

Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва, Российская Федерация

Использование новых схем терапии больных с острым, подострым и хроническим вариантами экзогенного аллергического альвеолита

В целях повышения эффективности лечения больных с экзогенным аллергическим альвеолитом были выделены и подтверждены морфологически различные варианты течения заболевания: острый, подострый, хронический. Для каждого варианта предложены новые схемы терапии. В исследование вошли 74 больных, которые были разделены на 5 групп. Первой группе пациентов (с острым экзогенным аллергическим альвеолитом) назначали ингаляционные глюкокортикостероиды в высокой дозе в сочетании с плазмаферезом, 2-й — стандартную терапию системными глюкокортикостероидами, 3-ю и 4-ю группу составили больные с подострым вариантом болезни. В 3-й группе использовали длительные небулайзерные ингаляции амброксолом и редуцированную дозу системных глюкокортикостероидов, а в 4-й — стандартную дозу системных глюкокортикостероидов. В 5-ю группу вошли пациенты с хроническим течением экзогенного аллергического альвеолита, которые получали стандартную дозу глюкокортикостероидов и цитостатические препараты. Через 1 мес терапии было установлено, что использование высоких доз гормонов в сочетании с плазмаферезом у больных с острым вариантом экзогенного аллергического альвеолита приводит к значимым улучшениям клинической и КТ-картины, толерантности к физической нагрузке, равно как и применение системных глюкокортикостероидных препаратов. Использование ингаляций амброксола у больных с подострым вариантом заболевания результирует в значимом улучшении клинической симптоматики, функциональных параметров и КТ-картины, что позволяет снизить дозу применяемых гормонов и избежать возникновения нежелательных побочных эффектов.

Ключевые слова: экзогенный аллергический альвеолит, сурфактант, амброксол, глюкокортикостероиды, плазмаферез.

39

Введение

Впервые детальное описание экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) было дано J. Campbell в 1934 г. Он наблюдал его у фермеров, имевших контакт с заплесневелым сеном, в связи с чем заболевание получило название «легкое фермера». Длительное время ЭАА считался редкой патологией, но в результате усовершенствования диагностических технологий и эпидемиологических исследований оказалось, что ЭАА является одним

из наиболее частых интерстициальных легочных заболеваний [1].

В настоящее время под термином ЭАА понимают воспалительный процесс в легких, возникающий в результате развития сенсибилизации от неоднократной экспозиции органической пыли или низкомолекулярных агентов.

Перечень специфических агентов, способных вызвать заболевание, разнообразен. В настоящее время их подразделяют на 3 основные группы: микробы (бактерии, грибы

N.N. Makar'yants, E.I. Shmelev

Central TB Research Institute of RAMS, Russian Federation

New therapy schemes for acute, subacute and chronic variants of extrinsic allergic alveolitis

In order to improve treatment of patients with exogenous allergic alveolitis morphologically different variants of the disease, i.e. acute, subacute and chronic were identified and confirmed. For each variant of exogenous allergic alveolitis new therapy schemes were proposed. The study included 74 patients who were divided into 5 groups. In the first group with acute exogenous allergic alveolitis inhalation glucocorticosteroids in high doses in combination with plasmapheresis were prescribed, in the second group standard therapy with systemic glucocorticosteroids was prescribed. The third and the fourth group consisted of patients with subacute exogenous allergic alveolitis. The protracted ambroxol inhalation using nebulizers and the reduced dose of systemic glucocorticosteroids were used in the third group; and the standard dose of systemic glucocorticosteroids was used in the fourth. The fifth group consisted of patients with chronic exogenous allergic alveolitis, who received the standard dose of glucocorticosteroids and cytostatic drugs. After one month of therapy, it was ascertained that the use of high doses of inhalation glucocorticosteroids in combination with plasmapheresis in patients with acute exogenous allergic alveolitis led to significant improvements in clinical and CT presentation, physical activity tolerance, as well as the use of systemic glucocorticosteroids. The use of ambroxol inhalation in patients with subacute exogenous allergic alveolitis led to a significant improvement in clinical symptomatology, functional parameters and CT presentation, thus enabling to reduce the dose of glucocorticosteroids used and to avoid unwanted side effects.

Key words: exogenous allergic alveolitis, surfactant, ambroxol, glucocorticosteroids, plasmapheresis.

и их компоненты), белки животных, птиц, рыб и низкомолекулярные химические вещества. В связи с этим для диагностики ЭАА часто используют иммунологические тесты: наличие преципитирующих антител, повышение содержания I иммуноглобулинов (Ig) G, M, A. Однако эти тесты не всегда обладают достаточной чувствительностью, а их результаты могут быть неоднозначными.

Клинико-рентгенологическая картина и функциональные изменения при ЭАА чрезвычайно разнообразны и зависят от характера и длительности антигенного воздействия, реактивности организма, фазы и варианта течения заболевания [2]. Проявления ЭАА представлены широким спектром различных по тяжести изменений: от малосимптомных до жизнеугрожающих состояний. В анамнезе, как правило, нет четких указаний на манифестацию симптомов болезни в связи с конкретным внешним воздействием, или имеет место смешанная картина заболевания. Именно несвоевременная диагностика и неэффективное лечение ЭАА в повседневной практике нередко приводят к ранней инвалидизации больных. Наиболее частые ошибочные диагнозы при дебюте ЭАА — пневмония, острая респираторная вирусная болезнь, туберкулез. Рентгенологические методы исследования, включающие компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, несомненно играют важную роль в диагностике ЭАА, но не обладают достаточной специфичностью. Наиболее информативным методом диагностики является морфологическое исследование биоптата легочной ткани, которое позволяет верифицировать заболевание и определить вариант его течения [3, 4]. По клиническому течению и морфологической картине различают 3 варианта ЭАА: острый, подострый, хронический.

Лечение больных с ЭАА остается сложным вопросом для клинициста. С одной стороны, устранение влияния этиологического фактора и воздержание от назначения терапии может привести к излечению, с другой — имеется риск перехода в стадию фиброзирования. Применение системных глюкокортикоидов остается на сегодняшний день практически единственным методом лечения ЭАА вне зависимости от варианта течения заболевания. Однако выраженные побочные эффекты при длительном их использовании зачастую требуют отмены препарата. Наиболее распространенные побочные эффекты гормональной терапии: увеличение массы тела, задержка жидкости, депрессия, снижение толерантности к глюкозе, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, оппортунистические инфекции. Тяжелые сопутствующие заболевания (такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз и др.) у больных ЭАА также ограничивают возможности применения глюкокортикоидов, поэтому необходим поиск альтернативных методов терапии с учетом варианта течения заболевания.

Из муколитических средств, часто используемых при заболеваниях легких, сопровождающихся бронхообструкцией, особое место занимает амброксол, который не только усиливает секреторную функцию бокаловидных клеток бронхиального эпителия, но и альвеолоцитов II типа, т.е. является стимулятором выработки легочного сурфактанта при ингаляционном пути введения [5, 6]. Сурфактант, в свою очередь, служит природным активатором созревания и нормализации функциональной активности альвеолярных макрофагов — ключевых клеток в патогенезе ЭАА [7, 8].

В связи с этим было проведено сравнительное изучение различных режимов патогенетической терапии

разных вариантов течения ЭАА. При остром ЭАА для уменьшения степени выраженности нежелательных системных эффектов глюкокортикоидов были использованы высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов (флутиказона) в сочетании с плазмаферезом; при подостром варианте течения ЭАА — длительное ингаляционное применение амброксола с использованием низких доз преднизолона; при хроническом варианте — сочетанное применение глюкокортикоидных и цитостатических препаратов.

Цель исследования: повысить эффективность лечения ЭАА с учетом варианта течения заболевания.

Пациенты и методы

Участники исследования

В исследование вошли 74 больных ЭАА, госпитализированных в ЦНИИТ РАМН.

Критерии разделения больных на группы с различными вариантами течения экзогенного аллергического альвеолита

- Больные с острым вариантом ЭАА: длительность заболевания не более 1 мес. Клинические симптомы интоксикации, одышка. Интерстициальные инфильтраты или симптом «матового стекла» при КТ-исследовании. В морфологической картине доминирует воспаление легочного интерстиция, лимфоидно-эозинофильная инфильтрация межальвеолярных перегородок, признаки васкулита. Характер бронхоальвеолярного смыва — преимущественно лимфоцитарный с эозинофилами.
- Больные с подострым вариантом ЭАА: длительность заболевания от 1 мес до 1 года. В клинической картине над симптомами интоксикации преобладают респираторные жалобы (одышка, кашель). На КТ органов грудной клетки — двусторонние изменения, признаки диссеминации. При морфологическом исследовании материалов биопсии — усиление пролиферативных процессов, формирование гранулемоподобных образований, активация макрофагальных реакций. Характер бронхоальвеолярного смыва чаще лимфоцитарно-макрофагальный.
- Больные с хроническим вариантом течения ЭАА: длительность заболевания более 1 года, прогрессирующее течение заболевания с постоянными респираторными симптомами. Грубая фиброзная деформация легочной ткани, эмфизема. В морфологической картине — деструктивные изменения в межальвеолярных перегородках и бронхиолах, развитие интерстициального фиброза, увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов. Характер бронхоальвеолярного смыва — нейтрофильный или макрофагально-нейтрофильный.

У 35 больных был диагностирован и морфологически верифицирован ЭАА острого течения (из них 15 мужчин и 20 женщин), у 34 больных — ЭАА подострого течения (14 мужчин и 20 женщин) и у 5 больных — ЭАА хронического течения (3 женщины, 2 мужчин).

Методы исследования

Всем больным при поступлении в стационар наряду со сбором анамнеза и выяснением жалоб проводился осмотр, по которому оценивали кумулятивный индекс, являющийся интегральной цифровой индексацией выраженности клинических симптомов заболевания (кашель, одышка, наличие хрипов в легких). Также у всех

больных кроме исследований, входящих в обязательный диагностический минимум, установленный в ЦНИИТ РАМН, оценивали: тест 6-минутной ходьбы, жизненную емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, диффузионную способность легких, коэффициент диффузии. Всем была выполнена бронхоскопия со взятием бронхоальвеолярного смыва и чрезбронхиальная биопсия легких с последующим цитологическим и морфологическим исследованием полученных материалов, а также компьютерная томография органов грудной клетки, оцениваемая по шкале в модификации Kazegooni. Учитывался альвеолярный компонент, интенсивность которого выражалась по пятибалльной шкале в зависимости от степени выраженности симптома «матового стекла», и интерстициальный компонент, который оценивался по утолщению межлобулярных септ или симптому «сотового легкого» (также по пятибалльной шкале). Для расширенного морфологического исследования использовали материал диагностических торако-томий (12 человек).

Все вышеперечисленные виды обследования (кроме бронхологического) проводили до начала и спустя 1 мес от начала терапии.

Обследованные больные были разделены на 5 групп: 2 группы больных с острым вариантом течения ЭАА, 2 — пациенты с подострым вариантом течения ЭАА и 1 группа наблюдаемых с хроническим вариантом течения ЭАА.

- В 1-ю группу вошли 18 человек с острым ЭАА (9 мужчин и 9 женщин, средний возраст $45,8 \pm 8,4$ лет), в лечении которых использовали высокие дозы ингаляционного глюкокортикоида флутиказона по 2500 мкг в сут и курс плазмафереза. Процедуру плазмафереза проводили по общепринятой методике. У пациента осуществляли забор крови из вены в пластиковый контейнер с добавлением 5000 Ед гепарина и центрифугировали 12 мин при 1500 об/мин, после чего плазму удаляли, а кровь с форменными элементами реинфузировали больному, замещая удаленную плазму изотоническим раствором хлорида натрия. За одну процедуру удаляли 700–900 мл плазмы. Курс состоял из 3 процедур, которые повторяли через 7–10 дней.
 - 2-ю группу составили 17 человек с острым вариантом ЭАА (6 мужчин и 11 женщин, средний возраст $49,5 \pm 6,7$ лет), которые получали терапию преднизолоном *per os* по 20–25 мг в сут ($0,25$ мг/кг).
 - В 3-й группе наблюдали 21 человека (9 мужчин и 12 женщин, средний возраст $50,8 \pm 2,97$ лет). Они получали терапию преднизолоном в дозе 15 мг в сут и небулайзерную аэрозольную терапию водорастворимым раствором амброксола в дозе 2,0 мл (15 мг), который смешивали с 2,0 мл теплого физиологического раствора. Ингаляции проводили 2–3 раза в сут с продолжительностью от 5 до 10 мин в течение 1 мес.
 - В 4-ю группу вошли 13 человек с ЭАА подострого течения (5 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил $49,29 \pm 3,94$ лет). Им назначили стандартную дозу преднизолона *per os* (20–25 мг/сут в зависимости от массы тела).
 - В 5-ю группу включили 5 человек с хроническим вариантом течения ЭАА (3 женщины и 2 мужчин, средний возраст $58,9 \pm 2,5$ лет). Они принимали стандартную дозу преднизолона (20–25 мг/сут) и получали внутривенные инфузии циклофосфана по 0,2 г 3 раза в нед.
- Терапия во всех группах продолжалась в течение 1 мес.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа полученных результатов использовали программу Microsoft Excel с возможностями непараметрического анализа, критерий достоверности оценивали по Вилкоксоу. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При детальном анализе анамнестических данных установлено, что 5 больных с острым вариантом течения ЭАА находились в помещении с кондиционерами, длительное время не проходившими должного технического обслуживания. Это нашло свое подтверждение при исследовании бронхоальвеолярного содержимого на грибы методом полимеразной цепной реакции: у 2 из 5 пациентов обнаружили грибы рода *Candida*, а у 3 человек — *Aspergillus*. Большинство пациентов с этой формой заболевания (40,8%) самостоятельно проводили ремонт в квартире или на даче, где имели контакт со строительной пылью, другие (31,4%) впервые завели домашних животных (попугаев, кошек, кур). У нескольких пациентов возможный этиологический фактор установлен не был [9–11].

Из анамнеза больных с подострым вариантом течения болезни стало известно, что большинство из них (80%) имели домашних животных: собак, кошек, попугаев, хомяков (к примеру, один пациент занимался разведением редких пород кур и страусов). Другие работали швеями и имели постоянный длительный контакт с шерстяными тканями и мехом. Все больные с хроническим вариантом течения ЭАА ранее работали на вредном производстве (4 человека — в химической промышленности, 1 пациент занимался пайкой радиокомпонентов).

Основными жалобами больных ЭАА острого течения были сухой приступообразный кашель, одышка и симптомы интоксикации (слабость, потливость, повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр). Кашель отмечался у 80,6% обследуемых, одышка — лишь в 1/2 случаев (48,5%) и была не выше 2-й степени, в то время как у больных с подострым вариантом течения заболевания одышка была основной жалобой в 100% случаев. При оценке одышки у пациентов с подострым вариантом течения ЭАА по шкале MRC (Medical Research Council) установлено, что одышка 1-й степени наблюдалась в 32,1% случаев, 2-й степени — в 54,2%, у 1 больного зарегистрирована одышка 3-й степени. Аускультативно в большинстве случаев при обеих формах течения заболевания выслушивались только сухие хрипы (69,3 и 72,7%).

Иная клиническая картина имела место у больных с хроническим вариантом течения ЭАА. Эту группу лиц беспокоила только одышка (в 100% случаев): у 2 больных — 2-й степени и у 3 — 3-й степени; других жалоб они не предъявляли. При аускультации у всех пациентов определялась крепитация различной локализации. Кумулятивный индекс в этой группе был наиболее высоким и составил 3,2 балла.

На КТ органов грудной клетки у пациентов первых 4 групп, как правило, обнаруживали мелкоочаговые изменения, которые сливались в невыраженные зоны «матового стекла», преимущественно ограничиваясь от непораженных участков паренхимы. Изменения преобладали в центральных зонах (ядро доли, долей) средних и нижних легочных полей. Стенки терминальных бронхов чаще были представлены утолщением аксиллярного интер-

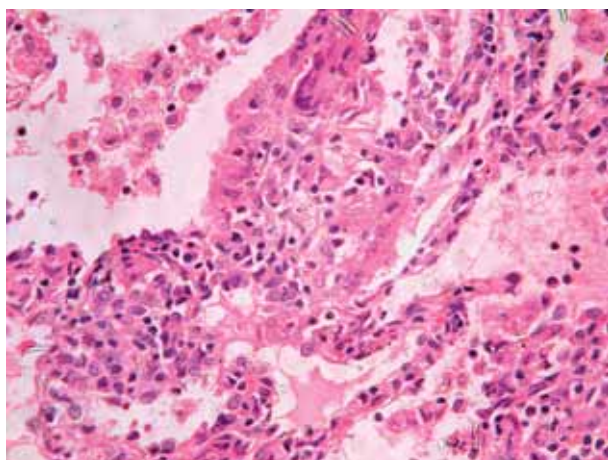


Рис. 1. Острое течение экзогенного аллергического альвеолита. Мононуклеарный альвеолит. Скопления эритрофагов и пенистых макрофагов в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×40.

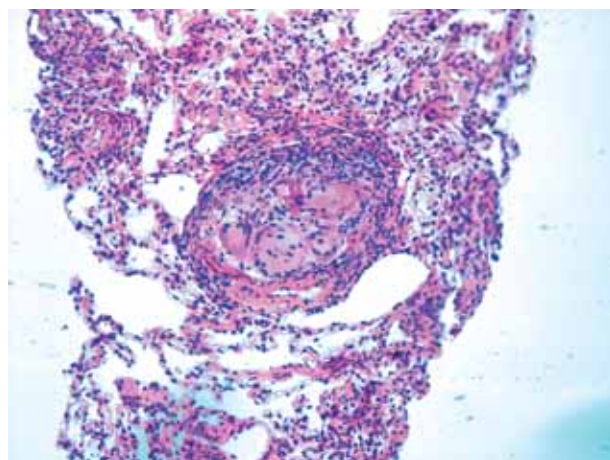


Рис. 2. Подострое течение экзогенного аллергического альвеолита. Гранулемоподобные скопления многоядерных макрофагов, лимфоцитов и гистиоцитов в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×10.

42

стиция. У больных с хроническим вариантом течения заболевания (5-я группа) диагностировали значительные распространенные утолщения межлобулярных септ, грубую деформацию легочного рисунка по типу «сотого легкого», занимающую 25–50% от всей доли.

При оценке КТ-картины органов грудной клетки по шкале в модификации Kazerooni наиболее выраженным был альвеолярный компонент, который выявлялся у всех пациентов как с острым, так и с подострым вариантом течения ЭАА и составил в среднем 3,2 балла у больных с подострым течением заболевания, 3,1 балла — при острой форме и 2,9 — при хронической.

Интерстициальный компонент был невыраженным у пациентов с острым вариантом течения ЭАА, у 37% больных с подострым вариантом течения проявлялся только в виде утолщения межлобулярных септ. При хроническом течении болезни, напротив, интерстициальный компонент зарегистрировали у всех 5 пациентов (100%; 2,5 балла).

Нарушение функции легких диагностировали у 78% больных подострым вариантом течения ЭАА. У 48,1% пациентов обнаружены нарушения вентилиционной функции легких, которые проявлялись в снижении жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду; у 74,1% наблюдаемых отмечалось снижение диффузионной способности легких; у 14,8% больных — коэффициента диффузии.

Значимого нарушения функции дыхания у больных с острым вариантом течения ЭАА зафиксировано не было. Данный факт можно объяснить ранней стадией процесса и небольшой его распространенностью, приводящей к ограничению функции. У больных с хроническим вариантом течения ЭАА нарушения со стороны функции легких были наиболее выраженными и отмечались в 100% случаев. Наибольшие изменения касались диффузионной способности легких (39,7 мМ/кПа в мин) и коэффициента диффузии (35,9 мМ в мин / кПа на 1 л).

По результатам гистологического исследования легочной ткани при остром развитии ЭАА межальвеолярные перегородки неравномерно утолщены за счет полнокровия капиллярной сети, интерстициального отека и обильной инфильтрации мононуклеарами (преимущественно лимфоцитами). По ходу терминальных воздухоносных путей и сопровождающих их артерий

располагаются лимфоидномacroфагальные скопления, которые при рентгенологическом исследовании дают картину усиления легочного рисунка ацинусов в сочетании с синдромом «матового стекла», обусловленного развитием альвеолита и интерстициального отека (рис. 1).

При подостром варианте ЭАА перибронхиальные изменения в легких выражены в меньшей степени, воспалительный процесс носит диффузный характер. Картина умеренно выраженного мононуклеарного альвеолита сопровождается фибриллогенезом и формированием в утолщенных участках интерстиция характерных рыхлых гранулемоподобных клеточных скоплений. Они состоят из 3–5 гигантских многоядерных макрофагов, окруженных многочисленными лимфоцитами. Гранулемы располагаются поодиночке, парами или сливаются между собой в конгломераты. Число лимфоидных элементов в составе заметно варьирует, может быть незначительным, тогда как содержание гистиоцитов, наоборот, возрастает. По периферии и в толще клеточных скоплений формируются тяжи фиброзной ткани (рис. 2).

При хроническом течении ЭАА клеточные реакции респираторного отдела выражены слабо, тогда как фиброзные изменения интерстиция преобладают и носят диффузный характер. В ряде случаев выявляют отдельные гигантские многоядерные макрофаги, их скопления, а также тельца Шауманна. Последние имеют слоистую структуру, варьируют по величине и обычно располагаются внеклеточно. Отмеченные изменения сопровождаются развитием обширных зон фиброателектаза, эмфиземы. В ряде случаев, чаще субплеврально, наблюдается расслоение и фрагментация эластических волокон, формирование кистозных полостей, которые рентгенологически определяются как «сотовое легкое» (рис. 3).

В результате комплексной терапии (ингаляционное введение глюкокортикоидов и плазмаферез) больных с острым вариантом течения ЭАА в 1-й группе было отмечено значимое улучшение клинической симптоматики, уменьшилась степень выраженности симптомов интоксикации (с $2,5 \pm 0,5$ до $1,2 \pm 0,4$ баллов), возросла толерантность к физической нагрузке, что выражалось в увеличении дистанции при прохождении теста 6-минутной ходьбы (с $445,0 \pm 28,0$ до $511,2 \pm 34,8$ м), повысились показатели функции дыхания. Зарегистрировано достоверное улучшение КТ-картины органов грудной клетки за счет

альвеолярного компонента (с $3,5 \pm 0,4$ до $2,0 \pm 0,5$ баллов). У больных 2-й группы также отмечалось улучшение идентичных показателей.

Данные динамической оценки клинических, рентгенологических и функциональных параметров больных с острым вариантом ЭАА представлены в табл. 1.

После терапии больных с подострым вариантом ЭАА в 3-й группе, в лечении которых использовали аэрозоль-терапию амброксомом, наряду с достоверным улучшением клинической картины заболевания и повышением толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6-минутной ходьбы) наблюдалась положительная динамика со стороны функции органов дыхания. Уменьшилась выраженность альвеолярного компонента по данным КТ (с $3,0 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,3$). В 4-й группе достоверно улучшилась клиническая симптоматика (с $2,5 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,2$ баллов), увеличилась дистанция при прохождении теста 6-минутной ходьбы (с $456,5 \pm 4,5$ до $504,3 \pm 19,1$ м). Отмечалось улучшение КТ-картины органов грудной клетки за счет альвеолярного компонента (с $3,2 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,4$ баллов). Интерстициальный компонент в обеих терапевтических группах не изменился.

Данные динамической оценки клинико-рентгенологических и функциональных показателей больных с подострым вариантом течения ЭАА представлены в табл. 2.

Обсуждение

При остром варианте течения ЭАА у некоторых больных воздержались от назначения системных глюкокортико-

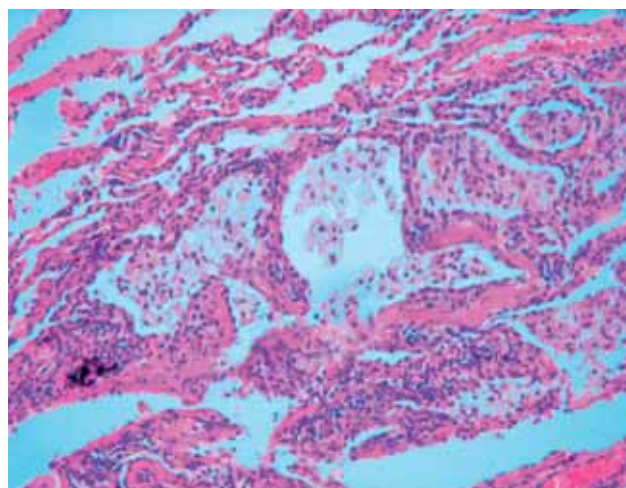


Рис. 3. Хроническое течение экзогенного аллергического альвеолита. Формирование кистозных полостей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×10.

идов. В качестве альтернативной терапии были использованы высокие дозы ингаляционного флутиказона в сочетании с плазмаферезами. Как видно из представленных результатов, данная схема лечения приводит к значимому улучшению КТ-картины за счет уменьшения степени выраженности альвеолярного компонента, нивелирования клинических симптомов заболевания. Отмечается положительная динамика показателей функции дыхания у этих больных. Сходные результаты лечения наблюдали

43

Таблица 1. Данные динамической оценки исследуемых показателей больных с острым вариантом экзогенного аллергического альвеолита

Показатель	1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 17)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кумулятивный индекс, баллы	$2,5 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,4^*$	$2,7 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,3^*$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$445,0 \pm 28,0$	$511,2 \pm 34,8^*$	$441,2 \pm 25,5$	$510,7 \pm 21,3^*$
ОФВ1, % д. вел	$107,5 \pm 18,1$	$116,7 \pm 13,5$	$100,5 \pm 15,5$	$110,6 \pm 15,9$
ЖЕЛ, % д. вел	$108,1 \pm 17,1$	$114,3 \pm 11,8$	$100,7 \pm 14,7$	$113,2 \pm 20,1$
DLCO, % д. вел	$80,9 \pm 7,1$	$84,2 \pm 6,7$	$74,9 \pm 8,9$	$75,2 \pm 8,1$
DLCO/VA, % д. вел	$86,0 \pm 8,2$	$89,4 \pm 9,4$	$86,6 \pm 10,8$	$83,2 \pm 19,0$
КТ-альвеолярный компонент, баллы	$3,5 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,5^*$	$3,1 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4^*$
КТ-интерстициальный компонент, баллы	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$. ОФВ — объем форсированного выдоха, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, DLCO — диффузионная способность легких, DLCO/VA — коэффициент диффузии, КТ — компьютерная томография. Данные представлены в виде $M \pm m$ (ошибка средней).

Таблица 2. Данные динамической оценки исследуемых показателей больных с подострым вариантом экзогенного аллергического альвеолита

Показатель	3-я группа (n = 21) (преднизолон + амброксол)		4-я группа (n = 13) (преднизолон)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кумулятивный индекс, баллы	$2,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1^*$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$470,0 \pm 13,5$	$525,0 \pm 15,8^*$	$456,5 \pm 4,5$	$504,3 \pm 19,1^*$
ОФВ1, % д. вел	$84,1 \pm 3,5$	$90,0 \pm 3,9^*$	$87,2 \pm 5,5$	$89,5 \pm 4,3^*$
ЖЕЛ, % д. вел	$91,4 \pm 2,9$	$98,7 \pm 3,0^*$	$84,2 \pm 6,0$	$92,0 \pm 4,4^*$
DLCO, % д. вел	$63,9 \pm 3,4$	$68,7 \pm 3,2^*$	$65,8 \pm 5,0$	$65,8 \pm 5,4$
DLCO/VA, % д. вел	$80,5 \pm 2,4$	$82,6 \pm 2,4^*$	$85,9 \pm 5,4$	$86,9 \pm 3,3$
КТ-альвеолярный компонент, баллы	$3,0 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3^*$	$3,2 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,4^*$
КТ-интерстициальный компонент, баллы	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$. ОФВ — объем форсированного выдоха, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, DLCO — диффузионная способность легких, DLCO/VA — коэффициент диффузии, КТ — компьютерная томография. Данные представлены в виде $M \pm m$ (ошибка средней).

в группе со стандартным лечением системными глюкокортикоидами, однако они сопровождались развитием нежелательных побочных эффектов, таких как увеличение массы тела, возникновение диспептических явлений, повышение артериального давления.

У больных с подострым вариантом течения ЭАА, где макрофагальная реакция нарастает, в качестве фармакологического активатора выработки сурфактанта были применены небулайзерные ингаляции амброксолом. Дисперсность аэрозолей, продуцируемых небулайзером, колеблется от 0,5 до 10 мкм, что позволяет лекарственным частицам проникать в нижние отделы легких. Этот препарат хорошо известен как эффективный муколитик и мукорегулятор, который улучшает химический состав бронхоальвеолярного секрета, разжижает мокроту и способствует ее отхождению, нормализует деятельность реснитчатого эпителия, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие. Однако при длительном ингаляционном пути введения амброксол стимулирует выработку легочного сурфактанта за счет усиления его синтеза в альвеооцитах II типа. Кроме того, препарат увеличивает мукоцилиарный клиренс и усиливает местный иммунитет за счет увеличения макрофагальной активности [12–14].

Длительное применение циклически повторяющихся ингаляций амброксола в комплексной терапии больных подострым ЭАА приводит к значимым улучшениям клинической симптоматики, функциональных параметров и КТ-картины очагов грудной клетки. Это

дает возможность снизить дозу системных глюкокортикоидов, обычно применяемую для лечения больных ЭАА, и тем самым избежать возникновения нежелательных побочных эффектов терапии.

Больным с хроническим вариантом течения ЭАА (5-я группа) со значительными нарушениями функции легких при максимально выраженных фиброзных изменениях вплоть до развития «сотового легкого» назначали стандартные дозы глюкокортикоидов и циклофосфана. Однако значимого улучшения в клинической и рентгенологической картине заболевания не отмечалось. Улучшения не было зарегистрировано также ни по одному исследуемому параметру функции внешнего дыхания, что свидетельствует о необратимости фиброзно-дегенеративных процессов в структуре легочной ткани. Этот факт указывает на необходимость ранней диагностики заболевания и своевременного назначения комплексной патогенетической терапии.

Заключение

Таким образом, при лечении больных с доказанным острым вариантом течения ЭАА можно использовать высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов в сочетании с плазмаферезом, а амброксол может быть включен в схему комплексной патогенетической терапии больных с подострым вариантом течения ЭАА, что позволит повысить эффективность лечения данных групп пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диссеминированные процессы в легких. Под ред. Н.В. Путова. М.: Медицина. 1984. 221 с.
2. Васильева О.С., Величковский Б.Т., Спирин В.Ф. Заболевания органов дыхания от органической пыли в сельскохозяйственном производстве. *Пульмонология*. 1996; 4: 5–9.
3. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и экзогенных аллергических альвеолитов различной природы (по данным морфологического исследования). Очередной 9-й съезд фтизиатров России. М. 2011.
4. Антипова А.В. Диагностика экзогенных альвеолитов различной природы (клинико-инструментальное исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2010.
5. Карпина Н.Л. и др. Влияние активаторов сурфактантной системы легких на течение послеоперационного периода у больных деструктивным туберкулезом легких. Мат-лы научн. сессии ЦНИИТ РАМН «Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких». М. 2006. С. 91–92.
6. Ловачева О.В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. *Пробл. туберкулеза и бол. легких*. 2006; 10: 12–17.
7. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Сурфактант и инфекция. М.: ЦНИИТ РАМН, 2004. С. 80–86.
8. Прокоп М., Прокоп Ш., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. М. МЕДпресс-информ. 2009. С. 144–145.
9. Путов Н.В., Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит. Фиброзирующие альвеолиты. Л. 1986. С. 100–134.
10. Эглите М.Э. Аллергические заболевания у птиц. *Рига: Зинатне*. 1990. С. 86–108.
11. Васильева О.С. Экзогенный аллергический альвеолит в сельском хозяйстве. Тез. доклада 5-го Нац. конгр. по бол. Орг. дых. *Пульмонология*. 1995; 1: 719.
12. Лепеха Л.Н. Система сурфактанта в норме и при патологии органов дыхания. Респираторная медицина. Рук-во под ред. А.Г. Чучалина. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2007. С. 156–165.
13. Van Iwaarden J.F., Classen E., Jeurissen S.H. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Moll. Biol*. 2001; 24 (4): 452–458.
14. Wright J.R. Immunomodulatory function of surfactant. *Physiol. Rev*. 1997; 77: 931–942.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макарьянц Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела гранулематозных болезней легких ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-91-56

E-mail: roman4000@yandex.ru

Шмелев Евгений Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-90-08

E-mail: eishmelev@mail.ru