точно определить участок поражения для взятия биоптата. Исследование в динамике даёт достаточно точную информацию об обратимости изменений. Данные РКТ при альвеолитах имеют достоверную корреляцию с функциональным состоянием лёгких.

#### Исследование ФВД

При идиопатическом фиброзирующем альвеолите на ранней стадии гипоксия и нарушения диффузионной способности лёгких возникают только при нагрузке. При прогрессировании заболевания гипоксия развивается и в покое. Диффузионная способность лёгких снижается по мере прогрессирования заболевания. Вентиляционные нарушения на поздней стадии становятся рестриктивными и характеризуются снижением всех видов лёгочных объёмов. При экзогенном аллергическом альвеолите, как правило, выявляют признаки бронхиальной обструкции в острую фазу и нарастание рестрикции на поздних стадиях. Проводят провокационные ингаляционные тесты с Аг, позволяющие выявить или подтвердить этиологию альвеолита. При токсическом фиброзирующем альвеолите нарушения ФВД могут носить разнообразный характер.

#### Сцинтиграфия

Сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$  - неспецифический метод, позволяющий оценить степень воспалительной реакции.

#### Лабораторные исследования

При идиопатическом фиброзирующем альвеолите возможны лейкоцитоз и повышение СОЭ. Исследования биохимических показателей крови и мочи в диагностике идиопатического фиброзирующего альвеолита играют второстепенную роль (известно, что при этом заболевании возрастает экскреция с мочой урогликопротеидов и гликозаминогликанов). В острую фазу экзогенного аллергического альвеолита имеется выраженный лейкоцитоз до  $20 \times 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ до 50 мм/ч, эозинофилия чаще умеренная (при этиологической роли аспергилл может быть выраженной). Большое значение в диагностике экзогенного аллергического альвеолита имеет выявление аллергена в условиях специализированного учреждения. При токсическом фиброзирующем альвеолите типичный комплекс патогномоничных изменений не выявлен.

#### ЭКГ

ЭКГ по мере прогрессирования фиброза отражает признаки перегрузки и гипертрофии правых отделов сердца.

### Бронхоскопия

В связи с гетерогенностью гистологических изменений возможности трансбронхиальной биопсии лёгкого ограничены. Это исследование важно для дифференциальной диагностики с саркоидной гранулёмой, инфекционными процессами или опухолями в лёгких. Бронхоальвеолярный лаваж с анализом клеточных элементов также применяют для дифференциальной диагностики: инфильтративное поражение лёгких сопровождается увеличением количества полиморфноядерных лейкоцитов, а экзогенный аллергический альвеолит - лимфоцитов (34-90%). Для него также характерно увеличение содержания общего белка (в 10-40 раз), IgA и IgG.

### Биопсия

Открытая биопсия лёгкого важна для определения стадии болезни, проведения соответствующей терапии и оценки прогноза. При преобладании клеточной инфильтрации при незначительном фиброзе прогноз лучше, чем при обширном фиброзе.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Фиброзирующие альвеолиты дифференцируют с такими заболеваниями лёгких, как пневмония, эозинофильные инфильтраты, диффузные заболевания соединительной ткани, гранулематоз Вегенера, саркоидоз, диссеминированный туберкулёз, бронхиолоальвеолярный рак, милиарный карциноматоз, пневмокониоз, альвеолярный протеиноз, идиопатический гемосидероз, синдром Гудпасчера, лейомиоматоз, первичный диффузный амилоидоз. Окончательный диагноз ставят после исключения вышеперечисленных заболеваний.

### **Средства лечения фиброзирующих альвеолитов**

При экзогенном аллергическом альвеолите и токсическом фиброзирующем альвеолите в первую очередь необходимо выявление и

устранение этиологического фактора. На ранних стадиях заболевания этого может быть достаточно для достижения ремиссии.

### **Лекарства от фиброзирующих альвеолитов**

Основа лекарственного лечения фиброзирующих альвеолитов - применение глюкокортикоидов, особенно когда открытая биопсия лёгкого выявляет активный клеточный процесс без обширного фиброза. Начальную дозу препарата и длительность лечения подбирают индивидуально, например преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут до достижения ремиссии, затем постепенное снижение дозы в течение 6 нед. При отсутствии ремиссии возможно назначение иммунодепрессантов (например, азатиоприна, циклофосфамида и хлорамбуцила) самостоятельно или в сочетании с гормонотерапией. Лекарственная терапия эффективна лишь при отсутствии выраженного фиброзирования. По мере необходимости проводят симптоматическую терапию, например назначают бронхолитики.

### **Прогноз**

Течение фиброзирующих альвеолитов может сопровождаться ремиссией - спонтанной (после удаления этиологического фактора), при лекарственной терапии. Однако возможно неуклонное прогрессирование заболевания. Средняя продолжительность жизни после диагностики нелеченых случаев составляет 4-5 лет. При аллергическом и токсическом альвеолитах своевременное выявление (до формирования массивного фиброза) и устранение этиологического фактора могут приводить к обратному развитию процесса.

### **ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ**

Необходимо постоянное наблюдение пульмонолога по месту жительства при участии аллерголога и специалиста по профессиональным заболеваниям.

## **ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА**

### **Что такое альфа-1-антитрипсин**

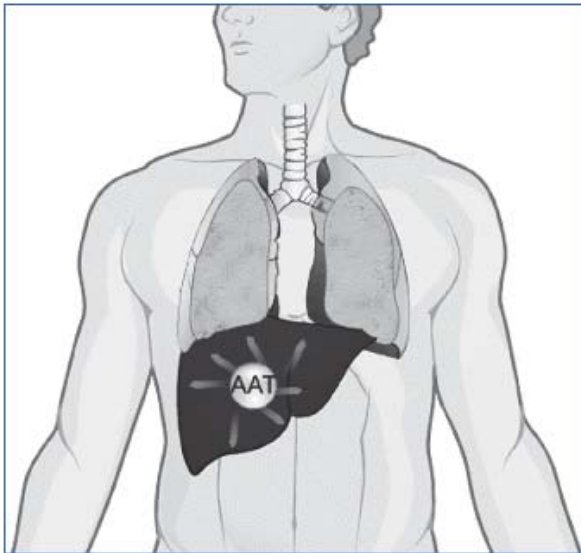


Рисунок 1. Белок, который синтезируется в печени

Это гликопротеид, который синтезируется в печени (рис. 1). Альфа-1-антитрипсин тормозит действие трипсина, химотрипсина, эластазы, калликреина, катепсинов и других ферментов тканевых протеаз. Дефицит А1-АТ приводит к повышенному накоплению протеолитических энзимов и последующему повреждению тканей.

Однако известно, что при дефиците А1-АТ поражения легких и печени не всегда бывают тяжелыми и необратимыми. Видимо, данный дефицит может быть компенсирован другими механизмами.

У взрослых гомозиготных больных с ААТН часто развивается эмфизема легких. Диагноз подтверждают с помощью прямого определения А1-АТ. Существует множество изоформ А1-АТ, различающихся по электрофоретической подвижности в крахмальном геле. Уже выявлено 79 аллелей гена А1-АТ, но заболевание проявляется только у обладателей аллелей Z и S. В основе генетического дефекта лежит замена одного нуклеотида. Так, в аллеле Z гуанин заменен аденином, в результате чего в молекуле А1-АТ глутаминовая кислота в положении 292 заменена лизином. Для гетерозигот MZ и MS характерен промежуточный уровень А1-АТ в сыворотке— от 50 до 250 мг%. Следовательно, это заболевание наследуется аутосомно, кодоминантно. Может ли гетерозиготность быть причиной эмфиземы легких, окончательно не установлено, но вопрос этот крайне важен, поскольку доля гетерозигот среди населения составляет от 5 до 14 %.

У некоторых больных в гепатоцитах обнаруживают ШИК-позитивные шары. Примерно у 10% детей, гомозиготных по аллелю Z, отмечается тяжелое поражение печени, включая гепатит у новорожденных и прогрессирующий цирроз печени. Полагают, что 15–20 % хронических гепатитов у грудных детей обусловлены ААТН. У взрослых ААТН чаще всего приводит к мелкоузловому

циррозу печени, который протекает бессимптомно, со временем может перейти в крупноузловой цирроз печени, иногда развивается печеночноклеточный рак.

Частота поражения печени не зависит от частоты поражения легких.

### Эпидемиология ААТН

Предположительно 60 000–100000 американцев имеют ААТН. Установлено, что из 14 млн американцев с хроническими неспецифическими обструктивными заболеваниями легких 2 млн имеют эмфизему. В группе из 965 пациентов с эмфиземой выявлено, что частота тяжелой ААТН составляет 2–3 %. Сопоставив эти цифры, можно прогнозировать, что примерно 63 000 американцев страдают эмфиземой, обусловленной дефицитом А1-АТ. Многие исследования показывают, что в настоящее время диагностирован лишь небольшой процент от общего числа больных с ААТН— всего 4–4,5 %.

В табл. 1 приведена частота основных аллелей гена  $Pi$  в некоторых регионах мира.

**Таблица 1. Частота наиболее распространенных аллелей  $Pi$  (%) в разных регионах**

Раса	Регион	M1	M2	M3	S	Z
Европеоиды	Венесуэла	80,5	7,0	6,2	5,0	0,9
	Польша	72	16	9,6	0,94	0,67
	Дания	72,8	13,6	8,2	2,2	2,3
	Нидерланды	67,9	14,7	12,9	2,9	1,3
	Португалия	51	26	5,3	15	0,9
	США (европеоиды)	72,4	13,7	9,5	2,3	1,4
	Франция	–	90	–	7,1	1,4
	Греция	–	96	–	2,8	0,2
	Великобритания	–	93	–	5,2	1,4
	Саудовская Аравия	–	92,6	–	5,2	2,2
	Индия	–	99,4	–	–	0,6
	Испания	–	87,6	–	9,99	1,97
	Россия	74,3–84,5	8,6–22,4	3,5–8,2	1,5	0,4
Монголоиды	Китай	70,9	20,9	7	–	–
	Япония	78,6	15,3	6,2	–	–
Негроиды	США (чернокожие)	98,2	–	–	1,5	0,4

### Структура гена и номенклатура аллелей

Ген  $Pi$ , ответственный за синтез А1-АТ, картирован на длинном плече хромосомы 14. Известна его полная нуклеотидная последовательность размером 12 kb. Ген имеет пять экзонов, причем экзон I подразделяется на Ia, Ib

и 1с. Экзоны 1а и 1б содержат фрагменты, ответственные за транскрипцию в макрофагах, а экзон 1с имеет промоторную область, необходимую для транскрипции в гепатоцитах. Кодированная область гена захватывает четыре экзона (II–V). Старт-кодон для 24-аминокислотного сигнального пептида и два из трех сайтов гликозилирования белковой молекулы локализованы в экзоне II. В экзоне III располагается третий сайт гликозилирования и наиболее полиморфный сайт в кодирующей области Val213Ala. В экзоне V расположен активный сайт M358. В этом экзоне наиболее часто встречаются мутации, приводящие к ААТН (Z-вариант).

Номенклатура аллелей гена P<sub>i</sub> основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты A1-AT,двигающиеся наиболее быстро к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита. Многочисленные аллели гена можно подразделить на нормальные, дефицитные, нулевые и аллели с измененными свойствами. Наиболее частый дефицитный вариант— аллель Z— движется медленно и расположен очень близко к катоду, в Z-области. Нормальные аллели обычно продвигаются к середине геля и попадают в M-область, поэтому называются чаще всего M-аллелями.

### **Патогенез и нозологические формы ААТН**

A1-AT (серпин) (serpin— serine protease inhibitor— сывороточный ингибитор протеаз) является одним из представителей семейства сериновых протеаз, к которым относят также антитромбин, контролирующий свертывание крови; С-ингибитор, регулирующий реакции каскада системы комплемента; различные ингибиторы плазминогена, останавливающие процесс фибринолиза.

Серпин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот. Синтез его проходит главным образом в печени и в меньших количествах – в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах. Главной функцией белка является инактивация различных групп протеаз, секретируемых лейкоцитами при реакциях неспецифической защиты

организма. При воспалении уровень А1-АТ может возрастать в три раза, вследствие чего его относят к маркерам острофазового воспаления.

Структура белка представляет собой совокупность бета-слоев и редких альфа-спиралей, имеющих четыре боковые углеводные цепи, одна из которых представлена сиаловой кислотой. Такое строение позволяет быстро изменять конфигурацию молекулы с формированием комплекса серпин— эластаза или комплекса с другой протеазой.

Прежде чем рассмотреть патогенез поражения легких и других органов при ААТН, необходимо отметить, что А1-АТ является основной антипротеазой, которая нейтрализует избыток протеаз, продуцируемых как микроорганизмами, так и клетками макроорганизма. А1-АТ синтезируется в печени в шероховатой эндоплазматической сети. Он содержится в альфа-1-фракции белков сыворотки крови и составляет 80–90 % всех альфа-1-глобулинов сыворотки. А1-АТ ингибирует трипсин и другие протеазы. А1-АТ является основным ингибитором эластаз, выделяемых альвеолярными макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами, обеспечивая 90 % антиэластазной активности (10 % приходится на альфа-2-макроглобулин, альфа-антихимотрипсин и низкомолекулярные тканевые эластазы). Имея сравнительно небольшую молекулярную массу (54 000), А1-АТ хорошо проникает в ткани; он выполняет и транспортную функцию, возвращаясь вместе со связанной протеазой в кровяное русло, где она подвергается действию других ингибиторов и ретикулоэндотелиальной системы.

### **Патология легких**

Патогенетические механизмы развития заболевания различных органов неодинаковы. В отношении патогенеза поражения легких наиболее признанной является теория нарушения протеазно-антипротеазного равновесия (рис. 2–5). В норме миллимолярная концентрация лейкоцитарной эластазы из азурофильных гранул нейтрофилов создает кратковременный взрыв протеолитической активности до момента подавления реакции перицеллюлярными ингибиторами (антипротеазами). Продолжительность воздействия агрессивных ферментов на

легочную ткань не превышает в норме 20 миллисекунд. В результате снижения концентрации А1-АТв крови время контакта ферментов с тканью легких может удлиниться до 80 миллисекунд, что приводит к неизбежной деструкции эластических волокон легких. Механизм развития эмфиземы легких при ААТН неизвестен. Установлено, что А1-АТ подавляет активность трипсина, эластазы и некоторых других протеаз. Эксперименты показали, что он защищает легочную ткань от протеаз, высвобождаемых лейкоцитами, и тем самым сохраняет структурную целостность эластина. Можно предположить, что к эмфиземе легких приводит хроническое воспаление (вследствие инфекции или загрязнения воздуха), поскольку при ААТН легочная ткань ничем не защищена от протеаз лейкоцитов, привлеченных в воспалительный очаг.

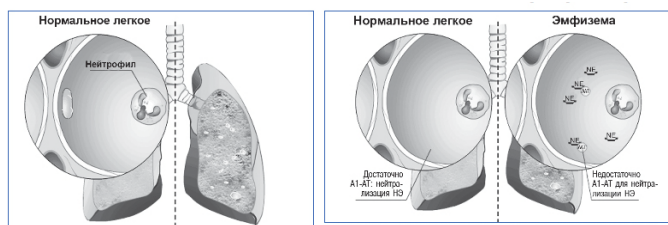


Рисунок 2. При попадании бактерий в легких появляются нейтрофилы  
Рисунок 3. Нейтрофилы разрушают бактерии, высвобождая фермент эластазу (НЭ — нейтрофильная эластаза). Избыточные количества фермента НЭ нейтрализуются А1-АТ

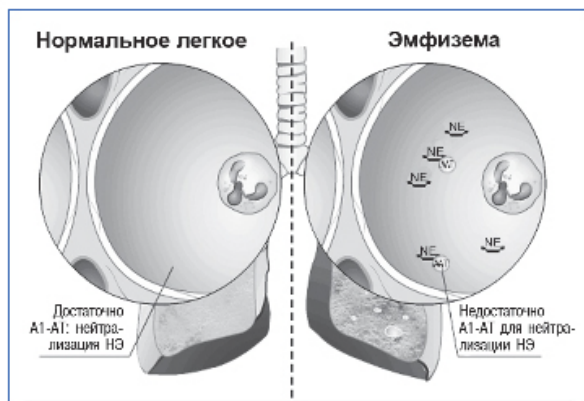


Рисунок 4. Такие же процессы происходят и в легких у больных с ААТН, однако недостаток А1-АТ приводит к разрушению НЭ собственной легочной ткани и к эмфиземе

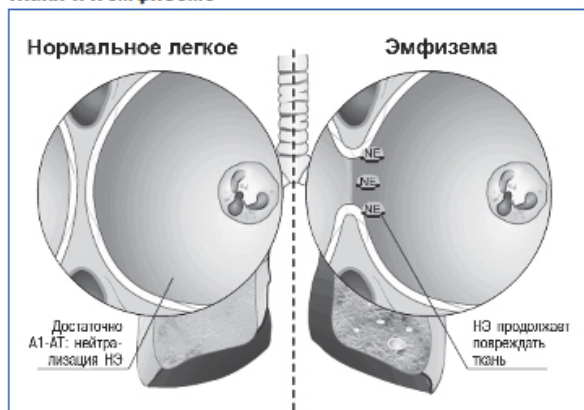


Рисунок 5. НЭ разрушила стенку альвеолы

Протеазам лейкоцитов принадлежит ведущая роль в патогенезе эмфиземы легких не только у больных с ААТН. Имеется немало данных, что высвобождаемые нейтрофилами и альвеолярными макрофагами протеазы могут вызвать эмфизему легких даже при нормальном содержании ингибиторов протеаз в крови. Причина, возможно, кроется в том, что концентрация протеаз в тканях выше, чем концентрация ингибиторов протеаз, либо некоторые протеазы нечувствительны к ингибиторам или

недоступны для них. От того, какая из указанных причин играет основную роль в патогенезе эмфиземы легких, будет зависеть судьба разрабатываемых в настоящее время препаратов— экзогенных ингибиторов протеаз.

Замещаясь соединительной тканью, паренхима легких со временем теряет свою эластичность; развиваются обструктивные явления; формируется эмфизема, которая возникает первично, на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких. Чаще всего расширяется весь ацинус, и эмфизема характеризуется как панацинарная. Буллезные изменения наиболее выражены в основании легких, а не на верхушках, что больше характерно для эмфиземы, не связанной с ААТН. Среди всех гомозигот по PiZ около 85 % имеют рентгенологические признаки эмфиземы; из них практически в 100 % случаев отмечаются эмфизематозные изменения в базальных отделах легких (рис. 6).

Риск развития эмфиземы значительно возрастает при снижении уровня сывороточного А1-АТ менее 0,8г/л (11 ммоль/л) (норма— 2,0–4,0 г/л). Как правило, в клинике у таких пациентов отмечается одышка (67–98%), которая значительно снижает качество жизни пациентов и заставляет их впервые обратиться к врачу. Кроме эмфиземы ААТН может проявляться идиопатическим фиброзом, бронхоэктазами; имеются данные о ее связи с развитием рака легких.

Некоторые аллели гена муковисцидоза (CF) способствуют развитию диссеминированных бронхоэктазов. Описаны случаи сочетания муковисцидоза и ААТН, причем одни аллели гена CF предрасполагают к более доброкачественному течению процесса, другие— к более тяжелому. Среди больных асбестозом отмечается возрастание частоты аллеля PiS в 4 раза, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с ААТН к развитию данной профессиональной патологии.

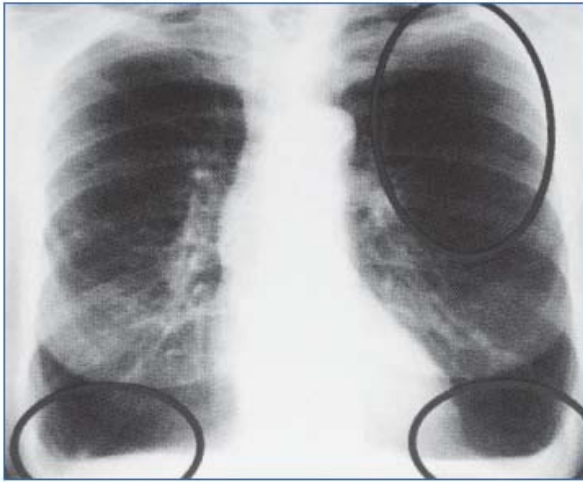


Рисунок 6. Рентгенограмма пациента с тяжелой эмфиземой

## Патология печени

На сегодняшний день принято считать, что одной из главных причин поражения печени является агрегация плохо растворимого белка PiZ в эндоплазматическом ретикулуле гепатоцитов. Примерно до 85 % синтезированного белка PiZ неспособно покинуть гепатоциты, и скопления

дефектного протеина можно обнаружить в виде кислых включений, окрашивающихся по Шиффу. Скорость аккумуляции патологического продукта гена зависит от двух факторов: скорости синтеза белка и температуры тела. Полимеризация Z-продукта очень быстро происходит при температуре тела 41 °С. Пациентам, гомозиготным по аллелю Z, склонным к выраженному гипертермическому ответу уже при легких простудах, показано экстренное снижение температуры тела даже при субнормальных значениях гипертермии.

У небольшого числа людей, имеющих ААТН, развивается цирроз печени уже в младенческом и раннем детском возрасте. Из всех новорожденных и младенцев, гомозиготных по генотипу PiZ, явные клинические проявления гепатита и цирроза могут быть обнаружены у 10 %. Факторами риска развития печеночной симптоматики в детстве являются затяжная гипербилирубинемия в первые недели жизни, мужской пол и инфицирование вирусом гепатита В. Фактором, снижающим риск, является кормление грудью. Примерно 10% пациентов с клиническими симптомами в младенчестве погибают к восьми годам. В странах с развитой трансплантационной хирургией ААТН, наряду с атрезией желчевыводящих протоков, является ведущим показанием к трансплантации печени у детей.

В последнее время показано, что пациенты с ААТН склонны к инфицированию вирусом гепатита С. При исследовании групп больных с тяжелыми болезнями печени выявлено, что среди различных патологий

отмечается особенно высокая гетерозиготность *PiMZ* в группах больных с вирусными гепатитами В и С, алкогольным циррозом печени, первичными гепатокарциномами, криптогенным циррозом печени и рядом других болезней.

Биопсия печени. Морфологические изменения печени зависят от стадии заболевания. У новорожденных отмечаются следующие изменения: гигантские гепатоциты, холестаз, умеренный стеатоз, портальный фиброз, пролиферация желчных протоков. При дальнейшем прогрессировании заболевания развивается выраженный портальный фиброз и цирроз печени. Характерными признаками ААТН являются агрегация эозинофилов и наличие PAS-положительных диастазорезистентных глобулярных включений в эндоплазматическом ретикулуме перипортальных гепатоцитов. Основные критерии дифференциальной диагностики поражения печени при ААТН представлены в табл.2.

**Таблица 2. Дифференциальная диагностика поражения печени при ААТН**

Заболевание	Диагностические тесты	Результаты
ААТН	Определение фенотипа Биопсия печени	ZZ или MZ Различные включения в гепатоцитах
Болезнь Вильсона	Изучение обмена меди  Офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы	Низкий уровень церулоплазмина Низкая концентрация меди в сыворотке крови Высокая концентрация меди в моче Высокая концентрация меди в ткани печени Кольца Кайзера — Флейшера
Первичный склерозирующий холангит	Холангиография  Биопсия печени	Локальные стриктуры внутри- и/или внепеченочных желчных протоков Фиброзирующий облитерирующий холангит
Первичный билиарный цирроз	Определение уровня антимитохондриальных антител Биопсия печени	AMA $\geq 1 : 160$ Антипируватдегидрогеназа E2 Деструктивный холангит Повышенное накопление меди в ткани печени
Аутоиммунный холангит	Биопсия печени	Холангит, облитерация внутрипеченочных желчных протоков
Хронический гепатит С	Выявление вирусных маркеров  Биопсия печени	Анти-HCV Наличие вирусной РНК Скопление лимфоцитов в портальных трактах Жировая дистрофия печени Поражение внутрипеченочных желчных протоков с последующей их облитерацией
Лекарственный гепатит	Изучение анамнеза	Прием метилдопы, изониазида, нитрофурантоина, пропилтиоурацила и др.
Гемохроматоз	Определение уровня железа/ферритина крови Биопсия печени	Повышение уровня железа и ферритина в сыворотке крови Избыточное накопление железа в ткани
Неалкогольный стеатогепатит	Клиническая картина  Ультразвуковое исследование  Биопсия печени	Ожирение, диабет II типа, прием лекарственных препаратов Повышение эхогенности ткани печени Жировая дистрофия печени

## Клиника

Дефицит A1-AT приводит к поражению нескольких органов и систем: заболеваниям печени у новорожденных, детей и взрослых, ранней эмфиземе легких у взрослых, мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту, фиброзу поджелудочной железы.

Поражение печени регистрируется при фенотипах PiZZ и PiMZ. У 20 % новорожденных, имеющих фенотип PiZZ, развивается неонатальный холестаз,

а желтуха служит первым симптомом недостаточности А1-АТ. Гепатомегалия обычно умеренная, может наблюдаться спленомегалия.

В анализах крови выявляются прямая гипербилирубинемия (увеличение в 4–20 раз), выраженное повышение активности маркеров холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), умеренное увеличение трансаминаз— аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ).

Исход неонатального холестаза варьиабелен. В большинстве случаев он самостоятельно разрешается к 3–4-му месяцу, в некоторых случаях заболевание может прогрессировать с развитием печеночной недостаточности к 6–8-му месяцу жизни ребенка.

Сохраняющаяся гепатомегалия и повышенные показатели трансаминаз у больных с разрешившимся холестазом рассматриваются как неблагоприятные факторы и предсказывают формирование цирроза печени в среднем в течение 6 лет. Если печеночные энзимы возвращаются к норме и нет гепатомегалии, то прогноз лучше. Общий риск развития цирроза и смерти от заболевания печени у больных с неонатальным холестазом составляет около 60 %. У 20% больных происходит самостоятельное разрешение заболевания печени.

Риск развития хронического гепатита и цирроза у взрослых с фенотипом PiZZ увеличивается с возрастом и составляет 2% в возрасте 20–40 лет, 5%— в возрасте 40–50 лет и 15 %— в возрасте старше 50 лет. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у больных этих групп составляет 2–3%. Поражение легких в виде раннего развития эмфиземы диагностируется в молодом возрасте. Пациенты отмечают клинику хронического обструктивного заболевания легких: кашель, одышку, обструктивный тип нарушения функции дыхания.

### **Лечение**

Лечение ААТН состоит из нескольких этапов и включает в себя:

1. Первичную профилактику (прекращение курения, адекватное питание и физические упражнения).

2. Лечение сопутствующей патологии (бронхиальная астма, профилактика и своевременное лечение инфекций дыхательных путей и легких, гепатитов).

3. Специфическую терапию. Специфическое лечение основывается на заместительной аугментационной (отангл. augmentation— приращение, увеличение) терапии экзогенным А1-АТ для нормализации протеазно-антипротеазного равновесия в сыворотке крови и базальных отделах легких.

Предложены следующие критерии для рассмотрения возможности экзогенной заместительной терапии:

- возраст 18 лет и более (если только эмфизема не развилась в более раннем возрасте);
- наличие генотипа высокого риска (ZZ, ZNull, NullNull);
- нарушения легочной функции, характерные для эмфиземы;
- уверенность врача в выполнении пациентом условий проведения терапии;
- убежденность в том, что пациент не является активным курильщиком;
- согласие пациента регулярно тестироваться на ВИЧ-инфекцию и сделать прививку против гепатита В.

Поскольку в современной литературе нет описания случаев развития преждевременной эмфиземы при уровне А1-АТ 0,8 г/л (11 ммоль/л) и выше, то именно концентрация ниже этого порога была выбрана как показание для заместительной терапии. Наиболее широко распространенный препарат данной группы — проластин, получаемый из сыворотки крови и представляющий концентрат А1-АТ. В настоящее время около 2200 человек получают проластин в США; он разрешен к применению в Канаде, Германии, Испании и ряде других стран, где его получают еще около 2000 человек. Проластин практически не вызывает аллергических и анафилактических реакций. Стоимость внутривенной инъекции проластина (из расчета 60 мг/кг массы тела, 1 раз в неделю) составляет от 34,6 до 67,4 доллара в зависимости от массы тела пациента. В год стоимость заместительной терапии составляет от 1660,8 до

3325,2 доллара. Побочные эффекты заместительной терапии относительно редки и проявляются слабо выраженной дыхательной недостаточностью. Возможно ухудшение состояния на фоне лечения в связи с перегрузкой белком. В настоящее время разрабатываются препараты, которые можно было бы применять ингаляционно.

В некоторых случаях возможна стимуляция выработки эндогенного А1-АТ. При этом подходе к терапии пациенты принимают лекарства, которые стимулируют синтез и секрецию А1-АТ из гепатоцитов. К таким препаратам относятся даназол, тамоксифен и эстроген-прогестиновые препараты. Подобную терапию могут получать пациенты с мягкими фенотипами, например SZ. Препарат дапсон также относится к этой группе и применяется для лечения панникулита.

Примерно 12 % всех трансплантаций легких выполняются по поводу эмфиземы, обусловленной ААТН. Пятилетняя выживаемость после данной манипуляции составляет 45 %. Такая операция, как редукция объема легочной ткани, представляет собой иссечение наиболее пораженных эмфиземой участков легочной ткани, определенных при помощи визуализирующих методик. Смертность после этой операции невелика и составляет около 5 %. Положительные эффекты операции сохраняются в течение одного года. При прогрессировании поражений печени единственным методом лечения является трансплантация печени или групп гепатоцитов.

### **Типы скринингов на ААТН**

К типам скринингов на ААТН относятся:

1. Популяционное скринирование взрослых.
2. Скринирование целевых групп с более высокой вероятностью нахождения патологических аллелей гена  $Pi$  (например, больные эмфиземой, хроническим бронхитом).
3. Скрининг новорожденных.

Популяционные скрининги взрослых предпринимались среди доноров крови в США в конце 80-х годов. Первоначально для детекции нарушений

секреции А1-АТ использовали полуколичественные биохимические тесты, которые позволяли определить только уровень ААТ в крови, причем с большим процентом ложноотрицательных результатов. Данный метод использовал S. Eriksson (1962), открывший наследственную ААТН. В связи с появлением метода изоэлектрического фокусирования (ИЭФ) открылись новые возможности в определении гена Pi.

Скрининг с использованием ИЭФ выявил большое количество недиагностированных пациентов. С 1991 г. в Центре ААТН в Солт-Лейк Сити (США) создана скрининговая программа для пациентов, страдающих хроническими бронхитами, эмфиземой и бронхиальной астмой, и людей, имеющих семейный анамнез по ААТН. В течение пяти лет Центр проанализировал 16 748 образцов крови. Было выявлено 515 пациентов с концентрацией А1-АТ ниже 11ммоль/л. Один из них был генотипирован как PiSZ, а остальные— как PiZ (т.е. имели генотип ZZ или ZNull). Таким образом, 3,1% прошедших тестирование оказались больными ААТН. На основании предварительных популяционных пилотных скринингов новорожденных и взрослых показано, что за указанные годы своей работы Центр и предшествующие диагностические программы выявили примерно 15 % всех больных в США.

Неонатальные скрининги проводятся спорадически в разных странах. Самые большие программы скринирования были осуществлены в 70-е годы в Швеции и США (Орегон) (200 000 и 107038 новорожденных соответственно). Использовался метод ИЭФ и иммунный лидазный тест. Среди новорожденных в США частота аллеля Z встречается в одном случае на 5097 детей; в Швеции этот показатель значительно выше и составляет один случай на 1575 новорожденных. Такие исследования наиболее достоверно показывают отягощенность по ААТН населения данных регионов. Эти программы позволили осуществить длительное наблюдение и изучение течения заболевания у детей и взрослых. В наши дни пилотные исследования новорожденных проводятся в США, Чехии, Бельгии и других странах.

Опыт скринингования 18-летних подростков в Европе показывает, что этот возраст слишком поздний для выявления ААТН, так как значительная часть больных уже начала курить и у них уже проявляются симптомы поражения легких. Во Франции скрининг на ААТН проводится наряду со скринингом на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, адреногиперплазию и недостаточность биотинидазы. Считается, что выявление именно этих заболеваний, их раннее лечение и профилактика выгоднее, чем социальное обеспечение больных, их лечение при выставлении диагноза в позднем возрасте. Справедливость этого положения подтверждают показатели смертности. В США смертность от ААТН за период с 1979 по 1991гг. превысила 32 миллиона человек, среди которых 528 115 новорожденных и 219 557 детей до 14 лет.

### **Национальные скрининговые программы**

Национальные ассоциации и общества больных с ААТН функционируют в США (с 1986 г.), Великобритании (с 90-х гг.), Испании (с 1993 г.), Канаде (с 1999 г.) и некоторых других странах. Целью подобных государственных и общественных организаций является помощь в идентификации, улучшении качества жизни, образовании, защите интересов больных и стимулировании исследовательской деятельности. Финансирование таких учреждений осуществляется посредством пожертвований частных и государственных фондов.

Несмотря на довольно широкую распространенность ААТН и несомненные преимущества ее ранней диагностики, лишь в десятке стран (Франция, США, Испания и т.д.) осуществляются скрининговые программы по выявлению этой патологии. Для этой цели в основном используют модель Laurel с незначительными модификациями.

В Швеции проводили несколько пилотных скрининговых программ исследования населения разных возрастов, используя для определения ААТН качественный метод изоэлектрического иммунного фокусирования в агарозном геле с антителами к А1-АТ и трансферрину. Данный метод обладает

недостаточной точностью: его чувствительность— 83,6%, а специфичность— 61,4%. Необходимость исследования сыворотки требует забора от 5 мл крови, что довольно много для новорожденного. Эпизодичность исследований не позволяет рассматривать данную модель как основу для построения постоянно действующей схемы скринирования населения. В настоящее время в Швеции прошла апробацию и активно внедряется в практику американская модель скрининга.

В некоторых странах с целью диагностики используется иммуноферментный лидазный метод, который может давать ложноотрицательные результаты, т.к. система А1-АТ реагирует на функциональное состояние организма, а чувствительность данной методики не намного выше, чем метода изоэлектрического иммунного фокусирования (87 и 68 % соответственно).

В США используют практику пилотных исследований новорожденных с предоставлением всем желающим возможности прохождения этой платной процедуры. Основной упор делается на платное обследование с предоставлением заинтересованным лицам самого широкого спектра информации по данной патологии и на высокую грамотность специалистов, направляющих на обследование. Для генотипирования наиболее часто используют рестрикционный анализ и секвенирование V экзона. Активно осуществляются программы по социальной адаптации больных и носителей патологических аллелей.

Используемая практика также не лишена недостатков, так как нерегулярное проведение исследования новорожденных снижает эффективность скрининга и увеличивает количество несвоевременно диагностированных случаев. Кроме того, упор на платные обследования приводит к высокому вкладу социальных аспектов в достоверность и охват скрининга. Сюда же следует отнести проблемы со стороны пациентов, которые могут недооценить возможные последствия от несвоевременной диагностики патологического состояния.

В настоящее время ведутся активные разработки биочипов для детекции дефицитных аллелей гена *Pi*.

Алгоритмы скрининга для каждой группы разрабатываются индивидуально.

Целесообразность исследования новорожденных на дефицитные варианты гена *Pi* определяется возможностью ранней диагностики и доклинического ведения носителя, не допуская трансформации патологического генотипа в фенотип под воздействием факторов среды.

Ввиду обширности этих групп для скрининга нужно рассматривать нозологические единицы, вклад в патогенез которых гена *Pi* описан в литературе: для поражения бронхолегочной системы— эмфизема, бронхиальная астма, хронический бронхит; для поражения гепатобилиарной системы— ювенильный цирроз, гепатиты (в том числе вирусные), рак печени.

Исследование осуществляется методом ДНК-диагностики с использованием ПЦР и рестрикционного анализа, поскольку такая диагностика обладает рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с другими методиками— дешевизна, простота, чувствительность (100 %) и информативность.

Выявленная группа носителей является потенциальной группой риска; для них осуществляются постановка на учет, консультации родителей, периодические осмотры, при необходимости— адекватная терапия с учетом имеющейся нозологии.

В группе риска необходимо проведение генотипирования членов семей с последующим консультированием.

Данная модель является ориентировочной, но с учетом опыта многих исследований она позволяет избежать наиболее распространенных недостатков аналогичных существующих программ.

Здоровые индивиды, не имеющие снижения ААТН или симптомов поражения органов дыхания и гепатобилиарной системы, также нуждаются в скринировании.

Также скрининг важен с точки зрения перспективы медико-генетического консультирования молодых семей в отношении прогноза рождения здорового ребенка.

## **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ**

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) относится к группе интерстициальных болезней легких с неустановленной этиологией, характеризуется прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной острым или хроническим негнойным воспалением интерстиция респираторных отделов легких с исходом в фиброз.

За период 1995–2003 гг. показатели заболеваемости ИФА увеличились в среднем в 4 раза, по разным странам – от 7 до 30 на 100 000. Согласно статистическим прогнозам к 2020 г. интерстициальные болезни легких по количеству “потерь лет жизни” будут сравнимы с раком легкого. В большинстве случаев ИФА приводит к снижению качества жизни и инвалидизации больных, стационарно-диспансерное ведение пациентов обязательно предусматривает дорогостоящие лечебно-диагностические мероприятия. По этой причине прямые и не прямые медицинские расходы, обусловленные преждевременной смертностью от ИФА, могут составлять значительный экономический и социальный ущерб.

### **Терминология и классификация**

Термин “пневмосклероз” у больных с хроническими прогрессирующими заболеваниями легких применили впервые французские патологи Besanson и J. DeLaru. В тот же период, в начале 40-х годов прошлого века, американские врачи L. Hamman и A. Rich опубликовали результаты нескольких наблюдений с детальным анализом клинической картины тяжелого заболевания легких, характеризовавшегося непродуктивным кашлем, одышкой с быстрым развитием легочного сердца и гибелью больных в течение нескольких месяцев от тяжелой гипоксии. При патогистологическом исследовании обнаруживался тяжелый пневмосклероз с нарушением структуры легких в виде чередования

полей склероза и эмфиземы, что напоминало пчелиные соты (“Honeycomb lung” – сотовое легкое).

Впоследствии J. Scadding обозначил болезнь Хаммена–Рича как “фиброзирующий альвеолит”, что отражало ключевые звенья патологического процесса в легочной интерстиции – воспаление и фиброз. В современной пульмонологической практике укрепились определения, подчеркивающие неизвестную природу этих процессов – идиопатический фиброзирующий альвеолит (син. – идиопатический легочный фиброз).

В дальнейшем стало очевидно, что существует широкий спектр других вариантов поражения интерстиция легких, близких к ИФА по клиническим и морфологическим признакам, названных хроническими идиопатическими интерстициальными пневмониями. Большой вклад в исследование патоморфологических изменений в легких при ИФА внесли А. Libow и его последователи, в первую очередь А. Katzenstein и I. Myers, обозначившие морфологические ориентиры для 5 гистологических форм идиопатических интерстициальных пневмоний: обычной интерстициальной пневмонии, десквамативной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, гигантоклеточной интерстициальной пневмонии. Впоследствии в группу идиопатических интерстициальных пневмоний была включена криптогенная организуемая пневмония, тогда как лимфоцитарную интерстициальную пневмонию стали относить к лимфопролиферативным заболеваниям, а гигантоклеточную интерстициальную пневмонию – к поражениям легких, вызванных тяжелыми металлами.

Внедрение в клиническую практику биопсии легкого и передовых методов морфологического исследования привели к закреплению классификации интерстициальных болезней легких, основными группообразующими признаками которой стали фибропластические изменения с образованием очагов пролиферирующих фибробластов в легочном

интерстиции. В соответствии с таким подходом к ИФА стали безусловно относить только обычную интерстициальную пневмонию как наиболее признаваемый морфологический субстрат идиопатического легочного фиброза (согласно разработанному консенсусу респираторных обществ, 2003–2004). Принадлежность других морфологических типов идиопатических интерстициальных пневмоний (десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, облитерирующий бронхиолит) по-прежнему является предметом дискуссии. Уже сейчас становится очевидно, что морфологические признаки обычной интерстициальной пневмонии могут встречаться и при других формах фиброзирующего альвеолита, не первичных, а развивающихся вторично, например при системных заболеваниях соединительной ткани, лекарственной болезни, а также способны сочетаться с другими вариантами идиопатических интерстициальных пневмоний, например с десквамативной интерстициальной пневмонией. По-прежнему клинические эквиваленты описанных морфологических вариантов изучены недостаточно.

Нозологические формы заболеваний, относимые к ИФА, порою противопоставляемые друг другу, при кажущемся различии имеют и общие закономерности, появляющиеся в основном на поздней стадии болезни при развитии тяжелого пневмосклероза. Поэтому многие авторы склонны рассматривать ИФА как группу близких заболеваний, включающую обычную интерстициальную пневмонию (идиопатический легочный фиброз) и идиопатические пневмониты (заболевания с морфологическими признаками указанных форм идиопатических интерстициальных пневмоний).

Разночтения касаются и терминологии, когда понятие “пневмония”, за которым в сознании врачей прочно закрепилось поражение альвеолярного пространства с установленной бактериальной природой, применяется по отношению к заболеваниям идиопатическим, с другими механизмами в основе (фиброзирующий альвеолит) и требующим иных, чем банальная пневмония, терапевтических подходов. Какие бы мнения ни существовали относительно классификации идиопатического фиброзирующего альвеолита, данный вопрос

не столь уж важен с практической точки зрения, поскольку это группа тяжелых по прогнозу болезней, мало изученных; диагностические и терапевтические подходы к ведению таких больных во многом остаются неясными.

### **Факторы риска и этиология**

Среди факторов риска поражений легочного интерстиция по типу ИФА обсуждается роль курения, системных заболеваний, лекарств, профессиональных и связанных с внешней средой поллютантов. Особое внимание уделяют роли вирусных инфекций в генезе воспалительных и фибропластических изменений в легких. Этиологическую взаимосвязь вирусной инфекции и ИФА не всегда удается подтвердить, но показано, что у больных, инфицированных вирусами Эпштейна–Барр, гепатита В и С, наблюдается частое развитие морфологических изменений на территории мелких бронхов, сходных с облитерирующим бронхиолитом, и присоединение клинических признаков бронхиальной обструкции. Эти особенности расцениваются как результат взаимодействий инфекционного агента с иммунной системой, затрагивающих как различные реакции гиперчувствительности, так и прямое действие вируса на эпителий бронхиол. Кроме того, в поражении легких при вирусном гепатите и циррозе печени имеет значение образование сосудистых печеночно-легочных коллатералей, что приводит к усилению поступления в легкие фиброгенных факторов роста, источником которых являются активированные вирусом иммунокомпетентные клетки печени.

Лекарства также считаются важной причиной интерстициального повреждения легких. Результаты мониторинговых исследований по изучению побочного действия лекарств, проводимых в США, показали, что около 25% всех госпитализаций связано с такими повреждениями. При этом на долю поражений легких как побочного эффекта лекарственных препаратов приходится до 10% всех ятрогенных осложнений. В патогенезе легочной ятрогении особое внимание уделяют свободнорадикальному повреждению из-за высокого кислородного потенциала в легком. Свободные радикалы

напрямую и опосредованно участвуют в повреждении легочных структур, прогрессировании пневмосклероза. Помимо того, под воздействием препаратов и их метаболитов (блокаторы кальциевых каналов, цитостатики, антибиотики, наркотические анальгетики и т.д.) в легком нарушаются секреторные функции эпителия, альвеолярных макрофагов, что приводит к морфологическим изменениям по типу фосфолипидоза.

Среди различных вариантов вредных воздействий курение табака считается одним из главных претендентов на роль стимула в развитии ИФА и в особенности облитерирующего бронхиолита. Так, К. Baumgartner и соавт. показали, что курение сигарет повышает риск развития ИФА в 1,6–2,9 раза. При изучении ткани легкого, полученной в результате хирургического лечения тяжелой эмфиземы, у 14% больных (большинство из них курили) были обнаружены признаки того или иного варианта ИФА.

Дериваты табачного дыма (нитрозамин, О-6-метилгуанин-нитрозамин) активируют систему цитохрома, что приводит к нарушению процессов репликации ДНК, увеличению числа мутаций в эпителиальных клетках. В эксперименте табачный дым вызывает специфическую мутацию гена p53, увеличивает содержание семейства гас онкогенов, отвечающих за точковые мутации в ДНК эпителиальных клеток. Свободные радикалы взаимодействуют с Met-358, входящим в структуру молекулы  $\alpha_1$ -антитрипсина, переводя ее в форму сульфоксида. В результате теряется способность  $\alpha_1$ -антитрипсина ингибировать нейтрофильную эластазу. Сравнительные исследования *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о значимом повышении содержания окисленного  $\alpha_1$ -антитрипсина в бронхоальвеолярной жидкости курильщиков по сравнению с некурящими. Курение считается облигатной причиной и другой формы интерстициальных болезней легких – гистиоцитоза Х, характеризующегося тяжелым поражением легких с формированием кистозных полостей и внелегочными поражениями в рамках гранулематозного процесса (несахарный диабет, поражения кожи, остеодеструкция).

Таким образом, у курильщиков, включая и пассивных, увеличивается восприимчивость дыхательных путей к воздействию токсичных агентов. При интерстициальных болезнях легких, в том числе при ИФА, табачный дым с большой вероятностью можно рассматривать как инициальный повреждающий фактор, стимулирующий воспалительно-склеротические процессы в легких. Так как доказательных исследований относительно роли курения при ИФА не проводилось и сведения в литературе касаются лишь отдельных наблюдений с участием небольших групп больных, изучение проблемы курения при идиопатических формах заболеваний легких представляется актуальным.

В экологически неблагоприятных территориях усиливается влияние факторов экологической агрессии, к которым относятся продукты сгорания автомобильного топлива, переработки нефти, оксид серы, озон, вещества, загрязняющие воздух, пары, копоть (табл. 1).

Четкая зависимость между ростом заболеваемости ИФА и увеличением содержания в воздухе компонентов автомобильного топлива и выхлопов, в первую очередь оксида серы и двуокиси азота, прослеживается в различных возрастных группах. Профессиональные воздействия (кремний, асбест, соединения металлов, органические соединения, пыль растительного и животного происхождения) являются причиной пневмокониозов, экзогенного аллергического альвеолита. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь ИФА при профессиональном контакте с металлической и древесной пылью, продуктами сгорания органических и неорганических соединений (шлифовщики, столяры, пожарники).

По данным совместного многолетнего исследования с участием медицинских центров США и Европы, проведенного в 21 крупном городе Европы, при увеличении содержания в воздухе вредных частиц на  $10 \text{ мг/м}^3$  совокупная смертность увеличивается на 0,6%, а обращаемость в медицинские учреждения по поводу респираторных симптомов повышается на 1%.

### **Патогенез**

Возникает вопрос, почему распространенность изменений в легких, тяжесть течения заболевания во многих случаях не зависят от длительности воздействия и экспозиционной нагрузки токсического фактора. Предполагают, что течение ответной реакции в дыхательных путях на токсические воздействия формируется под влиянием коморбидных условий и наследственной предрасположенности. Так, Vesclake и соавт. обнаружили, что у больных с асбестозом чаще наблюдается укорочение внутригрудного отдела трахеи и уменьшение поперечного размера грудной клетки, чем в контрольной группе. Физическая нагрузка, увеличение минутного объема вентиляции и ротовое дыхание также повышают дозу поллютантов, попадающих в дыхательные пути.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что иммунный ответ при ИФА основан на поляризации лимфоцитарной популяции в сторону Т-хелперов, причем интенсивность процессов воспаления и фиброобразования определяется генетической предрасположенностью. Хотя точных указаний на тот или иной генетический маркер в литературе мало, при ИФА обнаруживается группа HLA, ответственных за синтез цитокинов: интерлейкина-12, ФНО $\alpha$  и т.д. Носительство данных аллелей взаимосвязано с риском развития заболевания. При различных формах интерстициальных болезней легких наблюдается генный полиморфизм, причем обнаружена зависимость клинических симптомов с определенными генотипами: у больных с низкими показателями диффузии СО (DLco), тяжелой одышкой обнаруживались в геноме последовательности IL-6 intron 4GG. При ИФА, при обычной интерстициальной пневмонии, обнаруживается носительство муцинового антигена, являющегося альвеоцитоспецифическим и высокоинформативным в диагностике активности интерстициального воспаления.

Гены, кодирующие синтез цитокинов и их рецепторов, находятся под контролем многочисленных транскрипционных факторов и регуляторных элементов, которые, как правило, неспецифичны. Так, при ИФА на клетках эпителия бронхиол обнаруживается экспрессия Fas-лиганд, известных как

маркеры апоптоза. Хотя апоптоз является необходимым компонентом клеточного цикла и рассматривается в основном как защитная реакция, при ИФА Fas-Fas – взаимодействия усиливают синтез медиаторов, стимулирующих фиброз интерлейкина-8, проколлагена и фибронектина.

В прогрессировании ИФА большое значение придают провоспалительным и профиброгенным цитокинам, потенцирующим воспалительную реакцию, процессы репарации тканей (wound-healing) и связанные с ними процессы фиброобразования в респираторных отделах легочного интерстиция (см. схему). По мере приобретения новых данных о молекулярных механизмах развития ИФА меняется понимание его нозологической принадлежности и появляются новые подходы к ведению и лечению больных данной категории.

Таким образом, риск развития ИФА и его активность детерминированы определенным набором генов, взаимодействующих с внешними факторами и элементами клеточной защиты, определяющих тем самым фенотипические особенности свойственной ИФА фибропролиферативной реакции в легких. Изучение генетических механизмов заболевания в сопоставлении с его формами следует рассматривать как актуальную проблему, требующую разработки в ближайшем будущем.

### **Клиническая картина**

Клинические признаки ИФА подробно описаны в крупных руководствах по терапии и пульмонологии, в том числе отечественных.

Начальными симптомами являются кашель и одышка. В легких аускультативно выслушивается нежная крепитация, преимущественно в базальных отделах “нежная” крепитация, напоминающая “треск целлофана”, изменение пальцев и ногтей в виде “барабанных палочек” и “часовых стекол” (“пальцы Гиппократов”). Следует отметить, что подобные клинические признаки могут обнаруживаться и при системных заболеваниях с поражением легких. Как известно из проведенных ранее в нашей клинике исследований, изменения в легких могут опережать типичные для системного заболевания поражения

опорно-двигательного аппарата, и тогда клинику ИФА следует расценивать как своеобразную “легочную маску” системного заболевания, например ревматоидного артрита или системной склеродермии и т.п. Предполагают, что в повреждении легочного интерстиция при системных заболеваниях имеют значение аутоиммунные реакции, в которых задействованы иммунокомпетентные клетки с измененным генотипом, так называемые микрохимеры. Установлено, что появление генотипа клеток-химер происходит в условиях латентной инфекции вирусом Эпштейна–Барр посредством усиления дифференцировки В-лимфоцитов, содержащих фрагменты LMP1b и LMP2A вирусного генома.

У части больных ИФА выявляются признаки гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения, о чем может свидетельствовать акцент II тона над легочной артерией. Этот симптом считается информативным для диагностики свойственного естественному течению осложнения ИФА – легочной гипертензии – не только на поздней стадии заболевания при выраженной правожелудочковой недостаточности, но как надежный и простой способ оценки риска гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения уже на ранней стадии болезни.

В позднюю стадию заболевания отмечается прогрессирование одышки и других симптомов дыхательной недостаточности (потеря массы тела, “пальцы Гиппократов”, цианоз, акцент II на легочной артерии) со снижением показателей ФЖЕЛ более 50–55% от должного, тяжелыми нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений.

Клиническое течение идиопатических интерстициальных пневмоний зависит от типа морфологических изменений в легких. Так, идиопатическая десквамативная пневмония отличается острым гриппоподобным началом, нередко его развитию предшествует вирусная инфекция. При идиопатической неспецифической пневмонии наблюдается бессимптомное начало с последующим медленным прогрессированием. Особенность облитерирующего бронхиолита – обнаружение аускультативных признаков бронхиальной

обструкции в сочетании с процентным снижением объема форсированного выдоха в 1 с, что на ранней стадии делает это заболевание сходным с хронической обструктивной болезнью легких. Наиболее близкими к ним по демографическим, клиническим и морфологическим признакам, по нашим данным, являются изменения в легких у больных пожилого возраста, ранее куривших. Данная форма сочетания десквамативной интерстициальной пневмонии с облитерирующим бронхиолитом относится, по-видимому, к хронической обструктивной болезни легких и требует соответствующих данной нозологической группе принципов мониторинга и лечения. Облитерирующий бронхиолит развивается, напротив, у молодых некурящих больных и сопровождается типичным для ИФА аускультативным симптомом крепитации.

### **Диагностика**

В настоящее время в мире широко признана диагностическая ценность компьютерной томографии и высокоразрешающей тонкослойной компьютерной томографии (КТВР) в определении прогноза заболеваний, входящих в группу идиопатических интерстициальных пневмоний.

Благодаря КТВР появилась возможность не только выделить изменения, свойственные вовлечению легочного интерстиция, но и исключить другие альтернативные диагнозы, в первую очередь банальную пневмонию и опухоль. Лимфаденопатия у больных ИФА, как правило, отсутствует. Увеличение прикорневых лимфатических узлов свойственно другим заболеваниям, включая и относящийся к гранулематозной форме интерстициальных болезней легких саркоидоз.

КТВР часто используется для оценки эффективности терапии. Показано, что снижение площади “матового стекла” на 30% от первоначального сопровождается у большинства больных приростом ФЖЕЛ на 10%. Это служит косвенным подтверждением того, что симптом “матового стекла” отражает обратимый компонент легочного повреждения при ИФА – активность альвеолита. Мы, так же как и другие авторы, обнаружили прямую корреляцию

площади “матового стекла” с морфологической активностью воспалительной инфильтрации в интерстиции легких ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ).

Таким образом, воспалительную реакцию (альвеолит) в интерстиции легких, КТВР-эквивалентом которой является “матовое стекло”, следует считать точкой приложения кортикостероидной терапии, особенно для больных с десквамативной интерстициальной пневмонией. По нашим данным, у больных с такой формой ИФА раннее введение “пульсовых” доз иммуносупрессивных препаратов позволяло добиться практически полного выздоровления с восстановлением показателей функциональных легочных проб.

Другим диагностически важным признаком считают распространенный интерстициальный фиброз и как выражение конечной стадии его развития – кистозно-буллезную перестройку легочной ткани (“сотовое легкое”). КТВР-признаки “сотового 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. Значительно повышает информативность КТ применение контраста.

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.

## Лечение

В современных условиях тактика лечения больных определяется дифференцированно, в зависимости от патоморфологического варианта болезни. Так, десквамативная интерстициальная пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония хорошо отвечают на терапию кортикостероидами. Как правило, иммуносупрессивная терапия при ИФА проводится длительно, в том числе в режиме высоких доз. В то же время при ИЛФ, известном как быстро прогрессирующий вариант ИФА, традиционно используемые преднизолон, азатиоприн, циклофосфан практически не влияют на выживаемость больных, что подтверждено большинством проведенных сравнительных рандомизированных исследований.

Среди препаратов с цитостатическими свойствами, также используемых при разных формах иммуновоспалительных заболеваний, в лечении ИФА особое место занимает колхицин. В культуре альвеолярных макрофагов и фибробластов показано, что колхицин ингибирует экспрессию генов, кодирующих коллаген-а 3-го типа и пролиферацию фибробластов. С другой стороны, колхицин практически не влияет на продукцию ФНО $\alpha$  и интерлейкина-6. Хотя препарат широко используется при различных вариантах ИФА, клиническая эффективность колхицина как противовоспалительного и антифиброгенного препарата на самом деле невысока, поэтому его применение возможно в рамках комбинированной терапии, режимы которой также окончательно не установлены.

Основные направления терапии ИФА в современных условиях имеют целью ингибировать легочный фиброз и тем самым увеличить продолжительность жизни больных (табл. 2). Хотя есть сообщения о самопроизвольном излечении от ИФА, но среди больных, не получавших антифиброгенные препараты, показатели смертности выше по сравнению с получавшими терапию.

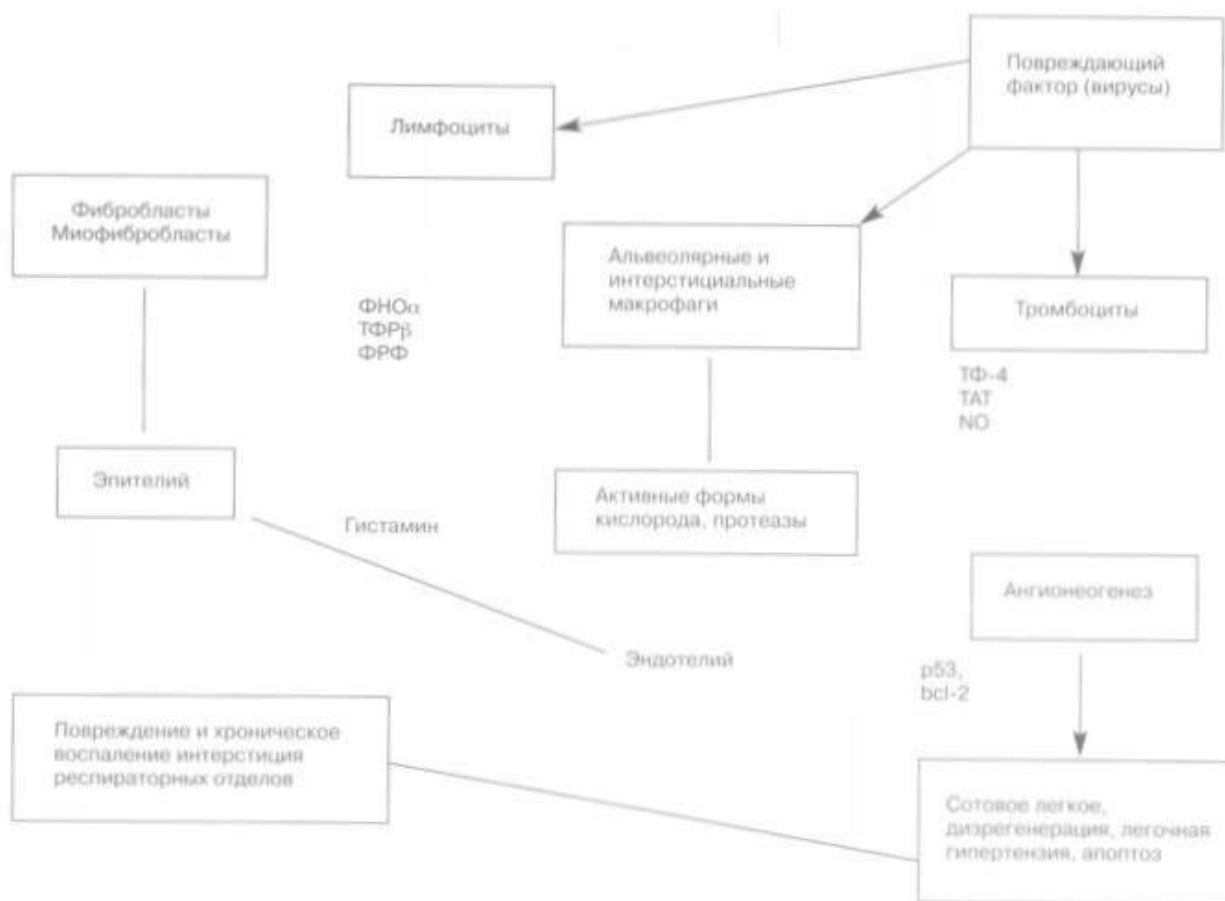
Активно разрабатываются средства, ингибирующие пролиферацию фибробластов и их секреторную активность. Так, интерферон-g (INSPIRE) в

исследованиях с двойным контролем демонстрировал улучшение легочных функций и симптомов за счет влияния, в том числе и на продукцию фактора роста кератиноцитов и фактора роста гепатоцитов, усиливающих легочный фиброз.

**Таблица 1. Предположительная этиология идиопатических интерстициальных пневмоний**

<b>Факторы риска ИФА</b>	<b>Типы ингаляционных токсинов</b>
Экологическая агрессия Курение Профессиональные воздействия Лекарства Наследственность Вирусы Сосуществующие болезни	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, хвойные, продукты переработки топлива) Радиоактивные газы и частицы (альфа- и бета-нуклиды) Смешанные (сигаретный дым, автомобильные и производственные выхлопы)

**Концепция патогенеза идиопатического фиброзирующего альвеолита.**



**Таблица 2. Медикаментозное лечение идиопатических интерстициальных пневмоний**

Препарат	Доза и путь введения
Кортикостероиды	Преднизолон 1–1,5 мг/кг, но не более 100 мг в день в течение 12 нед. При достижении эффекта снижение дозы до 0,25 мг/кг в день в расчете на идеальную массу тела. Поддерживающая доза 10–20 мг на длительный срок. Быстропрогрессирующий ИФА – парентеральное введение сверхвысоких доз (до 1000 мг в день)
Цитостатики	Циклофосфан 2 мг/кг, 100–150 мг/сут (начальная доза 50 мг/кг в день с последующим увеличением до максимальной). Парентеральное введение сверхвысоких доз (800–1000 мг) возможно в сочетании с кортикостероидами

Азатиоприн	1–2 мг/кг до 200 мг/сут
Колхицин	До 1,2 мг/сут
Циклоспорин	10 мг/кг в сут, продолжительность курса индивидуальна
Альфа-липоевая кислота	600–1200 мг/сут внутривенно или перорально (общая продолжительность курса до 2 мес)
N-ацетилцистеин	600–1800 мг/сут внутривенно или перорально (общая продолжительность курса до полугода)
Простагландины E1 (алпростадил)	Внутривенно 30 мкг/кг/сут курсом 10 дней в сочетании с пероральным приемом препаратов пентоксифиллина

Особого внимания заслуживают препараты, моделирующие взаимоотношения эпителий–фибробласт (цитокины, антиоксиданты, ингибиторы факторов роста). Одним из реальных в настоящее время направлений этой терапии является долговременное использование антиоксидантов в высоких дозах у больных ИФА [44]. В двойном плацебо-контролируемом исследовании клинического влияния N-ацетилцистеина при ИФА – IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual) – у большинства больных, принимавших в течение 3 мес преднизолон и N-ацетилцистеин, улучшались интегральные показатели легочной функции (ЖЕЛ+DLco+SaO<sub>2</sub>), повышались толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Применение N-ацетилцистеина снижало тяжесть побочного действия кортикостероидной терапии, что также положительно сказывалось на качестве жизни больных.

Другой возможной мишенью при лечении ИФА является легочное сосудистое русло. Представление об ИФА как о заболевании, связанном с тяжелыми изменениями функциональной активности эндотелия, обосновывает

применение препаратов, напрямую или опосредованно контролирующих вазоактивные факторы. В рамках проекта ERA (Endothelin Receptor Antagonism, 2004) проводится активный поиск препаратов, селективно ингибирующих рецепторы к эндотелину-1 при различных формах заболеваний легких. Среди них следует выделить бозентан, антифиброзные эффекты которого доказаны в экспериментальных моделях легочного фиброза разных механизмов – вследствие воздействия блеомицина и при хронической сердечной недостаточности.

Эффект бозентана (исследование BREATHE-1) доказан при системных заболеваниях, осложнившихся легочной гипертензией. Недавно начатые многоцентровые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования по применению бозентана при ИФА (BUILD-1) и вторичном легочном фиброзе вследствие системной склеродермии (BUILD-2) уже на доклинических этапах показали нарастание легочных функций у больных в тестах с нагрузкой.

Одним из перспективных направлений лечения ИФА является применение препаратов простагландина E1 (алпростадил). Простагландин E1 (алпростадил) по Международной классификации INN является эндогенным эйкозаноидом с выраженной биологической активностью и фармакологическим эффектом, относится к хорошо известной группе простагландинов – естественных медиаторов, осуществляющих регуляцию синтеза и модификацию эффекта других гормонов и медиаторов [47]. Простагландины стали активно изучать в 70-е годы XX века, но лишь в последнее десятилетие благодаря успехам молекулярной биологии выявлены и уточнены их структурные и функциональные характеристики, многообразие и сложность биологических эффектов.

Актуальность использования препаратов простагландинов при ИФА, особенно осложненном легочной гипертензией, определяется тем обстоятельством, что традиционно применяемые вазодилататоры не позволяют добиться существенного снижения давления в легочной артерии и повышения сердечного выброса без системного влияния на гемодинамику. При первичной

легочной гипертензии блокаторы кальция эффективны только у 20–25% больных, а длительное их применение сопряжено с побочными эффектами, тогда как применение простагландинов является перспективным и эффективность их доказана в различных исследованиях. Так, сравнение эпопростенола и оксида азота в острых пробах при первичной легочной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких было сопоставимым и более чем на 20% снижало среднее давление в легочной артерии.

В сравнительных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности простациклина и его аналогов при первичной легочной гипертензии и легочной гипертензии, развивающейся вторично при системных заболеваниях соединительной ткани, показано, что вне зависимости от способа введения (внутривенно вводимые эпопростенол и илопрост, ингаляторный илопрост, пероральный простациклин, подкожные инфузии трептостинила) у больных увеличивается толерантность к физической нагрузке, уменьшается выраженность нарушения кровообращения по NYHA, снижается Pср.ЛА, повышается сердечный выброс. Эффективность эпопростенола продемонстрирована и при других интерстициальных поражениях легких. Так, при саркоидозе введение алпростадилла положительно влияло на легочную гемодинамику и газообмен, хотя и в меньшей степени, чем оксид азота. Побочные эффекты в большей степени наблюдаются при внутривенном способе введения простагландинов, что обусловлено главным образом последствиями катетеризации (тромбозы, инфекции).

В литературе последних лет происходит интенсивное накопление новых данных о способах лечения ИФА. Выбор средств, влияющих на функциональную активность медиаторов воспаления и склероза при ИФА, уже сегодня раскрывает новые возможности для замедления темпов прогрессирования легочного фиброза. Вместе с тем отсутствие доказанных причин заболевания позволяет говорить лишь о его патогенетической терапии, поэтому изучение этиологии, прежде всего инфекционной, по-прежнему следует считать наиболее важным направлением в лечебной стратегии ИФА.

## **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ**

В основе болезни лежит кровоизлияние в альвеолы легких, которое носит обычно диффузный характер. Освобождающееся вследствие распада эритроцитов железо поглощается макрофагами, которые могут быть обнаружены в мокроте больных (сидерофаги).

Первичный ИГЛ чаще встречается в детском возрасте. Этиопатогенез остается малоизученным. Больше склоняются в пользу иммунопатологического характера заболевания, в частности взаимодействию аллерген-антитело, реализующемуся в сосудах легких. В пользу такого предположения свидетельствует наличие такой формы, как ИГЛ с повышенной чувствительностью к коровьему молоку (синдром Гейснера). В этом в сыворотке крови обнаруживаются в большом количестве преципитины к ингредиентам коровьего молока.

Остается неясным, что провоцирует обострение болезни: только ли контакт с причинным антигеном или инфекция, поскольку обострение, как правило, сопровождается повышением температуры тела. Или имеет место совпадение обоих факторов. То же относится и к механизму развития анемии при ИГЛ: является ли она чисто постгеморрагической, развивающейся после кровоизлияние в легочную ткань, или в ее основе лежат иммунные механизмы, остается неясным.

**Морфологически** (по материалам открытой биопсии легких) обнаруживаются эритроциты в полости альвеол, гемосидерин-содержащие макрофаги (сидерофаги), интерстициальный диффузный фиброз, склерозирование мелких сосудов легких.

**Клиническая картина** ИГЛ складывается из симптомов со стороны органов дыхания и гематологических симптомов.

При обострении появляется кашель, у детей старшего возраста сопровождающийся кровохарканием - появлением крови в мокроте. Маленькие дети мокроту не откашливают, заглатывают ее. При обильном легочном

кровотечении у них может быть рвота с примесью в рвотных массах проглоченной крови.

Выраженность клинической картины со стороны легких зависит от количества излившейся крови в альвеолы. Вместе с кашлем и повышением температуры появляется одышка, цианоз. В легких выслушиваются хрипы. Появляются рентгенологические изменения в виде крупнопятнистых теней в обоих легких. Заболевание нередко принимается за пневмонию, что приводит к назначению неадекватного лечения и ухудшает состояние больного.

**Особенностью** рентгенологически выявляемых изменений при ИГЛ является быстрое обратное развитие очагов затемнения.

В ряде случаев на рентгенограммах грудной клетки отмечаются рассеянные мелкие тени в обоих легких, что служит причиной ошибочной диагностики милиарного туберкулеза легких.

**Изменения в легких**, выявляемые при рентгенографии могут варьировать в широких пределах: от небольших инфильтратов до массивных тенеобразований, сопровождающихся ателектазами, эмфиземой и реакцией со стороны лимфатических узлов корней легких.

Сразу после обострения, которое длится 3-5 дней, отмечается анемия - микроцитарная и гипохромная. Уровень сывороточного железа падает. В биохимическом анализе крови может отмечаться повышенный уровень билирубина. Поскольку регенераторная функция костного мозга не страдает, в периферической крови появляются ретикулоциты. У маленьких детей анализ кала на скрытую кровь может оказаться положительным (проглоченная при кашле мокрота с кровью). Часто отмечается гепатоспленомегалия.

**Условно выделяют острое и подострое течение.**

**При острой форме ИГЛ** отмечается значительное ухудшение состояния, слабость, выраженная одышка, старшие дети жалуются на боли в груди, кашель со скудной мокротой, в легких выслушиваются ослабленное дыхание и влажные хрипы. Возможно повышение температуры до фебрильных цифр. Быстро нарастает анемия.

**При подостром варианте ИГЛ** постепенно развивается бледность кожных покровов, симптомы интоксикации. Обострения заболевания протекают более тяжело.

**Диагностически значимым является обнаружение в мокроте или трахеальном аспирате, а также в ряде случаев в промывных водах желудка, сидергофагов.**

Пункционная биопсия легких чревата серьезными осложнениями.

Исследование функции внешнего дыхания обнаруживает или нормальные показатели вентиляции, если длительность заболевания небольшая, или выраженные рестриктивные нарушения, снижение диффузионной способности легких, если заболевание протекает длительно с тяжелыми обострениями.

Если повторные респираторные заболевания протекают всякий раз с анемией, необычной рентгенологической картиной в легких и плохо поддаются противовоспалительной терапии, необходимо обследовать такого больного на наличие ИГЛ.

**Прогноз заболевания серьезный.** Половина детей погибает в первые пять лет от начала заболевания. Непосредственной причиной смерти чаще всего служат острое массивное легочное кровотечение или прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность. Причем предсказать вероятность острого легочного кровотечения не представляется возможным. Один из наблюдавшихся нами больных погиб на другой день после консилиума, на котором при обсуждении заболевания не было высказано никаких опасений за жизнь ребенка. На секции было выявлено массивное кровоизлияние в легкие.

**Лечение больных с ИГЛ** предполагает назначение кортикостероидных препаратов и симптоматическое лечение.

Некоторые авторы рекомендуют до определения преципитинов в сыворотке крови больных исключить из рациона питания коровье молоко. Преднизолон назначается из расчета 1 -1,5 мг/кг до достижения клинико-лабораторной ремиссии. Имеются сообщения о том, что после спленэктомии наступает стойкая длительная ремиссия.

### **У детей могут отмечаться варианты ИГЛ.**

ИГЛ с повышенной чувствительностью к коровьему молоку (синдром Гейснера). Клиническая картина вполне идентична таковой при первичном идиопатическом гемосидерозе легких. В крови определяются высокие титры преципитинов к коровьему молоку. Выявляются положительные кожные пробы с диагностическими аллергенами белков коровьего молока. Симптомы ИГЛ уменьшаются при исключении его из рациона питания ребенка. Прогноз благоприятный, поскольку повышенная чувствительность к коровьему молоку со временем проходит.

Идиопатический гемосидероз легких с гломерулонефритом (синдром Гудпасчера). Страдают преимущественно молодые мужчины, редко дети. Болезнь в начале имеет признаки, свойственные ИГЛ, то есть кровохарканье и гипохромная анемия. Затем появляются признаки патологии почек в виде пролиферативного или мембранозного гломерулонефрита. Больные погибают от почечной недостаточности. Лечение такое же как при гломерулонефрите. Описаны случаи, когда после трансплантации почек тяжесть легочных обострений уменьшалась.

### **Идиопатический легочный гемосидероз у детей**

Идиопатический легочный гемосидероз сравнительно редкое заболевание, характерное для детского возраста, но встречается также у молодых и взрослых людей, одинаково у обоих полов. Наблюдается во всех странах мира, но примечательна наибольшая частота в Греции. Описаны случаи заболеваний нескольких членов одной семьи. Этиология легочного гемосидероза все еще не известна. Существуют разные гипотезы, но ни одна из них не дает удовлетворительного ответа. Наиболее распространенной является иммуноаллергическая гипотеза, описанная на медицинском сайте [medicalplanet.su](http://medicalplanet.su), согласно которой факторы различного естества (бактерии, вирусы, белки, в частности молочные, и пр.) действуют в качестве аллергенов или вызывают образование антител, в результате чего развивается

гиперергическая реакция в легких. Ряд авторов утверждают, что некоторые факторы окружающей среды при генетическом предрасположении лиц могут вызывать идиопатический легочный гемосидероз. На первое место они ставят инсектициды. Они наблюдали развитие легочного гемосидероза при продолжительном воздействии высокотоксических инсектицидов.

Патогенез также еще не выяснен. Согласно гипотезе об аллергическом генезисе, легкие являются шоковым органом, в котором протекает аллергическая реакция. В результате этой реакции снижается сосудистый тонус и эластичность легких, что в свою очередь обуславливает расширение капилляров и застой крови, повышенную проницаемость капиллярной стенки — условия для перехода эритроцитов *per diapedesin* или разрушения сосудистой стенки с кровоизлияниями. В легких откладывается гемосидерин разрушенных эритроцитов. Электронномикроскопически обнаруживаются очаги разрывов базальной мембраны капилляров и коллагеновые отложения. Патоморфологические изменения при легочном гемосидерозе характерные. Легкие — коричнево-красного цвета, плотные, тяжелые. Гистологическая находка: утолщенные межальвеолярные перегородки с накоплением в них и в альвеолах гемосидерина и сидерофагов, уменьшение эластической ткани, фиброзирование и склерозирование сосудов. Характерно то, что гемосидерин накапливается только в легких (количество железа в них превышает в 2000 раз норму), иногда и в лимфатических узлах корней легких. В исключительных случаях гемосидерин находят и в клубочковых капиллярах и интерстициальной ткани почек.

Клиника легочного гемосидероза хорошо описывается в медицинских книгах. Начало обычно постепенное, с нехарактерными признаками: бледность, легкая утомляемость, одышка при слабых усилиях, иногда температура. Постепенно появляются слабый кашель, боли в груди, одышка усиливается, тахикардия; при усилиях возникает цианоз; боли в брюшной области, тошнота и рвота. Для заболевания характерно циклическое течение — приступы и ремиссии. Иногда приступам предшествуют продромальные явления,

головокружение, беспокойство, боли в груди. Для криза характерны температура (часто высокая), бледность, одышка, цианоз, тахикардия, тошнота и рвота (нередко гематемезис), иногда сильные боли в брюшной области, наподобие острого живота. Кашель усиливается с отделением мокроты, часто кровавой, а возможно и обильное кровохарканье, которое может привести к смерти. В некоторых случаях наблюдаются желтуха, преходящая правожелудочковая слабость, ритм галопа, гепато- и даже спленомегалия. Данные физикального исследования грудной клетки оказываются неожиданно бедными — изменений почти не обнаруживают или иногда слышны различные по количеству и характеру хрипы. Приступы имеют различную продолжительность: от нескольких часов до нескольких дней, после чего признаки заболевания постепенно уменьшаются, даже полностью исчезают, и наступает ремиссия, продолжительность которой также различна — несколько недель, месяцев и даже лет. Во время ремиссии ребенок чувствует себя относительно хорошо, только выглядит бледным, легко утомляется и иногда покашливает.

При рентгенологическом исследовании при данной болезни легких отмечаются рассеянные, иногда центрально локализованные пятнистые, различной величины и плотности тени, причем верхушки легких остаются чистыми. Могут быть установлены ателектатические и эмфизематозные участки, а также увеличенные лимфатические узлы. Иногда картина напоминает милиарный туберкулез. Характерной особенностью является быстрая изменчивость теней, как в отношении локализации, так и величины и плотности. После прекращения криза они исчезают, но постепенно, с развитием заболевания, оформляются рентгенологические признаки легочного фиброза. При более продолжительной эволюции сердце может быть увеличенным, дуга легочной артерии — выпуклой (хроническое легочное сердце). Однако иногда рентгенологическое исследование во время криза не обнаруживает никаких изменений.

Сравнительно редко могут быть и признаки миокардита, выраженные по-разному. Сердце увеличено, тоны глухие, ритм галопа. Однако иногда миокардит не диагностируется клинически, а обнаруживается лишь на вскрытии. Любопытно отметить, что ни разу в таких случаях отложения железа в сердечной мышце не было выявлено. В редких случаях у детей обнаруживают признаки гломерулонефрита. В 1919 г. Goodpasture описал сочетание легочной геморрагии с нефритом, теперь известное как синдром Гудпасчера, который наблюдается у взрослых и сравнительно редко у детей. В этих случаях нефрит имеет прогрессирующее течение и приводит к почечной недостаточности и смерти. В некоторых случаях наблюдается картина тромбоцитопенической пурпуры.

### **СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА**

Синдром Гудпасчера (СГ) (синонимы: сегментарный некротический гломерулит с геморрагическим альвеолитом (пневмонитом), легочная пурпура и нефрит, геморрагический пульморенальный синдром, легочный гемосидероз с нефритом, геморрагическая интерстициальная пневмония с нефритом, персистирующий гемофтиз с гломерулонефритом) — редко встречающееся заболевание, возникающее в результате выработки организмом аутоантител, главным образом к базальным мембранам клубочковых капилляров почек и альвеол легких, и проявляющееся клиникой гломерулонефрита в сочетании с легочным кровотечением (кровохарканием).

Впервые синдром был описан в 1919 г. гарвардским патологом Э.Гудпасчером, который наблюдал у 18-летнего юноши, перенесшего инфлюэнцу, появление анемии на фоне рецидивирующего кровохаркания и двусторонних легочных инфильтратов. После смерти, наступившей через 6 недель от начала заболевания, при вскрытии были обнаружены альвеолярная геморрагия, диффузный некроз альвеол и пролиферативный нефрит.

В 1958 г. M.Stanton и J.Tange сообщили о девяти случаях сочетанного поражения легких и почек, характеризовавшихся рецидивирующими

легочными кровотечениями, гемосидерозом легких и гломерулонефритом, с летальным исходом спустя несколько месяцев от начала заболевания. Авторы ввели термин “синдром Гудпасчера”.

Распространенность заболевания составляет 0,5 случая на 1 млн населения (Mersel F. et al, 1998). К 1984 году в мировой литературе было описано 280, в отечественной — 21 случай этого синдрома (у 8 женщин и 13 мужчин) (Мостовой Ю.М. и соавт., 1984).

Этиология заболевания до настоящего времени неизвестна. Гудпасчер связывал его развитие с небактериальным воспалением, большинство авторов — с вирусными и бактериальными инфекциями. СГ может развиваться на фоне различных заболеваний под воздействием физических и химических факторов внешней среды (действие органических растворителей, паров бензина, лаков, введение D-пенициллина).

В настоящее время основной теорией патогенеза СГ, как и диффузных болезней соединительной ткани, является аутоиммунная. Суть ее заключается в следующем: роль антигенов в организме играют базальные мембраны (легочных альвеол и почечных клубочков), в которых под воздействием этиологических факторов происходит антигенная трансформация либо срыв толерантности иммунной системы. В результате этого начинается выработка антител к неизменным структурным элементам базальных мембран легочных альвеол и последующая перекрестная реакция с почками (Lewis E.J. et al., 1971).

При вирусной, бактериальной инфекции возможно наличие общих антигенов как в базальных мембранах клубочковых и легочных капилляров, так и в клеточных структурах бактерий, что приводит к выработке в организме перекрестно реагирующих антител (Ярыгин Н.Е. и соавт., 1980).

Вырабатываемые иммунной системой аутоантитела к базальным мембранам преимущественно легочных альвеол и почечных клубочков прямо связываются с антигеном мембран в присутствии С3-комплемента с последующим развитием воспалительного процесса, что и обуславливает морфологическую и клиническую картину заболевания.

Теория аутоиммунного генеза данного заболевания подкрепляется иммунофлюоресцентными и электронно-микроскопическими исследованиями, с помощью которых выявляется патогномичный для СГ линейный характер отложений иммунных депозитов на базальных мембранах капилляров в легких и в почечных клубочках. Для таких больных характерно также повышение содержания в крови титра антител к гломерулярной базальной мембране.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживают преимущественно поражение клубочков, соответствующее сегментарному очаговому, пролиферативно-мембранозному, пролиферативному (чаще экстракапиллярному) или некротизирующему гломерулонефриту с развитием склероза почечных клубочков и реактивным разрастанием на месте погибших нефронов соединительной ткани (рисунок).

При электронно-микроскопическом и иммунофлюоресцентном исследовании характерными признаками СГ являются утолщение и гомогенизация базальных мембран; пролиферация и отек эндотелиальных клеток; линейные отложения (депозиты), состоящие из IgG и IgM, C3-, C4- фракций комплемента, которые располагаются внутри базальных мембран, а не субэпителиально или субэндотелиально, как при системной красной волчанке и постстрептококковом гломерулонефрите.

Наиболее типичной гистологической картиной для легочной патологии при СГ является капиллярит межальвеолярных перегородок, затем — некротизирующийся альвеолит. В паренхиме легких, как правило, развивается гемосидероз, степень выраженности которого находится в прямой зависимости от сроков заболевания и распространенности геморрагии, возникающих при очередном рецидиве болезни. В патологический процесс вовлекаются бронхи и бронхиолы.

При быстром развитии заболевания, когда патологический процесс в легких характеризуется массивностью поражения, обнаруживаются преимущественно свежие изменения в виде мелких и обширных кровоизлияний, изолированных или сливающихся пневмонических фокусов и

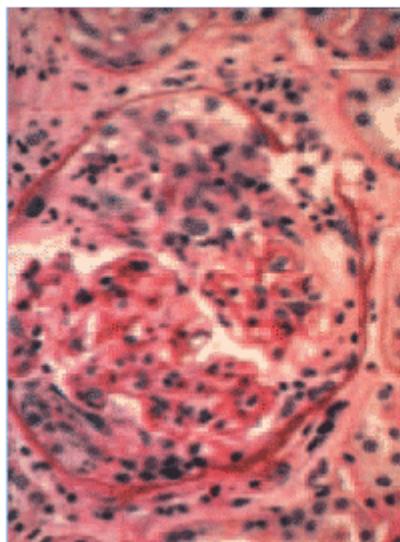
полостей распада; явления гемосидероза и склероза легких у таких больных выражены слабо. Если же легочная патология прогрессирует медленно, на первое место выступают очаговый или диффузный гемосидероз и фиброз ткани органа.

Степень тяжести поражения легких и почек у больных на разных этапах заболевания различна. В одних случаях преобладает патология почек, в других — поражение легких, в третьих — легочные и почечные изменения одинаково тяжелые. Превалирующая в начале болезни легочная патология может затем смениться более серьезными нарушениями со стороны почек и наоборот.

### Клиническая картина

СГ встречается в основном в возрасте 20–30 лет, хотя болезнь описана также у лиц пожилого возраста, у детей и подростков. Мужчины болеют чаще женщин.

В большинстве случаев заболевание развивается



Морфологическая картина экстракапиллярного гломерулонефрита при синдроме Гудпасчера

внезапно, после острой респираторной вирусной инфекции, и проявляется симптомами поражения легких: кровохарканием или легочным кровотечением, одышкой, кашлем, болью в груди. Эти признаки возникают на фоне общей слабости, повышенной температуры, снижения массы тела.

Несколько позже отмечаются симптомы поражения почек, которые могут проявляться в виде микрогематурии (но может встречаться и макрогематурия), протеинурии, цилиндрурии. Быстро нарастают признаки почечной недостаточности на фоне олигурии и даже анурии. В более поздних стадиях может развиваться нефротический синдром, когда суточная протеинурия

достигает 4–5 г. Артериальная гипертензия встречается редко, лишь при наличии признаков почечной недостаточности.

Одна из основных черт СГ — возникновение уже в ранние сроки заболевания признаков железодефицитной анемии, которая развивается вследствие частого кровохаркания (легочного кровотечения) и геморрагии в легочные альвеолы.

При осмотре больного отмечают резкую бледность кожи без признаков цианоза. При аускультации в легких выслушиваются сухие и влажные (особенно в периоды легочного кровотечения) хрипы на фоне жесткого дыхания, преимущественно в прикорневой зоне. При перкуссии легочный звук не изменен. Пульс частый, обычно малого наполнения, мягкий. Артериальное давление у большинства больных в пределах нормы. Печень и селезенка не пальпируются. В редких случаях могут наблюдаться геморрагические изменения кожи и слизистых оболочек, гепатомегалия, признаки сердечной декомпенсации, перикардит, как исключение — спленомегалия (Маждраков Г., 1983).

Перечисленный выше порядок возникновения симптомов при СГ является классическим. Однако ряд авторов описывают менее типичные варианты болезни, когда выраженные признаки могут долгое время отсутствовать (у части больных не наблюдается кровохаркание, гематурия, в начале заболевания на первое место выходят нехарактерные симптомы — артралгия, диспепсические явления и др.). Установить точный диагноз в таких случаях очень сложно.

Уже на ранних стадиях заболевания кроме гипохромной анемии с ретикулоцитозом может наблюдаться умеренный лейкоцитоз. СОЭ обычно значительно повышена, достигает 50–70 мм/ч. При нормальной резистентности эритроцитов срок их жизни существенно сокращается (в тяжелых случаях — до 5–12 дней). Реакция Кумбса обычно отрицательная. При биохимическом исследовании крови нередко отмечается снижение содержания сывороточного железа до 10 мг%, даже на фоне лечения препаратами железа. Проба на С-

реактивный протеин положительная. Гемокоагуляционные пробы обычно в пределах нормы. LE-клетки не обнаруживаются.

В моче уже в ранний период болезни находят белок — от следов до 10 г/л; в осадке обнаруживают эритроциты, реже — лейкоциты, зернистые и эритроцитарные цилиндры. С развитием почечной недостаточности наблюдаются характерные для этого состояния биохимические изменения крови (гиперазотемия и др.). В мокроте выявляются сидерофаги.

При рентгенографии легких чаще всего отмечаются диффузные двусторонние облаковидные затемнения, преимущественно в нижних долях или прикорневой и срединной локализации, которые имеют преходящий характер и могут спонтанно исчезать. В редких случаях они могут сливаться или развиваться с одной стороны. Диффузное “пылеобразное” затемнение в легких наблюдается при легочном кровотечении и связано с интраальвеолярной геморрагией.

### **Диагностика**

Заподозрить СГ можно при детальной оценке клинической картины заболевания: сочетания легочных геморрагий с быстро прогрессирующим гломерулонефритом при отсутствии признаков системного васкулита.

Диагноз становится более достоверным, если наряду с характерными клиническими признаками при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почечной ткани на базальных мембранах клубочков выявляются линейные депозиты, включающие иммуноглобулины G или M и C3-фракцию комплемента. Обязательным для подтверждения диагноза является обнаружение в крови антител к клубочковым базальным мембранам.

Дифференциальная диагностика. Во всех случаях легочных кровотечений, причину которых (бронхоэктазы, рак бронха и др.) установить не удастся, следует предполагать СГ, даже если симптомы поражения почек еще отсутствуют.

СГ необходимо дифференцировать с гломерулонефритом, особенно в тех случаях, когда последний в результате уремии может осложняться легочными

кровотечениями; с идиопатическим гемосидерозом легких; системной красной волчанкой; болезнью Шенлейна–Геноха; узелковым периартериитом; гранулематозом Вегенера; синдромом Черджа–Стросса; криоглобулинемией; микроскопическим полиангиитом.

Иногда СГ приходится дифференцировать с милиарным туберкулезом легких, вирусной пневмонией, лептоспирозом, первичными или метастатическими опухолями с поражением почек и легких и т.д.

### **Лечение**

Протокол лечения СГ был предложен еще в 1976 г. и является основой терапии, применяемой при этом заболевании во всем мире (Мухин Н.А. и соавт., 2002):

- преднизолон (1 мг/кг массы тела);
- циклофосфамид (3 мг/кг массы тела);
- плазмаферез — ежедневно в течение 14 дней (обмен 4 л плазмы крови на 5% раствор альбумина или свежезамороженную одногруппную плазму крови);
- при легочном кровотечении — трансфузия 300–400 мл свежезамороженной плазмы крови.

Современные схемы лечения предусматривают внутривенную капельную пульс-терапию большими дозами метилпреднизолона (3 пульс-дозы по 500 мг) с последующим переходом на прием глюкокортикоида внутрь (1–1,5 мг/кг в сутки) с параллельным применением циклофосфамида (1–2 мг/кг в сутки) и 4–6 курсов плазмафереза. Поддерживающая терапия заключается в постепенном снижении дозы преднизолона до 10–20 мг/сут, приеме циклофосфамида по 1 мг/кг в сутки в течение 3 мес или циклоспорина А в дозе 3–5 мг/кг в сутки в течение 6–12 мес (Merkel F. et al., 1998; Gause A., 2003; Josse A.G. et al, 2003).

В перспективе обсуждается возможность применения иммуноадсорбции и циклоспорина А как монотерапии (Gause A., 2003). Имеются экспериментальные данные об эффективном применении анти-CD4+-антител

при СГ — при этом снижаются концентрация антител к клубочковой мембране и протеинурия (Parsons V., 2002; Gause A., 2003).

Выделяют два варианта течения СГ. Первый характеризуется быстрым прогрессированием заболевания с преобладанием в клинической картине легочной или почечной симптоматики. Заболевание в короткий срок заканчивается летальным исходом в результате развития почечной недостаточности или легочного кровотечения. Средняя продолжительность жизни больных составляет 11–12 мес. (Бялик В.Л. и соавт., 1967; Прохур В.З., Глоба А.Ф., 1972; Смирнов Е.А., Колин Г.Н., 1975, и др.). Этот вариант более типичен.

Второй вариант течения заболевания наблюдается реже. Для него характерно относительно медленное прогрессирование легочных изменений и признаков поражения почек. Иногда отмечаются спонтанные ремиссии. Продолжительность жизни больных колеблется от двух (Алмазов В.А. и соавт., 1972) до 3–5 и даже до 12 лет (Корзун И. П. и соавт., 1976, и др. ).

Причиной смерти большинства больных является прогрессирующая почечная недостаточность с развитием уремии или легочное кровотечение.

При своевременно начатом лечении происходит стабилизация функции почек, снижается титр антител к базальной мембране клубочков, что позволяет перейти на длительную поддерживающую терапию циклофосфамидом в сочетании с преднизолоном в невысоких дозах до проведения программного гемодиализа (Мухин Н.А. и соавт., 2002). По данным D.Jayne (2001), у больных с СГ удавалось сохранять функцию почек в течение 12 лет без заместительной терапии с помощью программного гемодиализа.

Появились единичные сообщения о выздоровлении больных после лечения кортикостероидами, антибиотиками, при применении экстракорпорального гемодиализа (Lockwood et al., 1975; Fischman, 1976; Misiani et al., 1978, и др.).

Клинический пример

Больной Б., 29 лет, по профессии электрик. Заболел остро: кашель, насморк, общая слабость, тошнота, повышение температуры тела. В течение трех дней лечился от “простуды”. Кашель продолжался, в мокроте появилась примесь крови, привычная физическая нагрузка вызывала одышку, нарастала слабость. На 7-й день обратился к врачу. Был поставлен диагноз “грипп” и назначено лечение на дому, однако состояние ухудшалось, мокрота стала кровянистой, и на 14-й день больной был госпитализирован в пульмонологическое отделение 2-й городской больницы с диагнозом “двусторонняя пневмония”. Из-за отсутствия должного терапевтического эффекта в течение двух недель был заподозрен милиарный туберкулез легких, в связи с чем больного перевели в областной туберкулезный диспансер.

При поступлении: жалобы на тошноту, головокружение, резкую слабость, кровохаркание. Пульс — 128 в 1 мин, ритмичный, удовлетворительных свойств, частота дыханий — 40 в 1 мин, легочной звук укорочен, влажные хрипы. Тоны сердца ослаблены, систолический шум на верхушке. Температура тела — 38,7°C.

Анализ кровь (27.05.1981): СРБ +++++, лейкоциты —  $5,8 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $2,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 70 г/л. Повторный анализ крови (05.06.1981): эритроциты —  $0,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 90 г/л, цветовой показатель — 1,1, лейкоциты —  $6,2 \times 10^9$ /л, СОЭ — 80 мм/ч. Коагулограмма: толерантность плазмы к гепарину — 130 с, фибриноген — 100 мг/л, рекальцификация плазмы — 100 с. Анализ мочи (05.06.1981): белок — 3,3%, эритроциты — 20–30 в поле зрения, лейкоциты — 5–7 в поле зрения. Мокрота: цвет кровавый, большое количество эритроцитов, альвеолярных клеток с наличием в них гемосидерина.

На основании анамнестических, клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: синдром Гудпасчера (геморрагический легочно-почечный синдром); двусторонняя геморрагическая пневмония, прогрессирующий гломерулонефрит; почечная недостаточность III–IV ст., легочно-сердечная недостаточность. Дыхательная недостаточность III ст.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, больной умер в связи с развитием почечной и легочно-сердечной недостаточности.

При вскрытии: в сердечной сумке — 150 мл трансудата, в плевральных полостях — около 100 мл жидкости. Слизистая оболочка с единичными геморрагиями. Легкие значительно увеличены в объеме, мясистые на ощупь: масса правого легкого — 1580 г, левого — 1270 г. Под плеврой — множественные кровоизлияния. На разрезе ткань во всех долях легких серо-красная с кровоизлияниями, зернистая, при надавливании с поверхности стекает пенная кровянистая жидкость. Размеры сердца — 1196 см, в его полостях — темно-красная жидкая кровь. Миокард дряблый, тусклый, толщина стенки левого желудочка — 1,4 см, правого — 0,4 см. Размеры печени — 28 20 15 9 8 см, коричнево-желтого цвета, тусклая, дряблая. Размеры почек: правая — 13 6 5,5 см, масса — 210 г; левая — 12 7 5,5 см, масса — 220 г, фибринозная капсула снимается легко, с поверхности ткань мелкозернистая. Кортикальный слой широкий, желтовато-серый, тусклый, с мелкоточечными кровоизлияниями, мозговой — серо-красный, граница между слоями четкая. Слизистая оболочка мочевых путей обычная. Размеры селезенки — 13 8 4 см, масса — 190 г, на разрезе — серо-красная, пульпа обильно соскабливается.

Гистологическое исследование. Легкие полнокровны. Межалвеолярные перегородки утолщены (полнокровные, диффузная мелкоточечная инфильтрация). Стенки артериол гемогенизированы и местами инфильтрированы лимфоидными и плазматическими клетками. В большинстве альвеол содержится серозно-геморрагический экссудат с наличием в перегородках и полостях альвеол сидерофагов (реакция Перлса — положительная).

В почках изменения, характерные для фибропластического гломерулонефрита: склероз и гиалиноз клубочков, утолщение капсул, разрастание межуточной ткани с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией вокруг склерозированных клубочков. Канальцы расширены, содержат цилиндры.

Патологоанатомический диагноз: синдром Гудпасчера (геморрагический легочно-почечный синдром), двусторонняя геморрагическая пневмония; гемосидероз легких; фибропластический гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом. Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени. Гиперплазия селезенки. Застойное полнокровие внутренних органов. Полостные отеки. Смерть больного наступила от острой почечной и легочно-сердечной недостаточности.

Таким образом, при диагностике СГ всегда требуется тщательная дифференциация с рядом других заболеваний, сопровождающихся геморрагическим легочно-почечным синдромом, и неотложное назначение активной терапии иммуносупрессорами, включая преднизолон и цитостатики. Своевременное адекватное лечение значительно улучшает прогноз пациента.

## **САРКОИДОЗ**

Саркоидоз – системный относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидно-клеточных неказеифицированных гранул. Преобладают внутригрудные проявления этого заболевания, однако описаны поражения всех органов и систем, кроме надпочечника.

Актуальность знакомства с саркоидозом врачей общей практики и различных специальностей диктуется изменением организации оказания помощи этой группе больных в России. В течение нескольких десятилетий больные саркоидозом находятся под наблюдением фтизиатров (VIII группа учета), тогда как сотрудники ведущих институтов туберкулеза высказали мнение о том, что в сложившейся эпидемиологической ситуации целесообразно передать функцию наблюдения за больными саркоидозом в поликлинику по месту жительства (М.В.Шилова и др., 2001).

### **Классификация**

Согласно МКБ-10 саркоидоз отнесен к классу III "Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм" и подразделяется следующим образом.

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз легких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов

D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций

D86.9 Саркоидоз неуточненный

Академик А.Г.Хоменко в 1983 г. рекомендовал выделять саркоидоз органов дыхания, саркоидоз других органов и генерализованный саркоидоз.

В международной практике принято разделение внутригрудного саркоидоза на стадии, основанные на результатах лучевых исследований:

Стадия 0. Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.

Стадия I. Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.

Стадия II. Лимфаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких.

Стадия III. Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии.

Стадия IV. Необратимый фиброз легких.

Эта классификация основана на классической рентгенологической классификации К.Вурма (K. Wurm и соавт., 1958), однако в последние годы все чаще рекомендуют называть эти градации типами, а не стадиями саркоидоза, поскольку далеко не всегда существует их строгая хронологическая последовательность.

### **Эпидемиология**

Распространенность саркоидоза очень неоднородна, хотя среди других диссеминированных процессов и гранулематозов считается наиболее изученной. Вновь выявленные случаи чаще всего регистрируются в возрасте

20–50 лет с пиком в 30–39 лет, 2/3 пациентов – женщины. Тем не менее существует саркоидоз детского возраста и саркоидоз у пожилых.

В России наиболее глубокие исследования саркоидоза проведены сотрудниками Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Санкт-Петербургского НИИ пульмонологии и Российского НИИ фтизиопульмонологии. Так, по данным С.Е.Борисова (1995), заболеваемость саркоидозом в России составляет 3 на 100 000 населения. В Воронеже в 1987 г. заболеваемость была 2,87 на 100 000, а в Смоленской области возросла за последние 15 лет с 1,35 до 2,96 на 100 000 населения. Распространенность саркоидоза в Республике Татарстан в 2000 г. составляла 14,8 на 100 000 населения.

### **Этиология**

Согласно последним концепциям, причиной возникновения саркоидоза нельзя считать один фактор. Это сочетание генетических, экологических, инфекционных и иммунологических причин (ACCESS Research Group, 1999). В соответствии с Международным соглашением по саркоидозу (ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis, 1999) известно 3 этиологических фактора, приводящих к образованию гранулем: бактерии, грибы и паразиты; продукты растений и животных (пыльца, споры, белки); соединения металлов. Среди гранулематозов инфекционной природы выделяют 3 группы: инфекции, вызванные хорошо известными микроорганизмами; заболевания, вызванные микроорганизмами, определенными с помощью недавно установленных методов, которые не были выделены микробиологически; расстройства, для которых возбудитель точно не установлен, однако весьма вероятно предполагается. Саркоидоз пока остается в 3-й группе. Более вероятно не непосредственно этиологическая, а триггерная роль инфекции в патогенезе саркоидоза: постоянная антигенная стимуляция может вести к нарушению регуляции выработки цитокинов. Е.И.Шмелев (2001) также относит саркоидоз к распространенным легочным диссеминациям неизвестной природы.

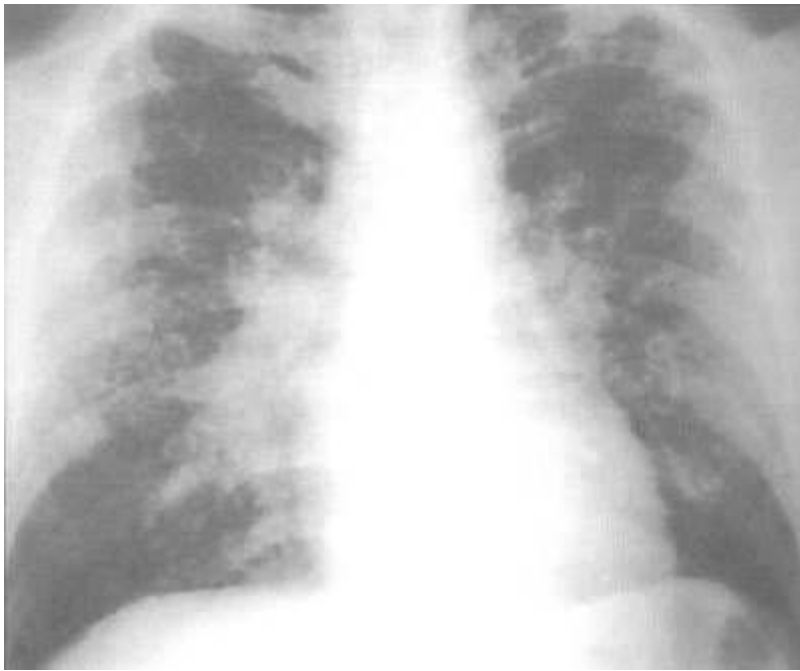
Среди инфекционных гипотез наибольшее число публикаций посвящено микобактериям. В то же время потенциальными антигенными стимулами к

развитию саркоидоза называют *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, а также ряд вирусов, включая вирус простого герпеса и аденовирусы.

***Рис. 1. Стадия I. Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.***



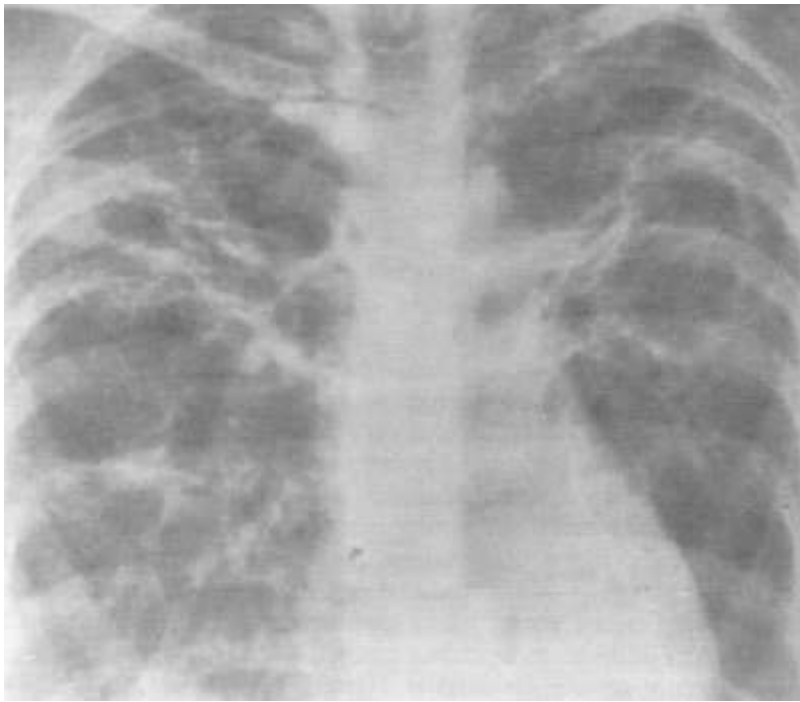
***Рис. 2. Стадия II. Лимфаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких.***



*Рис. 3. Стадия III. Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии.*



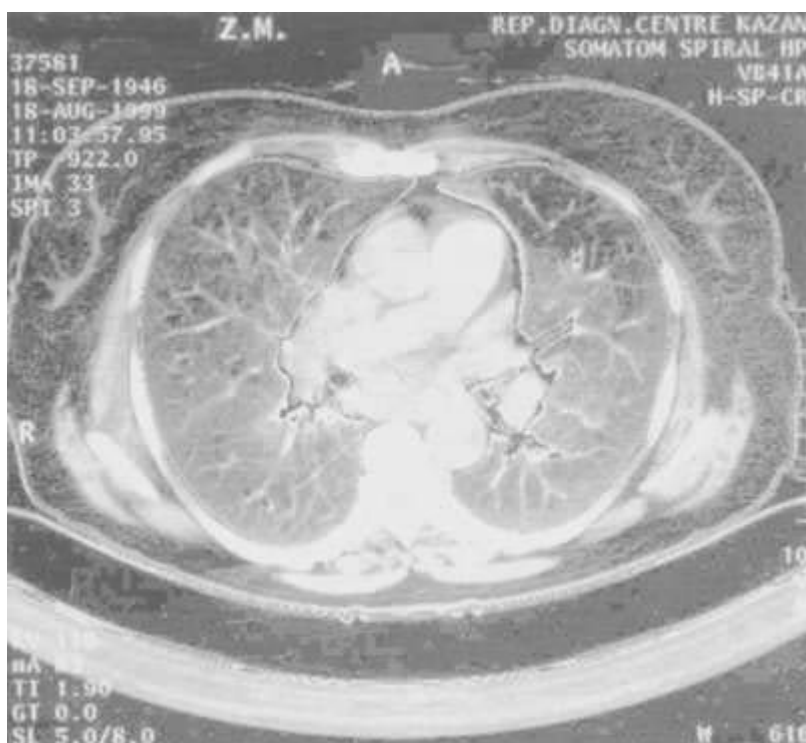
*Рис. 4. Стадия IV. Необратимый фиброз легких*



*Рис.5. Проявления узловой эритемы при синдроме Лефгрена (собственное наблюдение).*



*Рис.6. РКТ-картина (метод двойного окна) первой стадии саркоидоза.*



Среди потенциальных факторов развития заболевания называют также многие факторы окружения человека (экология города, профессиональные факторы и др.), тогда как курение не приводит к учащению случаев развития саркоидоза.

Несмотря на описания семейных случаев саркоидоза, пока мало эмпирических доказательств того, что среди членов семьи больного саркоидозом риск заболеть выше, чем в популяции в целом. Однако вероятность развития саркоидоза и тяжесть его течения генетики связывают с такими генами, как гены гистосовместимости HLA, гены, ответственные за выработку ангиотензинпревращающего фермента, фактора некроза опухолей-альфа, гены рецепторов к витамину D и др.

**Таблица. Экстраторакальные проявления саркоидоза**

Орган, система	Характерные проявления
Лимфатическая система (20–45%)	Увеличение лимфатических узлов разной локализации, увеличение селезенки, редко в сочетании с анемией, лимфоцитопенией, тромбоцитопенией
Сердце (5–7%)	Гранулематозное поражение миокарда и проводящей системы. Разной степени блокады и нарушения ритма. Синдром

	внезапной смерти
Печень (50–80%)	До 80% поражений бессимптомны (гранулемы в биоптате). Изменения холестатические, воспалительно-некротические и сосудистые
Кожа (25–30%)	Узловатая эритема как доброкачественное проявление. "Ознобленная волчанка" (lupus pernio) – поражение лица при хронических прогрессирующих формах. Узловые и диффузно-инфильтративные поражения кожи.
Глаза (11–83%)	Острый передний увеит или хронический увеит. Угроза потери зрения. Нарушения проходимости слезных протоков
Нервная система (7–10%)	Изолированный паралич лицевого нерва (Белла) как доброкачественный вариант. Склонность к поражению основания мозга, вовлечение черепных нервов, поражения гипоталамуса и гипофиза. Объемные образования, периферическая нейропатия и нервно-мышечные расстройства
Опорно-двигательная система	Артралгии и артриты коленных суставов, лодыжек, локтей, запястий, (30–35%) мелких суставов рук и ног. Поражения суставов могут быть острыми и преходящими либо хроническими и постоянными. Деформации крайне редки. Хроническая миопатия возникает чаще у женщин и может быть единственным проявлением заболевания
Желудочно-кишечный тракт (0,5–1%)	Наиболее часто поражается желудок (гранулематозный гастрит, язва), редко – пищевод, аппендикс, прямая кишка и поджелудочная железа
Гематологическая патология (10–40%)	Анемия встречается у 4–20% больных саркоидозом. Гемолитическая анемия редка. Лейкопения отмечена у 40% больных, но она редко бывает тяжелой. При отсутствии спленомегалии лейкопения может отражать вовлечение

	<p>в процесс костного мозга, хотя основной причиной лейкопении считают перераспределение Т-клеток периферической крови в место поражения</p>
Околоушные железы (5–6%)	<p>Входит в синдром Хеерфордта (Heerfordt). Менее чем у 6% больных встречается односторонний или двусторонний паротит, проявляющийся опуханием и болезненностью желез. Примерно в 40% случаев паротит разрешается спонтанно</p>
Эндокринная система (до 10%)	<p>Гиперкальциемия возникает у 2–10% больных саркоидозом, гиперкальциурия встречается примерно в 3 раза чаще (следствие нарушения регуляции выработки 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> кальцитриола – активированными макрофагами и клетками гранулемы). Вследствие поражения гипофиза и гипоталамуса может развиваться несахарный диабет. Редко встречаются гипо- и гипертиреозидизм, гипотермия, угнетение функции коры надпочечников и вовлечение передней доли гипофиза</p>
Мочевыводящая система (20–30%)	<p>Нераспознанная постоянная гиперкальциемия и гиперкальциурия могут привести к нефрокальцинозу, камням в почках и почечной недостаточности. В редких случаях гранулематозный процесс развивается непосредственно в почках, интерстициальный нефрит</p>
Женская половая сфера (<1%)	<p>Саркоидоз молочной железы в виде одно- или двусторонних локальных образований, требующих биопсии. Поражения матки, дисменорея, метроррагии. Редко – поражения фаллопиевых труб</p>
Мужская половая сфера (<1%)	<p>Поражения семенника (1/3 случаев необоснованного удаления яичка). Гранулематозное поражение предстательной железы, придатка яичка,</p>

## Патогенез

Гранулематозное воспаление является вариантом хронического воспаления, при котором в воспалительном клеточном инфильтрате преобладают производные моноцитов крови: макрофаги, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, формирующие ограниченные компактные скопления. Частным случаем гранулематозного воспаления является эпителиоидно-клеточный гранулематоз, выделяют также варианты с диффузной инфильтрацией мононуклеарными фагоцитами и с макрофагальными гранулемами. Для развития гранулематоза необходима способность этиологического (повреждающего) агента вызывать в организме гиперчувствительность замедленного типа (А.А.Приймак и др., 1997). В основе патогенеза саркоидоза лежит накопление CD4+ Т-лимфоцитов вследствие иммунного ответа Th-1 типа. Саркоидоз не сопровождается полной анергией, так как при известных признаках периферической анергии имеет место высокий уровень иммунологической активности макрофагов и лимфоцитов в местах развития патологического процесса. По неизвестной пока причине активированные макрофаги лимфоциты скапливаются в том или ином органе и продуцируют повышенное количество интерлейкинов-1 (IL-1), IL-2, IL-12, фактора некроза опухолей (TNF-альфа). TNF-альфа считают ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулемы при саркоидозе. Кроме того, при саркоидозе доказана неконтролируемая выработка активированными альвеолярными макрофагами 1-альфа-гидроксилазы (в норме она вырабатывается в почках) с высокой аффинностью к 1,25-дигидроксикальциферолу, что приводит к эпизодам гиперкальциемии, которая может служить маркером активности процесса и иногда приводит к нефролитиазу. Опосредованную легочными альвеолярными макрофагами реакцию 1-альфа-гидроксилирования стимулирует гамма-интерферон и угнетают глюкокортикоиды. Развитие гранулематозной реакции связывают

также с нарушениями механизмов апоптоза (запрограммированной гибели клеток) иммунокомпетентных клеток.

В то же время избыток IL-10 считают фактором, приводящим к спонтанной ремиссии альвеолита при саркоидозе. Интересно, что у больных саркоидозом бактерицидная активность жидкости БАЛ выше, чем у здоровых за счет LL-37, лизоцима, альфа-дефензинов и антилейкопротеазы. Более того, антибактериальный пептид LL-37 локализовался в альвеолярных макрофагах, в клетках бронхиального эпителия, бронхиальных железах, что свидетельствует о его защитной роли в слизистой дыхательных путей.

### **Клиническая диагностика**

Клинически саркоидоз можно разделить на остroteкущий и хронический. Деление это весьма условно, поскольку остroteкущий саркоидоз сердца или ЦНС проявляется иначе, чем только внутригрудной саркоидоз, тем не менее оно применяется на практике. Для **острого и подострого саркоидоза** весьма характерен синдром Лефгрена – лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких, полиартралгия и узловатая эритема. Возможны и неполные варианты этого синдрома – только эритема с лимфаденопатией, лимфаденопатия с артралгиями и т.д. Такие пациенты бывают выявлены при обращении к врачу, они предъявляют много жалоб, однако это является хорошим прогностическим признаком течения саркоидоза, особенно, если в эту фазу не применять глюкокортикоиды. Изолированная бессимптомная лимфаденопатия средостения (рентгенологический тип I), возникшая у лиц до 40 лет, также в 90% случаев протекает благоприятно и дает спонтанную ремиссию.

**Синдром Хеерфордта–Валденстрема** диагностируют в случаях, когда у больного есть лихорадка, увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла), но он встречается относительно редко.

**Хронически текущий**, начинающийся незаметно, проявляющийся только нарастающей одышкой и слабостью процесс можно отнести к

прогностически неблагоприятному. Как правило, это рентгенологические типы II и III, т.е. имеются изменения паренхимы легких.

Одним из наиболее характерных симптомов саркоидоза любого типа течения является *усталость*. Больные нередко отмечают только повышенную утомляемость при отсутствии каких-либо патологических признаков при осмотре и физикальном обследовании. Голландские клиницисты выделяют 4 типа усталости при саркоидозе: утренняя усталость, когда пациент не может подняться с постели; интермиттирующая усталость в течение дня, вынуждающая пациента приучать себя к прерывистому темпу его активности в течение дня; вечерняя слабость, когда пациент просыпается утром с адекватной для жизни энергией, и чувствует себя "выжатым" уже к началу вечера; постсаркоидозный синдром хронической усталости, характеризующийся миалгией, чувством усталости, слабости и депрессией при отсутствии физикальной патологии. Синдром усталости при саркоидозе является одной из ведущих причин снижения качества жизни пациентов.

*Боль в грудной клетке* является частым и необъяснимым симптомом при саркоидозе. Она имеет различную локализацию, не связана с актом дыхания, иногда по ощущениям находится на грани между болью и дискомфортом. Между наличием боли и выраженностью лимфаденопатии корреляции не выявлено. Не было связи боли с наличием и локализацией плевральных изменений, так же как и с другими изменениями в грудной клетке, выявляемыми на РКТ.

При сборе **анамнеза** тщательно опрашивают в отношении ранее перенесенных артритов, "двусторонних прикорневых пневмоний", кожных проявлений и лимфаденопатии. Обязательно уточняют, не вызывали ли пациента на дообследование после прежних профилактических осмотров (флюорографии).

**Объективное физикальное обследование** при саркоидозе может быть достаточно информативным. При осмотре выявляют узловатую эритему (Erythema nodosum) — пурпурно-красные, плотные (индуративные) узлы,

которые чаще всего возникают на голенях (рис. 5). При пальпации они могут быть болезненными, а при угасании процесса на их месте длительное время сохраняется серо-фиолетовое изменение пигментации кожи. Тщательно осматривают суставы рук и ног, акцентируя внимание на мелких суставах. Воспалительные изменения суставов носят преходящий характер, деформация нетипична. Необходима пальпация всех групп периферических лимфатических узлов. Любой увеличенный узел может стать впоследствии объектом биопсии и избавит пациента от других более инвазивных процедур. Перкуссия и аускультация легких бывают информативны только на поздних и распространенных стадиях заболевания, когда выявляют ослабленное или жесткое дыхание, перкуторный коробочный звук над буллезно-измененными участками легких. Врачу следует тщательно оценить частоту и ритмичность пульса, поскольку саркоидоз сердца является одной из фатальных форм заболевания. Оценка размеров и консистенции печени и селезенки могут обнаружить гепато- и спленомегалию, которые могут иметь разную степень выраженности и достаточно динамичны во времени. Обследование почек может обнаруживать как признаки интерстициального нефрита, так и нефрокальциноза. Первичный осмотр обязательно требует полной характеристики неврологического статуса. Изолированный паралич лицевого нерва (паралич Белла) является хорошим прогностическим признаком.

### **Лучевая диагностика**

Саркоидоз по характеру диагностического поиска является “диагнозом исключения”, поскольку является не заразным и не злокачественным процессом. При первичной лучевой диагностике (профилактическое обследование) синдромы внутригрудной лимфаденопатии, инфильтрации, диссеминации, локальной тени или интерстициальных изменений требуют прежде всего исключения туберкулеза, опухолевого заболевания и неспецифического заболевания легких. Метод обычной рентгенотомографии при саркоидозе носит скрининговый характер, часто не позволяет получить истинной картины процесса без проведения серии продольных томограмм, что

необоснованно увеличивает лучевую нагрузку. Мы неоднократно встречались с гипердиагностикой внутригрудной лимфаденопатии при рентгенологическом исследовании. Обычная рентгеновская компьютерная томография дает мало дополнительной информации. В настоящее время основным методом лучевой диагностики диссеминированных процессов и внутригрудной лимфаденопатии является **рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (РКТ)**, которая позволяет выявить ряд характерных сканологических синдромов (рис. 6).

**Внутригрудная лимфаденопатия.** На рентгенограмме выявляют расширение тени средостения за счет увеличенных лимфатических узлов (чаще бронхопульмональных, чем медиастинальных). Изменения чаще всего симметричны, но может быть и явная ассиметрия. Лимфаденопатия может быть обратимой. Именно I тип саркоидоза дает до 90% спонтанных ремиссий. В то же время в узлах могут происходить необратимые изменения вплоть до очаговой кальцинации или кальцинации по типу скорлупы ореха.

**Симптом "матового стекла"** – различной степени снижение прозрачности легочной ткани, которое отражает процесс саркоидозного альвеолита, что было доказано многими исследованиями с проведением бронхоальвеолярного лаважа. Этот признак может быть единственным на ранних стадиях болезни либо сочетаться с лимфаденопатией.

**Симптом диссеминации.** Наиболее частым признаком саркоидоза II–III типа на РКТ являются мелкоочаговые тени. В легочной ткани выявляют множество рассеянных очаговых теней от милиарных до 0,7 см. Мелкие очаги, представляющие собой слияния эпителиоидных гранулем, коррелируют с перибронховаскулярными, перилобулярными и центрилобулярными изменениями в областях лимфатических сплетений. Чаще всего эти тени прилежат к костальной, междолевой или межсегментарной плевре и более тесно располагаются в аксиллярных зонах. При саркоидозе расположение очагов преимущественно "перилимфатическое", что характерно также для пневмокониоза и амилоидоза, но не для милиарного туберкулеза, при котором

расположение очагов носит случайный характер. Периферическое расположение очагов, большое количество утолщенных междольковых перегородок, заметное утолщение междольковых щелей также указывают на саркоидоз. Перибронхиальные изменения и мелкие диффузные очаги могут исчезать как вследствие лечения, так и спонтанно.

**Симптом локальной тени.** При пневмоническом рентгенологическом симптомокомплексе отмечены ложные "фокусы" — саркоидомы — скопления гранулем на ограниченном участке легкого в пределах субсегмента или сегмента в сочетании с инфильтративно-дистелектатическими уплотнениями. Локальные изменения при саркоидозе принято считать атипичными, в этих случаях саркоидоз распознают достаточно поздно.

**Фиброзные изменения** при остром и подостром течении саркоидоза могут быть минимальными и формируются постепенно. При позднем выявлении хронически текущего саркоидоза фиброз может оказаться первым рентгенологическим признаком. Длительно текущий саркоидоз может быть похожим на силикоз и туберкулез с конгломератными массами в задней верхушечной области. При формировании фиброза у больных саркоидозом характерно смещение центральных бронхов, образование сот преимущественно на периферии и диффузное расположение линейных теней в легких.

При проведении РКТ на вдохе и на выдохе достаточно часто у больных саркоидозом обнаруживают симптом "воздушной ловушки", который коррелирует с поражением мелких дыхательных путей. Воздушные ловушки находятся на уровне вторичных долек, имеют поддольковую, посегментарную и сегментарную локализацию. Доказано, что при саркоидозе информативность РКТ в выявлении эмфиземы составляет 77%.

**Буллезно-дистрофические изменения.** Инволюция диссеминированного процесса при саркоидозе сопровождается сетчато-тяжистой или петливой деформацией легочного рисунка, а также симптомами обструкции — краевой эмфиземой, буллами, участками гиповентиляции легочной ткани. Изменения могут быть как односторонними, так и двусторонними. Ателектазы, утолщение

плевры и буллы необратимы. Эти изменения прогрессируют при хроническом или рецидивирующем течении саркоидоза, нередко несмотря на лечение. В случае далеко зашедшего саркоидоза РКТ позволяет точно определить такие осложнения, как инфекционные изменения, бронхоэктазы, закупорку сосудов и образование мицетом.

При первичном обследовании больных саркоидозом и особенно при физикально выявляемых изменениях со стороны печени, почек и селезенки целесообразно проведение РКТ органов брюшной полости и почек. Это позволит верифицировать гепато- и спленомегалию, очаговые и интерстициальные изменения в почках и камни в мочевыводящих путях.

Среди других методов визуализации при саркоидозе (особенно при первичном обследовании или прогрессировании процесса) показано проведение ультразвукового обследования печени, почек, сердца, щитовидной железы и органов малого таза. При таком активном подходе значительно чаще, чем было принято считать ранее, выявляют экстраторакальные проявления саркоидоза.

Среди современных неинвазивных методов следует отметить ультразвуковую денситометрию пяточной кости, позволяющую объективизировать остеопороз, который может быть как осложнением саркоидоза, так и следствием проводимого лечения.

Магнито-резонансное (ЯМР) обследование информативно при саркоидозе центральной нервной системы, печени, сердца. Поражения многих органов при саркоидозе подтверждают при сканировании с галлием и технецием.

### **Функциональная диагностика**

Исследование функции внешнего дыхания (запись кривой поток-объем форсированного выдоха) при саркоидозе на ранних стадиях выявляет обструктивные нарушения на уровне дистальной части дыхательного дерева (снижение мгновенной объемной скорости на уровне 75% от начала форсированного выдоха – МОС75). Следует заметить, что эти изменения могут быть частично обратимы при применении ингаляционных бронхолитиков.

При прогрессировании процесса могут доминировать смешанные и рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Достоверный диагноз рестрикции обеспечивает проведение общей бодиплетизмографии тела, которая выявляет снижение общей емкости легких (ОЕЛ).

При саркоидозе, как и при других легочных диссеминациях, одним из важнейших критериев оценки тяжести заболевания, определения показаний и суждения об эффективности лечения является измерение диффузионной способности легких (DLco). На ранних стадиях саркоидоза DLco динамична, меняется как спонтанно, так и под влиянием разных видов лечения. Прогрессирующее со временем необратимое снижение DLco является плохим прогностическим признаком.

Обязательным компонентом первичного и ежегодного обследования больных саркоидозом является ЭКГ. В ряде стран в обязательный протокол первичного обследования входит мониторирование по Холтеру, поскольку именно тяжелые поражения сердца – аритмии и блокады – входят в перечень причин летальных исходов при саркоидозе.

### **Саркоидоз у детей**

В детском возрасте саркоидоз встречается редко, примерно 0,1–0,3 на 100 000 населения. Истинная распространенность не установлена. Различают 2 формы детского саркоидоза. У детей 5 лет и старше заболевание имеет проявления, сходные с саркоидозом взрослых. В более раннем возрасте чаще встречается триада – артрит, увеит и высыпания на коже без внутригрудного поражения. Течение саркоидоза у детей варьируемо – от спонтанных ремиссий до рецидивирующего и прогрессирующего. Мы наблюдали девочку с системным саркоидозом, верифицированным при биопсии кожи. Гормональная терапия позволила остановить прогрессирование поражения центральной нервной системы.

### **Саркоидоз и беременность**

При отсутствии поражения саркоидозом женской половой сферы, угрожающих жизни поражений других органов беременность женщинам, больным саркоидозом, не противопоказана. Саркоидоз не оказывает неблагоприятного влияния на беременность. Частота спонтанных аборт, невынашивания и врожденных аномалий плода у больных саркоидозом не отличается от таковых у женщин, не страдающих саркоидозом. Саркоидоз может давать обострение после родов, поэтому в течение 6 мес. после родоразрешения необходимо провести контрольное рентгенообследование.

### **Дифференциальная диагностика и критерии окончательного диагноза**

Саркоидоз часто имеет доброкачественный характер течения, что делает его "диагнозом исключения". При первичной внутригрудной локализации **прежде всего следует исключить туберкулез**, как инфекционное, эпидемиологически опасное заболевание. Это положение, а также выявление микобактерий в материалах, полученных от пациентов, и стали в России причинами наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях. В обязательный комплекс обследований входят рентгенограмма, общий клинический анализ крови (возможна лимфопения, а при остром течении – лейкоцитоз и ускоренная СОЭ), туберкулиновая внутрикожная проба Манту (при саркоидозе чаще пробы отрицательные), исследование мокроты (или индуцированной мокроты) на кислотоупорные микроорганизмы (не менее 3 раз). Проводится сопоставление лучевой и клинической картины. Выраженная лимфаденопатия и/или обширная легочная диссеминация при отсутствии симптомов интоксикации и других клинических проявлений свидетельствуют против туберкулеза. Отечественный фтизиатрический опыт ведения больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях показал, что противотуберкулезные препараты не влияют на течение саркоидоза. Такую (*ex juvantibus*) тактику нельзя рекомендовать для широкого применения. Врач должен прибегать к этому только если ставит клинический диагноз туберкулез. Кроме того, больные, проходящие

диагностику и лечение в противотуберкулезных диспансерах, получают с превентивной целью изониазид. В современных условиях трудно признать рациональным превентивное назначение одного препарата пациенту, находящемуся в контакте с больными активными формами туберкулеза, требующими стационарного лечения. Пребывание в противотуберкулезном стационаре больного саркоидозом не только создает для него угрозу инфицирования и заболевания (что было показано в ряде исследований), но и наносит ему психическую травму, достоверно снижает качество жизни. Особенно критично это для работников детских учреждений.

Вторым важнейшим этапом дифференциальной диагностики саркоидоза является **исключение заболеваний опухолевой природы**, к которым относят лимфомы (лимфогранулематоз, нодулярная лимфосаркома, неклассифицируемые лимфомы и др.), метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, а также диссеминации опухолевой природы – милиарный канцероматоз, бронхиолоальвеолярный рак, множественные метастазы в легкие и др. Мировой опыт клинической медицины накопил множество патогномоничных клинических, лучевых и инструментальных косвенных диагностических признаков для каждого из этих заболеваний. Однако в каждом случае описаны исключения, атипичные случаи, диагностические заблуждения. Все это привело к тому, что “золотым стандартом” дифференциальной диагностики саркоидоза стала его гистологическая верификация.

Материал может быть взят из различных органов – при биопсии периферических лимфатических узлов, кожи, селезенки, слюнных желез, печени и т.д. Чаще всего именно легкие, внутригрудные лимфатические узлы и плевра бывают объектами для взятия образца тканей. Материал получают при трансбронхиальной, видеоторакоскопической или открытой биопсии, во время медиастиноскопии, трансэзофагальной пункции, аспирационной биопсии тонкой иглой с цитологическим исследованием аспирата.

Характерным патологическим признаком саркоидоза является дискретная, компактная, неказеифицированная эпителиоидно-клеточная

гранулема. Она 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.

Среди инвазивных методов наиболее часто встречаются бронхоскопия и проведение трансбронхиальной биопсии. На наш взгляд, проведение этого исследования необходимо, но получить объективную информацию возможно только при наличии опытного специалиста. По данным разных исследователей, информативность трансбронхиального исследования варьирует от 30 до 70% в зависимости от квалификации специалиста и оснащенности кабинета. По степени инвазивности трансбронхиальная биопсия, проводимая под лучевым контролем, является оптимальным методом получения материала для гистологического подтверждения. Проведение одновременно и эндобронхиальной биопсии повышает информативность исследования.

В настоящее время оптимальной можно признать именно видеоторакоскопическую биопсию, информативность которой достигает до 100%, по данным как зарубежных, так и отечественных авторов. Совершенствование анестезиологического пособия с одноплеменной вентиляцией во время операции, современный инструментарий делают эту методику столь же доступной, что и трансбронхиальная, но с более высокой результативностью. О безопасности свидетельствует работа, в которой видеоторакоскопическая верификация саркоидоза была проведена 25-летней женщине на 28-й неделе беременности. Женщина родила здорового ребенка, и авторы полагают, что видеоторакоскопическую биопсию можно проводить беременным женщинами, если нет других противопоказаний (E.H. Cardonick и др., 2000). Тем не менее следует заметить, что видеоторакоскопическую биопсию должны проводить опытные торакальные хирурги, способные при необходимости перейти к другой операции.

Открытая биопсия является методом выбора, но в большинстве случаев должна уступить место трансторакальной видеоторакоскопической биопсии, как менее травматичному, но высокоинформативному методу.

В соответствии с Международным соглашением по саркоидозу (ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis, 1999) морфологический диагноз саркоидоза легких основан на трех главных признаках: присутствие хорошо сформированной гранулемы и ободка из лимфоцитов и фибробластов по наружному ее краю; перилимфатическое интерстициальное распределение гранулем (именно это делает трансbronхиальную биопсию чувствительным диагностическим методом) и исключение других причин образования гранулем.

Некоторые больные отказываются от биопсии, у других поражения легких слишком тяжелы для проведения манипуляций. Больным классическим синдромом Лефгрена (лихорадка, узловатая эритема, артаргия и двусторонняя лимфаденопатия корней легких) может не потребоваться проведение биопсии, если происходит быстрое спонтанное разрешение процесса. Взятие жидкости БАЛ и исследование субпопуляций лимфоцитов при значении отношения  $CD4+/CD8+ > 3,5$  позволяет диагностировать саркоидоз с вероятностью 94%, даже если трансторакальная биопсия была неинформативной. Увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сыворотки крови в 2 раза более нормы и выше также свидетельствует в пользу саркоидоза.

**Проба Квейма–Зильцбаха.** В 1941 г. норвежский дерматолог Ансгар Квейм обнаружил, что внутрикожное введение ткани лимфатического узла, пораженного саркоидозом, вызывает образование папулы у 12 из 13 больных саркоидозом. Луис Зильцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезенки, подтвердил его специфичность и организовал его проведение, как международное исследование. Тест был назван пробой Квейма–Зильцбаха (Kveim– Siltzbach). В настоящее время эта проба представляет собой внутрикожное введение пастеризованной суспензии селезенки, пораженной саркоидозом. В месте введения постепенно появляется папула, которая

достигает максимального размера (3–8 см) через 4–6 нед. Биопсия этой папулы в 70–90% случаев у больных саркоидозом позволяет обнаружить изменения, подобные саркоидозу. Развитие гранулем у больных саркоидозом (в отличие от здоровых) связано с различной последующей клеточной реакцией на чужеродный материал, а не с ранней неспецифической реакцией клеток в месте введения суспензии. Однако антиген Квейма недоступен для широкого применения, поскольку он отсутствует в виде стандартного промышленно выпускаемого диагностикума.

**Окончательный диагноз.** Клинический диагноз саркоидоза должен строиться на основании трех положений: наличия характерной бесказеозной эпителиоидно-клеточной гранулемы в пораженном органе, клинико-инструментальных признаках, свойственных саркоидозу, и исключения других состояний, вызывающих сходные симптомы и проявления. Гистологическая картина саркоидной гранулемы сама по себе может быть недостаточной для постановки клинического диагноза, поскольку гранулематозная саркоидная реакция описана в тканях, прилегающих к опухолям, а также при грибковых поражениях.

### **Лечение**

Вопрос о лечении саркоидоза на сегодня весьма не прост. Накопленный мировой опыт свидетельствует о том, что в 50–70% случаев вновь выявленный саркоидоз дает спонтанные ремиссии, что никакое известное сегодня лечение не меняет естественного течения заболевания. Еще более тревожны сообщения, свидетельствующие о том, что после курсов гормональной терапии снижается вероятность спонтанных ремиссий.

До назначения гормональной терапии, в период выжидательной тактики, могут быть назначены **антиоксиданты** – витамин Е и N-ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил).

**Пентоксифиллин.** Поскольку фактор некроза опухолей (TNF) играет значительную роль в образовании гранулем и прогрессировании саркоидоза, этот препарат следует рассматривать в качестве средства лечения активного

саркоидоза легких вместе с гормонами и самостоятельно. Дозировка – 25 мг/кг в день в течение 6 мес.

***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*** целесообразны при лечении острых артритов и миалгии во время синдрома Лефгрена, но не играют никакой роли при прогрессирующем легочном саркоидозе.

В соответствии с достигнутой в 1999 г. международной договоренностью показанием к началу лечения ***системными глюкокортикоидами*** являются клинически (нарастание симптомов), рентгенологически (увеличение теней) и функционально (снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких) доказанное прогрессирование гистологически верифицированного легочного саркоидоза, вовлечение сердца (нарушения ритма или проводимости), неврологические поражения (за исключением изолированного паралича лицевого нерва), поражение глаз, а также постоянная гиперкальциемия. По мнению большинства зарубежных исследователей, только 10–15% больных с вновь выявленным саркоидозом требуют немедленного медикаментозного лечения. У больных с такими проявлениями заболевания, как поражение кожи, передний увеит или кашель применяют кортикостероиды местного действия (кремы, капли, аэрозоли соответственно).

Для большинства больных с выявленными внутригрудными изменениями целесообразна выжидательная тактика с контролем на 3-м и 6-м месяцах (рентгенография, гемограмма, кальций крови и мочи).

Стандарты лечения больных саркоидозом пока не выработаны. Однако во многих странах накоплен большой практический опыт применения глюкокортикоидов, что позволяет сегодня разделить процесс лечения на следующие этапы:

- 1) начальная доза для контроля за воспалением. Обычно назначают 0,5–1,0 мг/кг, или же 20–40 мг в сут per os на 2–3 мес. Существует мнение, что для лучшего прогноза заболевания начальный курс лечения следует проводить невысокими дозами преднизолона – около 10 мг в сут;

2) снижение до поддерживающей дозы в 5–15 мг/сут, которая продолжает подавлять воспаление, но лишена многих токсических эффектов (еще 6–9 мес); больные должны получать лечение и большие сроки, если сохраняются гиперкальциемия и гиперкальцийурия, обезображивающие поражения кожи, имеются проявления саркоидоза глаз (применение системных и местных препаратов), саркоидоз сердца, нервной системы;

3) продолжение снижения дозы гормонов до принятия решения об их полной отмене, не исключена возможность перехода на ингаляционные стероиды;

4) отмена кортикостероидов;

5) наблюдение за возможным появлением рецидива без лечения;

6) лечение рецидивов. При рецидивах саркоидоза, которые особенно вероятны через 3–4 мес после отмены гормонов, некоторые эксперты рекомендуют применять пульс-терапию внутривенным введением метилпреднизолона по 3 г/сут в течение 3 дней острого рецидива.

При назначении системных стероидов следует помнить, что они обладают множеством побочных эффектов, к которым относят остеопороз (особенно у женщин в менопаузе), аваскулярный некроз, нервно-психические нарушения, развитие Кушингоида, увеличение массы тела, повышение восприимчивости к инфекциям, снижение толерантности к глюкозе, катаракту. Это служит весомой причиной для того, чтобы не спешить с применением гормонов при малосимптомном и бессимптомном течении.

***Ингаляционные стероиды*** назначают как препараты первой линии либо на этапе отхода от системных стероидов, либо пациентам с непереносимостью системных стероидов. Наибольшее число наблюдений относится к будесониду, который применяли 2 раза в сутки по 800 мкг и более. Более низкие дозы не всегда оказывали лечебное действие. Отмечена целесообразность последовательного и комбинированного применения системных и ингаляционных кортикостероидов при саркоидозе II стадии и выше (М.М. Илькович и др., 1996).

**Противомалярийные препараты** — 4-аминохинолоны хлорохин и гидроксихлорохин. При саркоидозе делагил назначают по 0,25 г 2–3 раза в день в течение 2–6 мес в качестве монотерапии и при снижении дозы кортикостероидов. Гидроксихлорохин применяли в дозе 200 мг через день в течение 9 мес. Его рекомендуют для лечения саркоидоза кожи и костей, а также при гиперкальциемии. Хлорохин и гидроксихлорохин обладают потенциальным побочным действием на сетчатку глаза, что ограничивает их применение, однако они не так опасны, если их суточная доза не превышает 250 мг. Более высокая дозировка требует наблюдения у офтальмолога. Известны аллергические реакции на эти препараты, они также противопоказаны при беременности.

**Метотрексат** — антагонист фолиевой кислоты с противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, цитотоксический агент, который достаточно широко используется при хроническом и рефрактерном к стероидам саркоидозе. Метотрексат назначают 1 раз в неделю внутрь или внутримышечно в дозе 7,5–20 мг в течение 1–6 мес и до 2 лет пациентам с недостаточным эффектом кортикостероидов или их непереносимостью.

В рефрактерных к гормональной терапии случаях назначают также азатиоприн, циклофосфамид, циклосерин А, хорамбуцил, колхицин, аллопуринол, изотретионин, талидомид. Нет однозначного мнения о необходимости назначения иммуномодуляторов.

**Лучевая терапия** показала себя эффективной в отдельных наблюдениях нейросаркоидоза.

**Разгрузочная диетотерапия** достаточно давно применяется в России при I и II рентгенологических стадиях саркоидоза легких. Отмечены ее иммунокорректирующее влияние, стимуляция коры надпочечников и антиоксидантный эффект. Возможно сочетание с гормональным лечением.

**Экстракорпоральные методы лечения.** Плазмаферез рекомендован больным с гормональной зависимостью, плохой переносимостью гормонов,

сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), при рецидивирующем течении. Проводят 2–5 процедур с интервалом в 5–8 дней. За сеанс удаляют от 110 до 1200 мл плазмы, в качестве замены вводят изотонический раствор хлористого натрия или реополиглюкин. При лечении больных саркоидозом используют лимфоцитаферез и экстракорпоральную модификацию 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 (В.В.Романов, 2001).

**Физиотерапевтические методы** достаточно широко применяют в отечественных фтизиатрических клиниках. Это КВЧ, фонофорез с гидрокортизоном на грудную клетку, ультразвук с гидрокортизоном на лопаточную область, индуктотермия, лазеротерапия, электрофорез алоэ с новокаином. Фонофорез применяли как в России, так и в США.

**Трансплантация легких.** В мире накоплен достаточно большой опыт пересадок. При терминальных стадиях саркоидоза имеются данные об успешной трансплантации легких, сердца и легких, печени и почек. Проводимая при этом иммуносупрессивная терапия одновременно является лечением саркоидоза.

Таким образом, саркоидоз сегодня является загадкой как в плане причины его возникновения, так и в вопросах радикального лечения. Тем не менее

нельзя не отметить значительные успехи в понимании его морфологии, патогенеза и клинических проявлений.

## **САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Саркоидоз – системное заболевание, характеризующееся развитием продуктивного воспаления с формированием эпителиоидно-клеточных гранул без некроза и исходом в рассасывание или фиброз.

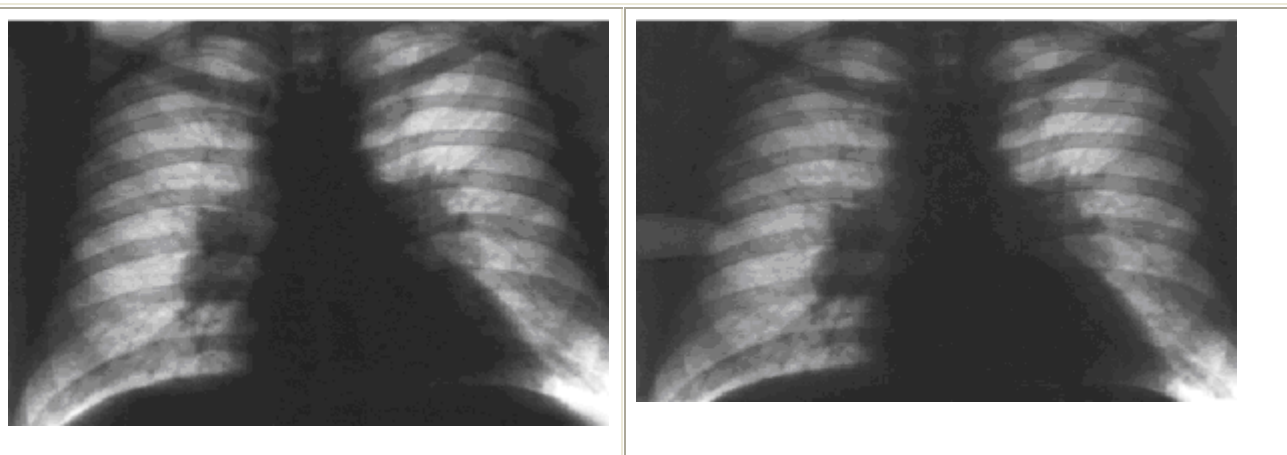
Впервые саркоидоз был описан как заболевание кожи (папиллярный псориаз) Гетчинсоном (J.Hutchinson) в 1869 г., затем Бенье (E.Besnier, 1889) и в 1899 г. Беком (С.Воеск), который на основании сходства гистологических изменений в коже с саркомой предложил термин "саркоид".

Системный характер заболевания был отмечен Бенье, описавшим случай одновременного поражения кожи, периферических лимфатических узлов и суставов кистей. Позднее Шауманн (J. Schaumann, 1917) установил характерное для саркоидоза поражение периферических и внутригрудных лимфатических узлов. В 1934 г. на международном съезде дерматологов в Страсбурге было предложено именовать заболевание болезнью Бенье – Бека – Шауманна, а с середины XX в. наиболее широко употребляется термин "саркоидоз".

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают рост заболеваемости и распространенности саркоидоза во всем мире. Приводятся данные о том, что число больных саркоидозом ежегодно увеличивается на 1,9%. В настоящее время средний показатель распространенности саркоидоза в мире составляет 20 на 100 000 населения (от 10 до 40 в разных странах). Заболеваемость саркоидозом варьирует от 1 – 2 до 17 на 100 000 человек. В России эти показатели составляют, по разным данным, соответственно 12 – 25 и 2 – 5 на 100 000 населения. Данные американских исследователей свидетельствуют о том, что у лиц черной расы саркоидоз встречается в 10 – 17 раз чаще, чем у белых. Крайне редки случаи среди индейцев, эскимосов, жителей Новой Зеландии. Саркоидоз встречается несколько чаще у женщин, чем у мужчин (в 53 – 66%, по разным данным). Возраст 80% больных

составляет 20 – 40 лет, хотя известно, что болезнь может развиваться в любом возрасте.

**Этиология** саркоидоза неизвестна. Гистологическое сходство саркоидной и туберкулезной гранулем, обнаружение у больных саркоидозом ультрамелких форм микобактерий дает основание предполагать, что саркоидоз вызывается измененными микобактериями. Обсуждается этиологическая роль различных бактерий, вирусов и грибов, а также неизвестного пока возбудителя. Наиболее распространена гипотеза о полиэтиологической природе заболевания. Возможно, продуктивное воспаление с гранулематозной реакцией при саркоидозе является защитным ответом **организма**, продолжающимся и после окончания воздействия этиологического фактора.

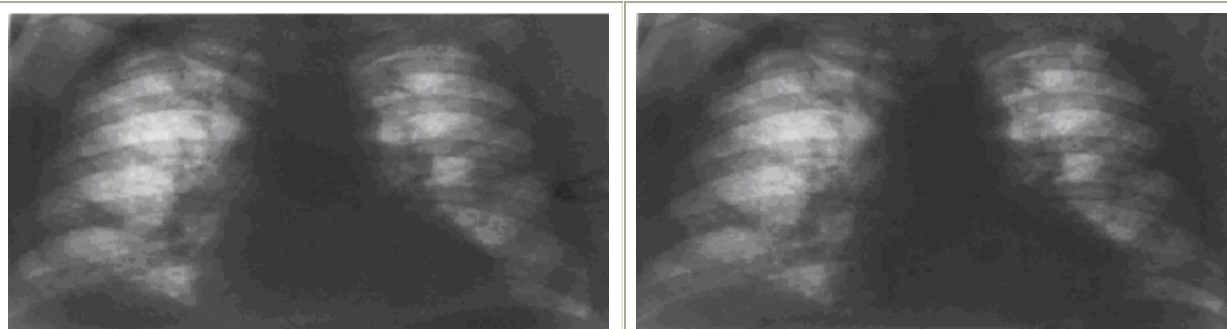


***Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов.***

Корни легких расширены, значительное двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов, преимущественно бронхопульмональных. Умеренно выраженное усиление легочного рисунка в прикорневых отделах.

Эпителиоидно-клеточные гранулемы могут формироваться в разных **органах**: лимфатических узлах, печени, селезенке, слюнных железах, глазах, сердце, коже, мышцах, костях, кишечнике, центральной и периферической нервной системе. Наиболее часто поражаются внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ) и легкие. Формированию гранулем предшествуют и в дальнейшем

сопутствуют васкулит и лимфоидно-макрофагальная инфильтрация пораженного **органа** (в легочной ткани – альвеолит). Гранулемы при саркоидозе имеют характерный "штампованный" вид, центральная часть их состоит из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса, по периферии располагаются лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и фибробласты. Гранулемы при саркоидозе имеют большое сходство с туберкулезными, а также гранулемами, наблюдаемыми при микозах и экзогенных аллергических альвеолитах. Для саркоидных гранул не характерен казеозный некроз, как при туберкулезе; в части гранул может формироваться фибриноидный некроз. Гранулемы могут рассасываться практически бесследно или фиброзироваться, приводя к развитию диффузного интерстициального пневмосклероза, вплоть до "сотового легкого", что наблюдается только в 5 – 10% случаев.



***Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких.***

Резко выраженное усиление и деформация легочного рисунка за счет диффузного уплотнения и инфильтрации интерстициальных структур, рассеянных мелких очаговоподобных теней, диффузной реакции плевры. Корни легких умеренно расширены за счет увеличения бронхопульмональных внутригрудных лимфоузлов.

Предложены разнообразные **классификации** саркоидоза. Наиболее широко используется классификация К. Wurm (1958), в которой выделяют 3 стадии болезни: 1 – изолированное поражение внутригрудных лимфатических

узлов, 2 – сочетанное поражение ВГЛУ и легких, 3 – сочетанное поражение ВГЛУ и легких с выраженными распространенными фиброзными изменениями.

В данной классификации жестко схематизировано течение заболевания и не нашли отражения возможности первичного развития саркоидоза ВГЛУ и легких, изолированного поражения легких, сочетание легочной и внелегочной локализации саркоидоза, воспалительная активность процесса. В классификации саркоидоза органов **дыхания**, предложенной А.Г.Хоменко и соавт. (1982), выделены 5 клинико-рентгенологических вариантов заболевания: саркоидоз ВГЛУ; саркоидоз ВГЛУ и легких; саркоидоз легких; саркоидоз органов **дыхания**, комбинированный с единичным внелегочным поражением; генерализованный саркоидоз (органов **дыхания** и множественным поражением других органов). Указаны также фазы развития заболевания (активная, регрессии, стабилизации), характер течения (спонтанная регрессия, благоприятное, рецидивирующее, прогрессирующее), осложнения (стеноз бронха, ателектаз, дыхательная и легочно-сердечная недостаточность) и остаточные изменения (пневмосклероз, эмфизема легких, адгезивный плеврит).

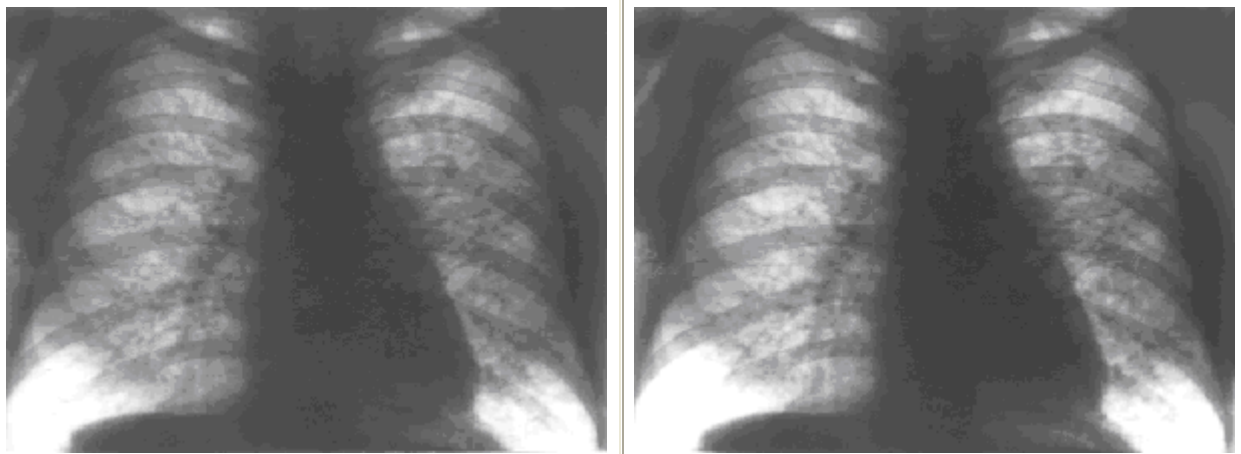
**Клинические проявления** саркоидоза и степень их выраженности весьма разнообразны. Для большинства случаев характерно несоответствие удовлетворительного общего состояния и обширности поражения легочной ткани и ВГЛУ. Начало заболевания может быть бессимптомным, постепенным или острым. При отсутствии клинических проявлений, что наблюдается у 10% больных, заболевание обычно выявляется при рентгенологическом обследовании грудной клетки. Наиболее часто (у 2/3 больных) имеет место постепенное начало заболевания со скудной клинической симптоматикой: болью в груди, между лопаток, сухим кашлем, одышкой при физическом напряжении, общим недомоганием. Аускультативные изменения в легких часто отсутствуют, иногда могут выслушиваться жесткое **дыхание** и сухие хрипы. Острое начало заболевания, наблюдаемое примерно у 1/4 больных, характеризуется лихорадкой, появлением узловатой эритемы, полиартрита.

Указанный симптомокомплекс при саркоидозе ВГЛУ характерен для синдрома Лефгрена (S. Lёfgren, 1961). Часто при саркоидозе поражаются слюнные железы, что проявляется их припухлостью, уплотнением, сухостью во рту. Сочетание саркоидоза ВГЛУ, слюнных желез, глаз (увеита, иридоциклита) и лицевого нерва носит название синдрома Хеерфордта (С. F. Heerfordt). Острое начало саркоидоза не является прогностически неблагоприятным признаком, для таких случаев характерно быстрое и полное рассасывание изменений в пораженных органах, а выраженная симптоматика позволяет своевременно установить диагноз и начать лечение.

Саркоидоз органов дыхания сочетается с экстрапульмональными поражениями почти у 20% больных. Наиболее частыми внелегочными локализациями процесса являются периферические лимфатические узлы (до 40%), кожа и подкожная клетчатка (около 20%), почки, печень, селезенка, сердце, нервная система. Реже поражаются щитовидная железа, глотка, кости, молочные железы. Интактными при саркоидозе остаются только надпочечники.

Внелегочные локализации саркоидоза обычно имеют множественный характер, и их наличие, как правило, предопределяет рецидивирующее течение заболевания.

Существует два основных пути выявления больных саркоидозом. На долю профилактических осмотров, в том числе флюорографии, приходится от 1/3 до 1/2 случаев преимущественно с бессимптомным или постепенным началом болезни. От 1/2 до 2/3 больных выявляют при обращении к врачам, причем как в связи с клиническими проявлениями саркоидоза, так и по поводу других заболеваний.



***Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки больного саркоидозом легких.***

Диффузное усиление и обогащение легочного рисунка за счет интерстициальной инфильтрации, рассеянные мелкие очаговоподобные тени.

Основными задачами диагностики саркоидоза являются выделение характерного клинико-рентгенологического симптомокомплекса, гистологическая верификация диагноза и определение активности процесса.

Важнейшая роль в выявлении и установлении предварительного диагноза принадлежит **рентгенографии**; томо- и зонографию легких через плоскость корней с поперечным размазыванием теней, компьютерную томографию используют как уточняющие методы. Основу рентгенологического симптомокомплекса при саркоидозе органов дыхания составляют внутригрудная аденопатия, диссеминация и интерстициальные изменения, обусловленные явлениями альвеолита и пневмосклероза. Для саркоидоза характерно двустороннее увеличение ВГЛУ преимущественно бронхопульмональных групп, хотя в 5 – 8% случаев наблюдают одностороннее поражение, что может вызывать диагностические трудности. Симптом внутригрудной аденопатии наблюдают изолированно при саркоидозе ВГЛУ (рис.1) или в сочетании с изменениями легочной ткани при саркоидозе ВГЛУ и легких (рис.2). Легочная диссеминация характеризуется рассеянными очаговоподобными тенями диаметром от 2 до 7 мм, тяготеющими к плевральным оболочкам и сосудам и более тесно располагающимися в аксилярных зонах. Интерстициальные изменения проявляются мелкосетчатой

деформацией легочного рисунка, обусловленной инфильтрацией внутридольковых интерстициальных структур. Часто наблюдают симптом "матового стекла" – диффузное снижение прозрачности легочной ткани – проявление альвеолита.

Реже встречаются изменения пневмонического типа, обусловленные инфильтрацией и гиповентиляцией участка легкого. Изолированные изменения в легких без аденопатии наблюдают примерно у 5% больных саркоидозом (рис.3). Достаточно редко при саркоидозе обнаруживают выпот в плевральных полостях, полостные образования в легких.

Сочетание клинических проявлений и характерного рентгенологического симптомокомплекса позволяет диагностировать саркоидоз органов дыхания в 30 – 40% случаев. Тем не менее отсутствие гистологического подтверждения часто является источником диагностических ошибок, которые имеют место у 40 – 50% больных.

Верификацию саркоидоза осуществляют на основании **гистологического исследования** биоптатов пораженных органов. Достаточно информативным методом (80%) является трансбронхиальная внутрилегочная биопсия, позволяющая получить для гистологического исследования фрагмент легочной ткани. Более информативны (до 95%), но и более травматичны медиастиноскопия и медиастиномия. Известен и другой специфический метод подтверждения диагноза саркоидоза – проба Квейма, предложенная в 1941г. Гомогенат ткани пораженного лимфоузла или селезенки больного саркоидозом (антиген Квейма) вводят обследуемому внутрикожно. В месте введения через месяц формируются саркоидные гранулемы, которые обнаруживают при гистологическом исследовании иссеченного участка кожи. Информативность метода составляет 60–70%. В настоящее время проба Квейма используется редко в связи со сложностью, длительностью и опасностью переноса инфекции.

Активность воспалительного процесса при саркоидозе может быть оценена на основании многих **лабораторных тестов**. В гемограмме могут

иметь место как лейкопения, так и умеренный лейкоцитоз, а также абсолютная лимфопения и моноцитоз. У 2/3 больных определяется умеренная диспротеинемия. Гиперкальциурия и гиперкальциемия наблюдается у 15 – 20% больных. Важнейшими признаками активности саркоидоза являются повышение содержания лимфоцитов (более 8%) в осадке бронхоальвеолярного смыва; накопление цитрата галлия-67 активированными макрофагальными элементами в пораженных органах, выявляемое при сканировании; и повышение в сыворотке крови уровня ангиотензинпревращающего фермента, продуцируемого эпителиоидными клетками саркоидных гранул. Лимфоцитоз в бронхоальвеолярном смыве характерен для активного саркоидоза как при наличии изменений в легких, так и при саркоидозе ВГЛУ без рентгенологически выявляемых изменений в легочной ткани, поэтому бронхоальвеолярный лаваж информативен при всех формах саркоидоза.

**Спирография и пневмотахография** позволяют выявить у части больных саркоидозом органов дыхания рестриктивные и обструктивные нарушения, выраженность которых, как правило, незначительна и не соответствует обширности поражения легких. Саркоидоз ВГЛУ чаще всего приходится дифференцировать с туберкулезом ВГЛУ, медиастинальной формой лимфогранулематоза и другими лимфомами, иерсиниозом, метастазами рака в лимфатические узлы средостения, инфекционным мононуклеозом, загридинным зобом, тератомой, бронхогенными кистами. Саркоидоз легких требует проведения дифференциальной диагностики с диссеминированным туберкулезом, карциноматозом, бронхиолоальвеолярным раком, пневмокониозами, токсоплазмозом, альвеолитами, лейомиматозом и целым рядом других заболеваний, для которых характерна легочная диссеминация.

### **Лечение**

Все методы лечения саркоидоза основаны на подавлении воспалительной реакции и предотвращении фиброзной трансформации гранул. На сегодня наиболее эффективным средством терапии саркоидоза являются кортикостероиды, которые оказывают мощное противовоспалительное

действие, подавляя выработку иммуноглобулинов, интерлейкинов и других медиаторов воспаления.

Вопрос о показаниях к началу кортикостероидной терапии не решен однозначно. В соответствии с одной крайней точкой зрения, наличие активного воспалительного процесса и возможности формирования необратимых фиброзных изменений в органах требуют начинать лечение сразу же после установления диагноза. С другой стороны, высокая вероятность спонтанной регрессии с полным рассасыванием воспалительных изменений и вероятность возникновения осложнений от лечения делают нецелесообразным раннее начало лечения во всех случаях. Причина затруднений в определении лечебной тактики заключается в том, что у большинства пациентов при выявлении заболевания нельзя достоверно прогнозировать его дальнейшее течение.

Абсолютными показаниями для немедленного начала лечения являются наличие поражения сердца и глаз в связи с риском развития опасных для жизни осложнений и потери зрения. Целесообразно также назначение кортикостероидов в случаях:

- острого начала саркоидоза с наличием высокой активности воспалительного процесса, проявляющегося полиартритом и узловатой эритемой;
- значительного, прогрессирующего поражения легочной ткани с выраженными нарушениями функции дыхания;
- сочетания саркоидоза органов дыхания с любыми внелегочными локализациями, когда высока вероятность прогрессирующего или рецидивирующего течения;
- рецидивов саркоидоза с выраженными клиническими проявлениями и функциональными нарушениями.

В остальных случаях, особенно при первичном выявлении саркоидоза, вопрос о необходимости лечения решается после 3 – 6 мес. наблюдения за больным.

Кортикостероидная терапия проводится обычно длительно: в течение 6 – 8 мес. Короткого (3-месячного) курса лечения недостаточно для достижения стойкой ремиссии, и вероятность рецидива существенно возрастает. Используемые при саркоидозе дозы кортикостероидов варьируют от 20 до 80 мг эквивалента преднизолона в сутки. Оптимальной с точки зрения соотношения эффективности и побочных действий лечения является начальная суточная доза 25 – 30 мг. После 40 – 60 дней ежедневного приема препаратов у 70 – 80% больных определяется отчетливая положительная динамика, выражающаяся в клиническом улучшении и уменьшении изменений в легких и ВГЛУ на рентгенограммах. Частота умеренно выраженных побочных проявлений кортикостероидной терапии обычно не превышает 15%. Интермиттирующий (через день) прием 25 – 30 мг кортикостероидов позволяет добиться улучшения несколько позже – через 2 – 3 мес, но частота и выраженность побочных действий лечения уменьшаются в 1,5 – 2 раза. После регистрации положительного эффекта от начатой кортикостероидной терапии возможен переход с ежедневного приема препарата на интермиттирующий, дозу постепенно уменьшают до полной отмены и продолжают наблюдение за пациентами (см.далее). Желательно использовать кортикостероидные препараты, обладающие лучшей переносимостью (метилпреднизолон, триамсинолон, бетаметазон). Кортикостероиды целесообразно сочетать с препаратами калия, при необходимости использовать известные средства для коррекции побочных проявлений лечения.

Другие методы лечения саркоидоза можно рассматривать как альтернативу или дополнение к базисной терапии системными кортикостероидами в случаях, когда имеются противопоказания или ограничения для ее применения.

Результаты использования при саркоидозе ингаляционных кортикостероидов (беклометазона дипропионата, флунизолида, флутиказона) оценивают неоднозначно. Несомненна целесообразность назначения препаратов местного действия в случаях поражения слизистой бронхов,

которые выявляется у 20% больных. В то же время отсутствие системного действия, позволяющее избежать многих осложнений, одновременно снижает терапевтический эффект топических стероидов.

Для лечения саркоидоза используют также нестероидные противовоспалительные средства (делагил, плаквенил), антиоксиданты (альфатокоферол, аскорутин, тиосульфат натрия). Эффективность такого лечения значительно скромнее результатов системной кортикостероидной терапии.

Профилактический курс противотуберкулезной терапии (обычно препаратами ГИНК) одновременно с кортикостероидами целесообразно назначать только больным саркоидозом, у которых имеются остаточные посттуберкулезные изменения.

В лечении больных саркоидозом с успехом используют ряд немедикаментозных методов. Разгрузочно-диетическая терапия обладает мощным иммуносупрессивным действием, а также стимулирует функцию надпочечников.

По данным М.М.Ильковича и соавт., положительный эффект после 2 нед. полного голодания и последующего недельного восстановительного периода отмечается у 30 – 80% больных в зависимости от стадии болезни.

Эффективным физиотерапевтическим методом при саркоидозе является КВЧ-терапия. Курс из 20 процедур воздействия длиной волны 5,6, 6,4 или 7,1 мм на область вилочковой железы позволяет добиться улучшения при активном впервые выявленном саркоидозе или рецидиве заболевания. Более эффективно сочетание КВЧ-терапии с редуцированными дозами (10 – 15 мг/сут) кортикостероидов.

Хорошие результаты лечения больных саркоидозом дает применение плазмафереза, действие которого основано на удалении с плазмой крови медиаторов воспаления, иммунных комплексов, улучшении микроциркуляции. Плазмаферез показан при недостаточном эффекте базисной кортикостероидной терапии или в случаях ограниченной возможности ее проведения (например, у

больных сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертонией, язвенной болезнью). Предложены различные режимы проведения плазмафереза. 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/сут) кортикостероидов.

Пребывание больных саркоидозом в стационаре ограничивается сроком их обследования для установления диагноза и оценки переносимости назначенного лечения (обычно от 1 до 1,5 мес). Курс разгрузочно-диетической терапии и инвазивные методы лечения также необходимо проводить в клинике. Лечение продолжают в амбулаторных условиях. При удовлетворительном самочувствии больных и хорошей переносимости лечения больным не противопоказана трудовая деятельность.

Течение саркоидоза в большинстве случаев благоприятное: у 20% пациентов происходит спонтанная регрессия, у половины после курса лечения не наблюдается рецидивов. Рецидивирующее течение отмечено у 25%, а прогрессирующее – только у 5% больных.

На протяжении многих лет обследование и наблюдение за больными саркоидозом в нашей стране проводили преимущественно на базе противотуберкулезных учреждений. В соответствии с активностью заболевания больных саркоидозом относят к одной из трех подгрупп VIII группы диспансерного учета противотуберкулезных диспансеров. Подгруппу VIII-А составляют больные с впервые выявленным активным саркоидозом. Их обследование, включающее врачебный осмотр, рентгенографию, клинический анализ крови и спирографию, повторяют каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в течение второго года наблюдения. В подгруппу VIII-Б включают больных с рецидивами и прогрессирующим течением саркоидоза.

Больных этой подгруппы, получающих кортикостероидную терапию, наблюдают ежеквартально. Больных VIII-В подгруппы (с неактивным

саркоидозом) наблюдают 1 раз в год. При отсутствии рецидивов на протяжении 2 лет они могут быть сняты с учета, однако возможность рецидивов саркоидоза после многолетней ремиссии делает целесообразным более длительное наблюдение больных в подгруппе VIII-B. Пациенты с внелегочными локализациями саркоидоза нуждаются также в наблюдении специалистов соответствующего профиля.

Таким образом несмотря на то, что этиология саркоидоза остается неустановленной, и многие нерешенные вопросы требуют дальнейшего изучения этого заболевания, диагностика и лечение саркоидоза разработаны достаточно хорошо, чтобы обеспечить больным удовлетворительный уровень качества жизни.

## **ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ**

Типичных для саркоидоза изменений гемограммы не существует.

Важным диагностическим методом является цитологическое исследование жидкости бронхиолоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Так при активном процессе типично значительное увеличение лимфоцитов (до 35-40%) в цитограмме ЖБАЛ, что указывает на наличие лимфоцитарного альвеолита. При регрессии процесса - уменьшается и процентное содержание лимфоцитов. Для альвеолярных макрофагов характерна противоположная динамика. Длительно сохраняющийся высокий лимфоцитоз и нарастающий нейтрофилез ЖБАЛ являются показателями неблагоприятного течения саркоидоза.

В тоже время, A.Venet и соавт. (1985) приводят данные, что лимфоцитоз в ЖБАЛ у 32% больных саркоидозом отсутствовал, в то время как лимфоцитоз, превышающий 15% клеточный состав наблюдался у 29% больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, 52% - диффузными болезнями соединительной ткани, у 10% - пневмокониозами, в 20% случаев рака легкого, в 43% - туберкулеза легких и 60% - СПИДа.

Наличие и степень выраженности нарушений функции внешнего дыхания у больных саркоидозом легких зависит от стадии заболевания. Анализ наблюдений, проводимых в отделении дифференциальной диагностики ГНЦ пульмонологии позволил установить, что у 90% больных саркоидозом легких I стадии при почти полном отсутствии рентгенологических изменений в легочной ткани возникают расстройства легочной вентиляции в верхних отделах легких и некоторое усиление вентиляционной функции в средних и нижних отделах. По мере прогрессирования патологического процесса - доминируют рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости и диффузионной способности легких. Нарушения бронхиальной проходимости на уровне периферических дыхательных путей определяются у 10-13% больных.

Одно из ведущих мест в диагностике саркоидоза легких принадлежит лучевым методам исследования органов грудной клетки. В настоящее время рентгенологическое исследование в распознавании саркоидоза легких складывается из двух этапов: выявление патологических изменений, подозрительных на саркоидоз и уточнение диагноза.

Современные методы лучевой диагностики саркоидоза органов дыхания включают в себя: стандартную и цифровую флюорографию или классическую и цифровую полипозиционную рентгенографию, компьютерную томографию.

Основным методом выявления больных саркоидозом легких является флюорография. По данным разных авторов удельный вес флюорографии среди других методов выявления саркоидоза колеблется от 11% до 80-84,6%. Изменения в органах грудной клетки в 13 случаях выявляются при бессимптомном течении заболевания и в 23 - при обращении к врачу по поводу других заболеваний. Однако флюорографическое исследование является только методом выявления подозрительных на саркоидоз изменений в легких и не может рассматриваться как метод уточненной диагностики.

Использование стандартной методики рентгенографии грудной клетки позволяет в 70% предположить диагноз, дать объективную информацию о

состоянии легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов, оценить динамику развития заболевания. Изменения на рентгенограммах имеются у 90 - 95% больных саркоидозом. Применение цифровой рентгенографии снижает лучевую нагрузку и увеличивает возможности классического рентгенологического исследования за счет широты динамического диапазона цифрового изображения.

Однако, при минимальной выраженности патологического процесса в легочной ткани ни флюорография, ни рентгенография не могут обеспечить достаточной информации.

Уточняющими методами диагностики являются томо- и зонография, позволяющие получить сведения о состоянии внутригрудных лимфатических узлов, бронхиального дерева, структур легочного фона. В настоящее время у больных, с выявленными изменениями в грудной клетке, при наличии возможности провести компьютерную томографию, методики томо- и зонографии теряют свою значимость.

Именно подробно изученные рентгенологические данные послужили основанием для разделения саркоидоза органов дыхания на стадии. В 1999 году Комитет Европейского респираторного общества и Всемирной организации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний предложил рентгенологическую классификацию саркоидоза, включающую 5 стадий:

Стадия 0. Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.

Стадия I. Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.

Стадия II. Лимфаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких.

Стадия III. Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии.

Стадия IV. Необратимый фиброз легких.

Большинство исследователей согласны с концепцией о стадийности развития саркоидоза от изолированного поражения внутригрудных лимфатических узлов до глубоких изменений в легких. Тогда как другие

авторы придерживаются иной точки зрения - что рентгенологические изменения отражают не последовательные стадии развития процесса, а различные и довольно стабильные формы заболевания.

На основании этого положения в зависимости от преобладающего характера рентгенологических изменений средостения и легочной паренхимы выделены основные четыре лучевых варианта саркоидоза органов дыхания: медиастинальный, диссеминированный, паренхиматозный и интерстициальный.

**Рентгенологическая картина медиастинального варианта саркоидоза** характеризуется, как правило, двусторонним симметричным расширением корней легких вследствие увеличения лимфатических узлов бронхопульмональных групп. Корни теряют структурность, наружные очертания их бугристые. Приблизительно в 5-8% случаев наблюдается одностороннее увеличение лимфатических узлов, что нередко ведет к диагностическим ошибкам. Отчасти этот факт объясняется тем, что левый корень частично прикрыт тенью сердца и поэтому незначительное увеличение лимфатических узлов этой локализации может остаться незамеченным.

При значительном увеличении лимфатических узлов на томограммах можно обнаружить сужение просветов крупных бронхов.

Изолированное поражение внутригрудных лимфатических узлов при саркоидозе чаще всего приходится дифференцировать с лимфопролиферативными заболеваниями, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. В тоже время Joseph P. Lynch, III, M.D. 2003 г. приводят данные, что наиболее частой причиной двусторонней лимфаденопатии, при отсутствии специфических симптомов, является саркоидоз - у 74 из 100 пациентов.

**Рентгенологический симптомокомплекс диссеминации при саркоидозе** характеризуется наличием в легочной ткани рассеянных множественных очагов, размером от 2 мм до 1 см, которые выявляются у 80% больных саркоидозом. Очаги занимают главным образом область средних и

верхних отделов легких. Сетчато-ячеистая и петлистая деформация легочного рисунка обусловлена инфильтрацией интерстициальных структур. Лимфатические узлы увеличены у 10-60% больных.

**Паренхиматозный рентгенологический вариант саркоидоза** обусловлен наличием участков инфильтрации и гиповентиляции легочной ткани. При этом на первый план выступает инфильтративный компонент, который определяется у 25-50% больных саркоидозом. Инфильтраты часто имеют двустороннюю симметричную локализацию, располагаются в центральных отделах верхних долей легких (задних и верхушечных сегментах), могут сливаться с областью корней легких и частично или полностью перекрывать легочный рисунок. Литературные данные о размерах лимфатических узлов при этом варианте неоднозначные: ряд авторов указывает на незначительное увеличение их размеров, в то время как другие отмечают стойкое значительное их увеличение.

**Преимущественно интерстициальный тип изменений при саркоидозе** характеризуется появлением наряду с мелкосетчатой деформацией легочного рисунка тяжистых теней перибронховаскулярных и септальных уплотнений. Развивается как диффузная фиброзная трансформация плевры, так и легочной ткани с уменьшением ее объема, появляются паренхиматозно-интерстициальные изменения дистрофического характера с образованием кист в субплевральных отделах и тракционных бронхоэктазов. Все это приводит к деформации и нарушению топографии корней легких.

По данным Соколиной И.А. 2005 - варианты лучевой картины имеют различное течение заболевания: медиастинальный вариант отличается благоприятным течением (в 86,7%), диссеминированный - относительно благоприятным волнообразным течением (регресс у 73,4% больных), паренхиматозный вариант - хроническим рецидивирующим течением с развитием паренхиматозно-интерстициального фиброза и эмфиземы у всех больных; при интерстициальном варианте - стабильностью, с постепенным нарастанием признаков «сотового легкого» и легочной гипертензии.

**Кроме того, описаны атипичные проявления саркоидоза,** которые чаще встречаются у пациентов старше 50 лет и не попадают в характеристику ни одного из перечисленных рентгенологических вариантов: 1) одностороннее поражение лимфатических узлов, легочной ткани, 2) плевральные изменения, которые встречаются у 1-4 % больных и проявляют себя спонтанным пневмотораксом, обызвествлениями плевры, 3) наличие жидкости в плевральных полостях у 1,1% больных вследствие вовлечения в процесс медиастинальных лимфатических узлов и лимфатического протока), 4) формирование в инфильтрате центральной полости деструкции вследствие асептического некроза (по данным Joseph P. Lynch, III, M.D. 2003 - у восьми из 1254 пациентов), 5) бронхостеноз, с преимущественным поражением средней доли правого легкого (вследствие его анатомических особенностей), который встречается от 2 до 26% больных саркоидозом, 6) развитие в полостях мицетом, осложняющих течение саркоидоза в 1-3% случаев, 7) наличие отдельных крупных очагов с четкими контурами, имеющих сходство с гематогенными метастазами.

Обзорная рентгенография остается наиболее распространенной, общедоступной и дешевой технологией в оценке состояния легочной ткани, однако, она имеет ряд недостатков: невысокую контрастную разрешающую способность, наличие суммационного эффекта.

Другим не менее важным способом в выявлении изменений при саркоидозе является эндоскопическое исследование - при котором у 20% больных на слизистой оболочке бронхов видны бугорковые высыпания, наличие эндобронхита у 36,6%. У 30% больных саркоидные бугорки могут вызывать обструкцию мелких бронхов, однако ателектаз вследствие бронхостеноза встречается редко. Возможно сужение просвета крупных бронхов за счет сдавления извне увеличенными лимфоузлами.

Наиболее информативным методом в диагностике саркоидоза остается его гистологическая верификация. В первую очередь материал для биопсии берут из мест наиболее доступных исследователю (пораженные участки кожи,

увеличенные периферические лимфатические узлы). С целью получения материала легочной ткани и лимфатических узлов проводят чрезбронхиальную биопсию, видеоторакоскопию и медиастиноскопию, открытую биопсию легкого.

Метод чрезбронхиальной биопсии легких считается одним из наиболее простых и сравнительно высокорезультативных (64-92%). К его недостаткам некоторые авторы относят малый объем биоптата и деформацию материала в процессе его получения. Также диагностические возможности данного метода зависят от опыта специалиста и качества используемой аппаратуры.

Торако- и медиастиноскопия показана в тех случаях, когда имеется увеличение внутригрудных лимфатических узлов, а бронхологические методы оказываются неинформативными. Результативность этого метода очень высока и по данным ряда авторов приближается к 100%.

Открытую биопсию легких больным саркоидозом в настоящее время проводят не часто, при наличии распространенных двусторонних очаговых изменений и отсутствии увеличенных бронхопульмональных лимфатических узлов. Она позволяет выбрать наиболее измененные участки легочной ткани и взять достаточный по объему материал для гистологического исследования. В тоже время, ряд авторов возражают против широкого использования этого метода и считают, что открытую биопсию легких следует проводить только после получения отрицательных результатов других методов гистологической верификации. Диагностическая информативность его составляет 60-80%.

В последние годы отчетливо обозначилась тенденция к объединению рентгенологических методов, методов эндоскопии и пункционной биопсии в единый диагностический комплекс. Рациональное комбинирование нескольких диагностических приемов позволяет получить обширную информацию, в 80% случаев подтвердить предполагаемый диагноз саркоидоза легких и сократить сроки обследования больных.

Методы сцинтиграфии легких с МАА Tc-99m и цитратом Ga-67 позволяют уточнить локализацию и распространенность воспалительных

изменений при саркоидозе, степень активности патологического процесса. В тоже время этот метод не обладает нозологической специфичностью, дает отрицательные результаты при ремиссии процесса и выраженном фиброзе легких.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с саркоидозом имеет схожие с РКТ диагностические возможности в выявлении внутригрудных лимфатических узлов, но не дает объективной оценки состояния легочной паренхимы и поэтому не имеет самостоятельного диагностического значения.

Из неинвазивных методик в настоящее время наиболее перспективна - рентгеновская компьютерная томография (РКТ). Внедрение в клиническую практику РКТ, благодаря ее высокой разрешающей способности существенно повысило возможности лучевой диагностики в распознавании изменений в органах грудной клетки при саркоидозе. Эта технология позволяет детально оценить локализацию и распространенность поражения легочной ткани на уровне вторичной легочной доли, разграничить зоны инфильтрации с множественными мелкоочаговыми поражениями, оценить состояние бронхиального дерева.

Несмотря на это J. Mana и соавторы (2001) и A. Wells (1998) на основании сравнительного анализа РКТ и рентгенографии у пациентов с типичными клинико-рентгенологическими формами саркоидоза пришли к выводу, что РКТ существенно не влияет на диагностику саркоидоза органов дыхания, а дает лишь незначительную дополнительную информацию, которая в свою очередь, не оказывает помощи при выборе тактики лечения. В тоже время ряд авторов сообщают, что РКТ обладает большими возможностями в выявлении увеличенных лимфатических узлов и в получении симптоматики, не определяемой при классическом рентгенологическом исследовании, такой как симптом «матового стекла», мелкоочаговые изменения и др. По данным Юдина А.Л. (1992) - сопоставление данных классической рентгенографии и компьютерной томографии позволяет сделать вывод о преимуществе последней

в определении функционального состояния легочной ткани. Так при небольшом сужении просвета бронха гиповентиляцию можно выявить посредством применения функциональной пробы: сканирования на вдохе и на выдохе (на одном уровне). Использование данного приема позволяет выявить ранние признаки гиповентиляции - симптом «воздушной ловушки», который встречается у 89%-95% больных саркоидозом.

РКТ позволяет выявить не только мелкоочаговую диссеминацию (диаметром очагов от 1 мм), величина которых является пределом разрешающей способности классического рентгенологического исследования, так и установить типичную для саркоидоза перибронхиальную и периваскулярную их локализацию.

Наряду с очаговыми изменениями только при РКТ может наблюдаться снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла». Этот симптом ряд авторов расценивает как альвеолит. В то же время Muller N.L. (1993) на основании исследования 25 больных саркоидозом, подвергшихся тонкоигольной биопсии объясняет и подтверждает этот симптом множественным скоплением гранулем, располагающихся в стенках альвеол и вокруг мелких сосудов. Однако, несмотря на высокую разрешающую способность, РКТ при первичном исследовании не дает четкой морфологической характеристики симптома «матового стекла», который может быть как проявлением диффузного фиброза, так и активной фазы процесса.

РКТ имеет большие возможности в выявлении увеличенных внутригрудных лимфатических узлов. Однако, по мнению некоторых авторов установить причину лимфаденопатии только по результатам РКТ невозможно. В то время как другие описывают специфическую локализацию и изменения в лимфатических узлах, характерные для саркоидоза.

Так Patil S.N., Levin D.L. (1999) свидетельствуют, что наряду с изменениями бронхопульмональных лимфатических узлов, как правило, наблюдается увеличение паратрахеальных и трахеобронхиальных узлов, но меньшей степени выраженности. Joseph P. Lynch, III, M.D. (2003) считает, что в

отличие от увеличения лимфатических узлов при злокачественных лимфомах лимфатические узлы при саркоидозе не имеют тенденцию к слиянию. Fraser R.G. (1999) с соавторами и Webb W. с соавторами (1996) приводят данные, что кальцинаты в лимфатических узлах встречаются в 5% случаев, чаще у лиц, получавших кортикостероидную терапию. Наличие кальциатов, как правило, обусловлено длительным хроническим течением болезни. Однако, кальцинаты при саркоидозе, в отличие от туберкулеза, как правило, никогда не прилежат к стенке бронха, не создают картину «тутовой ягоды».

Применение компьютерной томографии с использованием программы высокого разрешения (КТВР) позволяет разграничить фиброзные и очаговые изменения, выявить бронхо- и бронхиолоэктазы, небольшие перибронхиальные и плевральные утолщения, буллезно-дистрофические полостные изменения в легких. В тоже время КТВР является мало информативной у больных с рентгенологической картиной милиарной диссеминации, так как мельчайшие очаги в этом режиме нивелируются на фоне структур легочной ткани.

В настоящее время нет единого общепринятого протокола для КТВР легких при саркоидозе. Одни предлагают сначала выполнение обычной (последовательной или спиральной) РКТ грудной полости, которая затем дополняется необходимым количеством томограмм в условиях высокого разрешения. Преимущество этого подхода заключается в экономии времени и уменьшении лучевой нагрузки на пациента. В тоже время, при ограничении зоны исследования, возможен пропуск патологических изменений. Чтобы избежать этого, другие исследователи рекомендуют выполнять полноценную серию томограмм в условиях высокого разрешения в качестве первоочередного и единственного исследования. Однако, недостатком такого варианта является плохая визуализация внутригрудных лимфатических узлов, высокая лучевая нагрузка.

Несмотря на проводимые многочисленные исследования в настоящее время не существует однозначного мнения о возможностях РКТ в оценке активности саркоидоза. По мнению некоторых авторов признаками его могут

являться: гиперплазия ВГЛУ, очагово-интерстициальная диссеминация и участки инфильтрации в легочной ткани. Другие авторы считают наиболее значимыми: симптом «матового стекла», наличие очаговых и линейных уплотнений. Для адекватной оценки активности саркоидоза необходимо сопоставлять рентгенологические данные с клиникой течения болезни, исследованием вентиляционной способности легких.

Исключительно важное значение РКТ имеет для определения показаний и выбора метода морфологической верификации изменений в легочной ткани и в лимфатических узлах. Применение РКТ также помогает в выборе наиболее подходящих участков легкого для проведения биопсии, так как при саркоидозе в одном и том же легком могут присутствовать как значимые для биопсии - активные признаки проявления болезни, так и неинформативные - фиброзные изменения.

Таким образом, можно выделить два варианта рентгенологической картина саркоидоза: типичная, при которой с достаточно высокой точностью можно поставить диагноз и нетипичная, в лучшем случае предположительная. Так согласно проведенному анализу 98 больных, с гистологически подтвержденным саркоидозом - с первого раза правильный диагноз был поставлен в 70% на основании только классической рентгенографии и в 78% с использованием РКТ. Более высокой точности диагноза можно добиться в результате объединения данных клинического, рентгенологического и РКТ обследования в единый диагностический алгоритм. Так, по данным Grenier et al., из 121 пациента, страдающих саркоидозом точный диагноз только на основании клинических данных был поставлен у 34 (28%), с использованием дополнительно рентгенографии у 60 (50%) и у 85 (71%) с применением РКТ.

## **ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ СИНДРОМОМ ДВУСТОРОННЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ**

Учитывая многоликость рентгенологических проявлений саркоидоза, его дифференциальная диагностика представляет значительные трудности и является важной практической задачей современной медицины.

В настоящее время известно мало работ, посвященных проблеме углубленного анализа дифференциально-диагностических признаков саркоидоза легких со сходными с ним по клинико-рентгенологической картине заболеваниями (экзогенный аллергический альвеолит, идиопатический фиброзирующий альвеолит, диссеминированные формы туберкулеза легких, пневмокониозы, хронические воспалительные и метастатические процессы, бронхиолоальвеолярный рак и др.).

Имеются работы по лучевой диагностике саркоидоза с выборочным одним нозологическим вариантом, из них наиболее часто встречающиеся: туберкулез и идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Лишь в работе Bottaro L. с соавторами (2004) дифференциальная диагностика саркоидоза строится в зависимости от преобладающего характера рентгенологических изменений: обширные зоны инфильтрации дифференцируют с бронхиолоальвеолярным раком; небольшие инфильтраты в верхних долях - с силикозом; симптом «матового стекла» - с отеком легких, подострым экзогенно-аллергическим альвеолитом, интерстициальной пневмонией, поражением легких при лимфоме; сочетание инфильтратов с мелкоочаговыми изменениями - с бронхиолоальвеолярным раком, туберкулезом, гранулематозом Вегенера.

В последнее время появилось очень много публикаций, посвященных диффузным заболеваниям легких, в которых в дифференциально-диагностическом ряду коротко уделено внимание типичным проявлениям саркоидоза.

Наиболее важное значение в дифференциальной диагностике саркоидоза отводится мелкоочаговым изменениям: их размерам и локализации. В то время как более трудным в дифференциально-диагностическом плане крупным очагам и участкам альвеолярной инфильтрации придают меньшее значение.

Неоднозначно мнение по поводу фиброзных изменений в легочной ткани: так ряд авторов считает, что дифференцировать саркоидоз возможно только на более ранних этапах заболевания, так как при формировании картины «сотового легкого» рентгенологическая картина теряет свои патогномичные черты. Другие авторы полагают, что даже фиброзные изменения при этом заболевании могут иметь свои дифференциально-диагностические признаки.

Практически не освещены вопросы диагностики ранних признаков поражения легочной ткани при саркоидозе.

В литературе встречаются работы, посвященные дифференциальной диагностике отдельных составляющих рентгенологической картины саркоидоза, таких как увеличение лимфатических узлов [24, 115, 134, 164], изменений в легочной ткани, без комплексной оценки этих взаимосвязанных симптомов, как проявлений единого процесса.

Обобщающих работ, посвященных лучевой диагностике саркоидоза органов дыхания немного и они носят в основном описательный характер типичных вариантов заболевания. А в работах посвященных атипичным формам саркоидоза легких использован не весь арсенал современных методов лучевой диагностики.

К сожалению, большинство работ по дифференциальной диагностике саркоидоза посвящено либо исключительно классической рентгенологии, либо компьютерной томографии и особо актуальной в настоящее время КТВР. Также мало работ, позволяющих на основании сравнительного анализа возможностей рентгенографии, РКТ и КТВР найти оптимальное место каждой лучевой методики в отдельности и объединить полученные сведения в оптимальный диагностический комплекс.

Как видно из проведенного анализа литературы, дифференциальная диагностика саркоидоза органов дыхания остается актуальной проблемой современной пульмонологии и имеет ряд нерешенных и спорных вопросов, одним из которых является отсутствие к настоящему времени окончательно сложившегося дифференциально-диагностического алгоритма.

**Таким образом,** углубленное изучение совокупных данных классической рентгенографии, РКТ и КТВР в дифференциальной диагностике саркоидоза представляется целесообразным и актуальным в связи с ориентацией современной пульмонологии на выявление и своевременное лечение наиболее ранних проявлений этого заболевания.

### **АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ ЛЕГКИХ**

Редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением в альвеолах белково-липоидного вещества и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Болезнь впервые описана в 1958 г., встречается преимущественно в возрасте 30-35 лет, причем у мужчин — в 3-4 раза чаще. Описаны случаи заболевания у детей и пожилых людей.

*Этиология и патогенез* изучены недостаточно. Существует ряд гипотез, объясняющих причину возникновения болезни: предположение о роли вирусной инфекции, других микроорганизмов (*Pneumocistis carinii*, *Cryptococcus neoformans*), генетических факторов, профессиональных вредностей. Наиболее вероятными звеньями патогенеза могут быть следующие: гиперпродукция альвеолоцитами II типа сурфактанта, не обладающего поверхностно-активными свойствами; дефект альвеолярного клиренса; сочетание указанных выше двух факторов. В общем виде патогенез может быть представлен следующим образом: под влиянием определенных причин, в числе которых инфекции отводится важная роль, появление воспалительного экссудата в альвеолах ведет в обычных условиях к активации клиренса, который осуществляется альвеолярными макрофагами, лимфатической и мукоцилиарной системами. В течении этого процесса может наступить временная недостаточность клиренса, что ведет к накоплению в альвеолах избыточного количества сурфактанта. Последний, как известно, захватывается альвеолярными макрофагами, вызывая в них дегенеративные изменения и тем самым снижая их функциональную активность. Это ведет к еще более глубоким нарушениям мукоцилиарного клиренса. Развивающийся дистелектаз

(вследствие накопления в альвеолах белково-липоидного материала) вызывает компенсаторную гиперфункцию альвеолоцитов II типа и еще большую гиперпродукцию сурфактанта.

*Патологическая анатомия.* Макроскопически на поверхности легких определяются серовато-белые плотные бугорки в виде зерен. При микроскопическом исследовании в альвеолах и бронхиолах выявляется ШИК-положительное вещество. Определяются также двоякопреломляющие кристаллы холестерина. Отмеченные изменения выявляются преимущественно в субплевральных отделах легких. Поражение альвеол неравномерное. В некоторых случаях определяется воспалительный экссудат, содержащий фибрин. Альвеолярные макрофаги в пораженных альвеолах — редкая находка, что предположительно может быть связано как с ингибирующими свойствами белково-липоидного вещества, так и с иммунодепрессивным действием избыточного количества сурфактанта. Отмечаются гиперплазия и гипертрофия альвеолоцитов II типа.

*Клиника и течение.* В течение длительного времени болезнь может протекать бессимптомно и выявляться случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. Ведущим клиническим признаком является медленно прогрессирующая одышка, которая сопровождается кашлем со скудной мокротой, нередко субфебрильной температурой тела, болями в грудной клетке, потливостью, похуданием, быстрой утомляемостью. Может быть кровохарканье. Выраженность цианоза зависит от степени дыхательной недостаточности. Периоды обострения болезни, сопровождающиеся ухудшением общего самочувствия, лихорадкой, следует рассматривать, вероятно, как присоединение суперинфекции. Болезнь протекает, как правило, хронически, однако описаны и острые формы. По мере прогрессирования хронической формы усиливаются одышка, цианоз, формируются симптомы «часовых стекол» и «барабанных палочек». Из осложнений следует отметить возможность присоединения бактериальной или грибковой суперинфекции,

развитие легочной гипертензии и формирование в терминальной стадии легочного сердца.

Объективное исследование позволяет выявить укорочение перкуторного звука преимущественно над нижними легочными полями. При аускультации определяется ослабленное везикулярное дыхание, иногда — нежная крепитация.

*Диагностика* альвеолярного протеиноза трудна, вследствие чего срок между началом заболевания и установлением диагноза нередко составляет несколько лет. Изменения гемограммы, биохимических показателей крови неспецифичны. Показатели иммунологического статуса больного практически не изменяются. Рентгенологическое исследование выявляет мелкоочаговые (мелкоточечные) затенения, имеющие тенденцию к слиянию. Изменения, как правило, двусторонние; преимущественная локализация — средние и нижние легочные поля. Отсутствует корреляция между клиническими и рентгенологическими данными: выраженные рентгенологические изменения сопровождаются скудной клинической симптоматикой. В далеко зашедших случаях выявляются рентгенологические признаки распространенных фиброзных изменений.

Вентиляционная способность легких нарушается по рестриктивному типу, снижается диффузионная способность легких, усиливается гипоксемия. Бронхоскопия не выявляет каких-либо характерных для протеиноза признаков. В мокроте и бронхиальном смыве иногда может быть выявлено ШИК-положительное вещество. Верификации диагноза помогает исследование лаважной жидкости, в которой выявляется многократное увеличение содержания белка, а также исследование материалов биопсий (чрезбронхиальной, открытой) легочной ткани. Выявление в материале биопсии ШИК-положительного вещества подтверждает диагноз протеиноза.

Важное значение в диагностике имеет электронно-микроскопическое исследование материала биопсии легочной ткани. Патогномоничным считается выявление в альвеолах и в альвеолярных макрофагах сурфактанта в виде

пластинчатых телец. Для последних характерно наличие остроконечных отверстий — следов выделившихся во время обработки материала кристаллов холестерина.

*Дифференциальную диагностику* следует проводить в первую очередь с вторичным протеинозом. Чаще всего вторичный протеиноз встречается у больных лейкемией, лимфомой и другими гематологическими заболеваниями при наличии инфекции, вызванной *Pneumocystis carinii*, при длительном назначении химиотерапии. Патоморфологически первичный протеиноз отличается от вторичного равномерным окрашиванием содержащегося в альвеолах ШИК-положительного вещества, в то время как для вторичного протеиноза характерно гранулярное (очаговое) окрашивание. Однако более специфичной в настоящее время считается реакция с иммунопероксидазой, которая всегда положительна у больных с первичным протеинозом и отрицательна при вторичном протеинозе. Следует отметить, что указанная реакция оказывается положительной не только при исследовании биопсийного материала легочной паренхимы, но и лаважной жидкости. Дифференциальная диагностика должна проводиться также с некоторыми другими диссеминированными процессами в легких (диссеминированный туберкулез легких, саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит и др.).

*Лечение.* Больным протеинозом следует считать противопоказанным назначение антибактериальных препаратов (при отсутствии бактериальных осложнений), кортикостероидов и иммунодепрессантов. Эффективным методом лечения больных является лечебный бронхоальвеолярный лаваж, который применяется с 1964 г. Процедура проводится под общим обезболиванием. Одно легкое вентилируется чистым кислородом, а второе легкое (доля, сегмент) промывается изотоническим раствором, содержащим гепарин, ферменты (ацетилцистеин, стрептаза, стрептокиназа и др.). Общий объем жидкости зависит от величины промываемого участка и составляет от 1 до 10 л. В результате эффективно проведенного лечебного лаважа уменьшается

одышка, улучшаются показатели вентиляционной способности легких и газов крови, выявляется положительная рентгенологическая динамика.

Частота проведения лечебного бронхоальвеолярного лаважа зависит от скорости накопления в альвеолах белково-липоидного материала. У разных больных эта скорость различна. У некоторых больных отмечается стойкое улучшение после первой процедуры, что свидетельствует о восстановлении у них нормального мукоцилиарного клиренса. Некоторый положительный эффект отмечен также при многократных эндобронхиальных инстилляциях раствора гепарина. Других методов специфического лечения этой болезни нет.

*Диспансерное наблюдение* должно быть длительным с рентгенологическим и функциональным контролем каждые 8-10 мес. При необходимости проводится повторный лечебный бронхоальвеолярный лаваж.

*Прогноз*, как правило, благоприятный. Болезнь прогрессирует медленно. Значительно ухудшают прогноз ошибочная диагностика и назначение антибактериальных препаратов или кортикостероидов, иммуносупрессантов. Возможно спонтанное выздоровление. Присоединение бактериальной или грибковой суперинфекции (чему в немалой степени способствует неправильное лечение) также ухудшает прогноз.

*Профилактика* альвеолярного протеиноза не разработана. Вторичная профилактика заключается в исключении воздействия на организм больных ПЛА профессиональных и бытовых поллютантов, низких температур, резких перепадов температур. Курение противопоказано.

*Экспертиза трудоспособности.* Трудоспособность больных зависит от степени выраженности функциональных нарушений. Учитывая медленно прогрессирующее течение болезни, склонность к спонтанным ремиссиям (и даже выздоровлению), больные в течение многих лет способны выполнять свои профессиональные обязанности.

## **СИНДРОМ ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА**

Описан киевским врачом А.К.Зивертом (1902 г.) и швейцарским терапевтом М.Картагенером (1933 г.).

Представляет собой триаду главных признаков:

bronхоэктазы,

хронический синусит с назальным полипозом и ринореей

обратное расположение внутренних органов - *situs viscerum inversus* (последний признак может быть полным - все внутренние органы имеют обратное расположение, или неполным - только декстракардия).

Синдром - генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Большой интерес представляет патогенез развития бронхоэктазов при этой болезни. Предполагавшееся ранее недостаточность ингибиторов протеаз, в частности альфа 1-антитипсина, приводящая к разрушению опорных структур легких и бронхов, как основа развития болезни, не нашла подтверждения.

В последние десятилетия установлена роль мерцательного эпителия бронхов в развитии ряда патологических состояний органов дыхания. Ворсинчатый, или цилиарный, аппарат этого эпителия выполняет важную функцию самоочищения бронхов. Ритмичные колебания ворсинок перемещают бронхиальный секрет в проксимальном направлении, поддерживая тем самым дренажную функцию бронхов.

Нарушение этого механизма самоочищения бронхов создает условия для развития затяжной и хронической бронхолегочной инфекции, что, в конечном счете, приводит к развитию хронического бронхита и последующей эктазии бронхов.

Помимо этого, считается, что нормальная колебательная функция ворсинок ответственна за ротацию внутренних органов во внутриутробном периоде развития плода. Нарушение этой функции, возникающее во внутриутробном периоде, и является причиной обратного расположения внутренних органов.

Феномену нарушения нормальной подвижности ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей в последнее время придается столь большое значение в развитии бронхолегочной патологии, что в клиническую практику вошло представление о синдроме неподвижных ресничек - *immotili cilia syndrome*.

Дискинезия ресничек носит распространенный характер, поэтому и возникающий патологический процесс в бронхах также имеет распространенный, генерализованный характер.

Клинические признаки синдрома Зиверта-Картагенера начинают проявляться в детском возрасте рецидивирующими и хроническими бронхолегочными заболеваниями - бронхиты, затяжные пневмонии. Несмотря на диффузный характер процесса в бронхах, у детей чаще приходится видеть развитие затяжной, а затем хронической пневмонии локализованного характера. В наших наблюдениях наиболее часто поражалась средняя доля правого легкого.

Наиболее часто первым симптомом болезни был синусит (чаще гайморит) полипозного характера, отличающийся упорным, трудно поддающимся лечению течением.

Обратное расположение внутренних органов наиболее поздно выявляемый симптом. Недостаточно внимательное физикальное (пуркуссия, аускультация) обследование ребенка является наиболее частой причиной позднего выявления главного признака этого синдрома - *situs viscerum inversus*.

Помимо этих трех главных признаков синдрома могут наблюдаться и целый ряд других симптомов, свидетельствующих в пользу наследственного характера болезни: врожденные пороки сердца, легких, почек, агенезия лобных пазух, врожденная тугоухость и другие.

Диагностика синдрома складывается из выявления всех трех признаков триады Зиверта-Картагенера.

Несомненно решающим для диагноза является выявление обратного расположения органов. Сочетание хронической пневмонии с бронхоэктазами и хронической ЛОР-патологией, в частности синусита, нередкая клиническая ситуация, и она сама по себе не связана с обсуждаемым синдромом и не может служить достаточным основанием для его диагностики. Выявление же обратного расположения внутренних органов даже при рентгенологическом исследовании может быть сопряжено с ошибками. Мы наблюдали ребенка, у которого полное обратное расположение внутренних органов не было своевременно диагностировано только потому, что рентгентехник наклеивал этикетку на рентгенограмму грудной клетки не на ту сторону. Он поворачивал рентгенограмму с обратным расположением внутренних органов так, чтобы сердце было слева, а печень справа, хотя у больного эти органы были расположены в обратном порядке.

Дифференциальная диагностика синдрома не представляет больших трудностей. Возможна декстракардия без симптомов поражения бронхолегочной системы и ЛОР-органов. Соответственно возможно сочетанное поражение бронхов и ЛОР-органов без декстракардии. В таких случаях диагноз синдрома Зиверта -Картагенера неправомочен.

Лечение чаще всего представляет собой сочетание мероприятий консервативного характера и хирургических методов. Последние могут быть представлены либо трансплантацией комплекса легкие- сердце или только легких, либо удалением той части легкого, где есть сформировавшиеся бронхоэктазы. Вначале комплекс легкие -сердце брали только от лиц с обратным расположением внутренних органов. В последнее время возможна трансплантация и от тех, у кого органы расположены правильно. Однако опыт по трансплантации легких и сердца при этом синдроме пока невелик.

В детской практике предпочтение отдается консервативной терапии. Применяется комплекс мероприятий, как и при хронической пневмонии: антибиотикотерапия при обострении хронического воспаления, муко- и

секретолитические средства в сочетании с постуральным дренажем и вибрационным массажем грудной клетки.

Комплекс консервативных мероприятий может стать главным в тех случаях, когда хронический бронхоэктатический процесс носит распространенный, генерализованный характер. Эти случаи являются особенно тяжелыми в клиническом и прогностическом плане.

Прогноз, как правило, неблагоприятный, хотя описаны случаи, когда больные доживали до глубокой старости. При тяжелом течении болезни больные погибают в детском или юношеском возрасте от легочно-сердечной недостаточности.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Борисов С.Е. Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение). Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1995.
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания. Санкт-Петербург, 1996.
3. Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Зайцева И.П. и др. Пробл. туб. 1999; 1: 44–7.
4. Приймак А.А., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Туберкулез и экология. 1997; 3: 1–3.
5. Романов В.В. Пробл. туб. 2001; 3: 45–9.
6. Хоменко А.Г. Клин. мед. 1983; 12: 129–34.
7. Шилова М.В., Гавриленко В.С., Хрулева Т.С. Пробл. туб. 2001; 6: 6–11.
8. Шмелев Е.И. Русский мед. журн. 2001; 9 (21): 140. 919–22.
9. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Ардашникова С.Н., Барг В.А., Любченко Л.Н., Костюченко М.В. Диагностические критерии диффузного интерстициального фиброза лёгких у детей // Вопросы охраны материнства и детства. 1981; 5: 11–16.

10. Костюченко М.В. Современные методы рентгенодиагностики хронических неспецифических заболеваний лёгких у детей // Росс Вестник перинатологии и педиатрии. 2002; 2: 33–38.
11. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии // Consilium medicum. 2002; 4: 4.
12. Нестеренко В.Н. Клинические варианты экзогенного аллергического альвеолита у детей // Рос. Вест. Перинатологии и педиатр. 1995; 1: 29–34.
13. Богорад А.Е., Костюченко М.В., Сорокина Е.В., Шахназарова М.Д., Невструева В.В., Розина Н.Н., Каганов С.Ю. Острый гиперсенситивный пневмонит (аллергический альвеолит) у детей // Рос. Вест. Перинатологии и педиатр. 2002; 6: 27–33.
14. Хайннинкен Г.У., Ричерсон Г.В. Аллергический альвеолит. В кн. Внутренние болезни / Под ред. Т.Р. Харрисона (пер. с англ.). М.: Медицина. 1995; 45–48.
15. Богорад А.Е., Розина Н.Н., Сухоруков В.С., Ружицкая Е.А., Костюченко М.В., Соколова Л.В., Комарова О.Н., Успенская Е.В., Каганов С.Ю. Идиопатический гемосидероз лёгких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003; 4: 29–35.
16. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis // Am J Med Sci. 1999; 317: 67–74.
17. ACCESS Research Group: Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). J Clin Epidemiol 1999; 52 (12): 1173–86.
18. ATS/ERS/WASOG STATEMENT ON SARCOIDOSIS Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 1999; 16: 149–73.
19. Cardonick EH, Naktin J, Berghella V. J Reprod Med 2000; 45 (7): 585–7.
20. Mitchell DN. Ann N Y Acad Sci 1976; 278: 233–48.
21. Wurm K, Reindell H, Heilmeyer L. Der Lungenboek im Rontgenbild. Stuttgart: Georg Thieme, 1958.

22. Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932;ii:143-4.
23. Reed CE, Sosman AJ, Barbee RA. Pigeon breeders lung - a newly observed interstitial pulmonary disease. *JAMA* 1965;193:261-5.
24. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996;199(1):123-8.
25. Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation test. Their validity and recognition. *Thorax* 1980;35:145-7.
26. Corrin B. Pathology of interstitial lung disease. *Semin Resp Crit Care Med* 1994;15:61-76.
27. Selman MR, Chapela Raghu. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, diagnostic and therapeutic strategies. *Semin Respir Med* 1993;14:353-64.
28. Du Bois R.M., Kangesan I., Veeraraghavan S Genetics of pulmonary fibrosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24: 2: 205–212.
29. Bartato A., Panizzonlo C. Chronic interstitial lung disease in children // *Pediatr Resir. Rev.* 2000; Jun; 1: 2: 172–8.
30. Tung K.T., Wells A.U., Rubens M.B., Kirk J.M., du Bois R.M., Hansell D.M. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis // *Thorax.* 1993; 48: 334–8.
31. Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? // *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1995; 151: 909–914.
32. Travis W.D. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to pattens of lung injiry. *ARP atlases.* 2007; 1: 17–47.

33. Fan L.L., Kozinetz C.A., Wojtczak H.A. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease // *J Pediatr*. 1997; Oct; 131: 4: 565–9.
34. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 277–304.
35. Travis W.D., King T.E.Jr., Bateman E.D. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2002; 165: 277–304.
36. Schwarz M.I., Cherniack R.M., King J.R. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Murray&Nadel: *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 1733–1755.
37. Hilman B.C., Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children // *Pediatr Resir. Rev*. 2004; Jun; 5: 2: 101–7.