

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

На правах рукописи

УДК 616.24 – 002.17

СУЛТАНОВ АКБАРХОН ИСМОИЛОВИЧ

**ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АЛЬВЕОЛИТ В РЕСПУБЛИКЕ
ТАДЖИКИСТАН (РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ)**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.04 – по специальности внутренние болезни

Научный руководитель
доктор медицинских наук, доцент
Мустафакулова Н.И.

Душанбе 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	6
Глава 1. Общая характеристика работы (Обзор литературы).....	13
1.1. Этиопатогенетические и региональные особенности экзогенного аллергического альвеолита.....	13
1.2. Особенности клинического течения экзогенного аллергического альвеолита.....	17
1.3. Основные диагностические критерии экзогенного аллергического альвеолита.....	19
1.3.1. Аллерго-иммунологические методы исследования.....	19
1.3.2. Рентгенодиагностика экзогенного аллергического альвеолита....	20
1.3.3. Исследование бронхоальвеолярного лаважа.....	22
1.3.4. Морфологическая характеристика различных вариантов течения ЭАА.....	23
1.3.5. Состояние вентиляционной функции лёгких и периферической крови при экзогенном аллергическом альвеолите.....	24
1.4. Дифференциальная диагностика экзогенного аллергического альвеолита.....	26
1.5. Современная терапия экзогенного аллергического альвеолита.....	31
Глава 2. Материал и методы исследования.....	34
2.1. Клиническая характеристика больных.....	34
2.2. Методы исследования.....	37
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	42
3.1. Факторы риска развития экзогенного аллергического альвеолита в зависимости от региональных особенностей Республики Таджикистан.....	42
3.2. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита в зависимости от клинических проявлений.....	55

3.3. Особенности иммунологического статуса у больных с экзогенным аллергическим альвеолитом.....	57
3.4. Результаты компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у больных с экзогенным аллергическим альвеолитом.....	63
3.5. Характер и микробиологическая структура мокроты у пациентов в зависимости от клинических проявлений экзогенного аллергического альвеолита.....	67
3.6. Количественный и клеточный анализ бронхоальвеолярного смыва у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом в зависимости от их клинических вариантов.....	70
3.7. Вентиляционная функция лёгких в зависимости от клинических проявлений ЭАА.....	71
3.8. Показатели периферической крови и нарушений в системе гемостаза у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом.....	73
Глава 4. Коморбидность. Структура и частота лёгочных и внелёгочных осложнений экзогенного аллергического альвеолит...	76
Глава 5. Современная терапия экзогенного аллергического альвеолита с учётом клинических проявлений.....	88
Обсуждение результатов.....	92
Заключение.....	118
Список литературы.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
ГБАО	– Горнобадахшанская автономная область
ДН	– дыхательная недостаточность
КТВР	– высокоразрешающая компьютерная томография
ГКС	– глюкокортикостероиды
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИЗЛ	– интерстициальное заболевание легких
ИФА	– идиопатический фиброзирующий альвеолит
ЛГ	– лёгочная гипертензия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СД3	– (Т-лимфоциты)
СД4	– (Т-хелперы)
СД20	– (В-лимфоциты)
СД8	– +(Т-супрессоры)
ЦИК	– циркулирующий иммунный комплекс
ФБС	– фибробронхоскопия
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ЭАА	– экзогенный аллергический альвеолит
ЭхоКГ	– эходопплеркардиография
ERS/ATS	– Европейское респираторное и американское торакальное общество
IgG	– иммуноглобулин класса G
VC	– vital capacity -(ЖЕЛ) – жизненная емкость легких; MVV- maximal voluntary ventilation - (МВЛ) - максимальная вентиляция легких;
FVC	– forced vital capacity - (ФЖЕЛ) –форсированная жизненная емкость легких;
FEV1	– forced expiratory volume in 1 sec. (ОФВ ₁)—объем форсированного выдоха;

FEV1/ FVC (ОФВ1/ФЖЕЛ) – отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; RR – respiratory reserve - (РД) резерв дыхания;

PEF – peak expiratory flow - (ПОС) пиковая объемная скорость;

FEV 25-75% – mean forced expiratory flow during the middle – объемная форсированная скорость выдоха.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) или гиперсенситивный пневмонит, относится к интерстициальным (диссеминированным) заболеваниям лёгких, сопровождающимся диффузными воспалительными изменениями в паренхиме и интерстиции лёгких, а также бронхиолах в результате повторных ингаляций различных органических и неорганических антигенов [Макарьянц Н.Н., 2013; Кизименко Н.Н., Литвиенко Е.А., 2017].

В последние годы отмечается увеличение числа ЭАА в связи с ухудшением экологической обстановки, с развитием частного предпринимательства, не соблюдением различных норм безопасности условий труда, особенно в сельском хозяйстве [Blackwell T.S. et al., 2014; Quirce S., 2016; Kouranos V., 2017]. Экзогенный аллергический альвеолит наиболее часто встречается среди птицеводов (от 3,0% до 14,0%), животноводов (от 2,3% до 8,6%) и фермеров (от 9,0% до 12,0%), имеющих контакт с заплесневелым сеном и соломой [Антипова А.В., 2010; Макарьянц Н.Н., 2013; Илькович М.М., 2015].

Клинико-рентгенологическая картина при ЭАА разнообразна, зависит от варианта течения заболевания и сходна с другими диссеминированными заболеваниями лёгких. В связи с этим встречаются ошибки и трудности в диагностике ЭАА, что требует проведения дифференциальной диагностики между болезнью Хаммена-Рича, токсическим фиброзирующим альвеолитом, диссеминированным туберкулёзом, пневмокониозом, саркоидозом, метастатическим раком лёгких, что требует сравнительного изучения и выбора наиболее информативных методов верификации различных вариантов этого заболевания [Кизименко Н.Н., 2013; Чучалин А.Г., 2015; Quirce S. et al., 2016].

В условиях региона Республики Таджикистан (РТ), на фоне сухого и жаркого климата, экологической загрязнение воздушной среды химическими и хлопкоочистительными предприятиями, загрязнение почвы и токсическое

действие пестицидов на бронхолёгочную систему способствует не только развитию ЭАА, но и усугубляет его течение [Мустафакулова Н.И. и соавт., 2017].

В РТ в процессе диагностики *не все врачи первичного звена и госпитального этапа осведомлены* об ЭАА, не всегда включают КТВР, не проводят диагностически значимые исследования бронхоальвеолярного смыва и иммунологического статуса, часто ограничиваются анализом обзорных рентгенограмм.

Зачастую из-за отсутствия алгоритма ранней диагностики и терапии различных вариантов ЭАА мы в клинической практике наблюдаем неправильную трактовку результатов рентгенологических исследований и самого диагноза, позднюю диагностику заболевания, лечение заболевания под «маской» других болезней, утяжеление заболевания, развитие грозных осложнений, приводящих к летальному исходу и неадекватной терапии.

Особенности ранней диагностики ЭАА, клинического течения и терапии этого заболевания, с учётом варианта течения, коморбидности заболевания и региональных особенностей РТ не нашли своё отражение в доступной литературе.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Данная научная работа связана с инициативной темой кафедры внутренних болезней №3 Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино «Совершенствование методов выявления факторов риска, специфики течения клиники и лечения заболеваний внутренних органов с учетом региональных особенностей Республики Таджикистан».

Цель исследования: изучить факторы риска развития, особенности клинических проявлений, принципы современной диагностики и терапии

экзогенного аллергического альвеолита с учётом региональных особенностей Республики Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска развития экзогенного аллергического альвеолита в зависимости от региональных особенностей Республики Таджикистан.
2. Сопоставить клиническое течение основных вариантов ЭАА в зависимости от характера воздействия аллергических факторов и региональных особенностей Республики Таджикистан.
3. Установить значимость компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки, иммунологического статуса, микробиологической структуры мокроты и вентиляционной функции лёгких в зависимости от клинических проявлений ЭАА.
4. Провести количественный и клеточный анализ бронхоальвеолярного смыва у пациентов ЭАА в зависимости от их клинических вариантов.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики и комплексного медикаментозного лечения ЭАА в зависимости от клинических вариантов ЭАА.

Научная новизна. Впервые установлены характерные региональные особенности факторов риска развития ЭАА в РТ: влияние жаркого и сухого климата, вдыхание хлопковой и зерновой пыли. Впервые установлено, что жители села в 2,5 раза больше страдают ЭАА, чем жители города. У пациентов Хатлонской области ЭАА в 2 раза чаще встречается, чем у жителей Согдийской области, в связи с экологической загрязнённостью этих районов.

Впервые сопоставлены клинические проявления основных вариантов ЭАА в зависимости от характера воздействия аллергических факторов и региональных особенностей РТ.

Обнаружены КТ различия по выраженности рентгенологических данных ЭАА: «симптом матового стекла» у пациентов с острым и подострым течением, тогда как у больных с хроническим течением встречалось утолщение междольковых перегородок в виде «сотовых» изменений.

Впервые установлены диагностические различия показателей бронхоальвеолярного смыва: при астмоидном варианте отмечено преобладание эозинофилов и лимфоцитов, при пневмониеподобном варианте лимфоцитов и фиброзирующем варианте, наоборот, уменьшение количества лимфоцитов.

Впервые в РТ разработан алгоритм ранней диагностики и комплексного медикаментозного лечения ЭАА в зависимости от клинических вариантов ЭАА. Доказано, что использование пefсала в комбинации с системными глюкокортикостероидами при остром и подостром течении ЭАА уменьшает потребности в ГКС, что является, в своё очередь, весьма эффективным, тогда как при хроническом течении заболевания используются системные ГКС в сочетании с цитостатиками.

Положения, выносимые на защиту:

1. Характерными региональными особенностями факторов риска развития ЭАА в Республике Таджикистан явилось: влияние жаркого и сухого климата, вдыхание хлопковой и зерновой пыли, сено и пыльца чинара, тогда как в разных странах и регионах мира наиболее преобладающими факторами развития ЭАА стал птичий антиген и массивная экспозиция плесневых грибов.
2. Жители села в 2,4 раза больше страдают ЭАА, чем жители города. У пациентов Хатлонской области ЭАА в 2 раза чаще (42,2%) встречался по отношению к жителям Согдийской области (21,1%) в связи с экологической загрязнённостью этих районов. Малый процент поступления больных (2,4%) из ГБАО, возможно, связан с экологически чистым горным воздухом.
3. Клиническая картина экзогенного аллергического альвеолита зависит от характера течения заболевания: при астмоидном варианте заболевание проявляется эпизодами приступов бронхиальной астмы, при пневмониеподобном варианте - выраженным интоксикационным синдромом, а при фиброзирующем варианте - с дыхательной недостаточностью и медленно прогрессирующим течением.

4. У пациентов с хроническим течением ЭАА выявлено достоверное снижение клеточного и гуморального иммунитета (CD3, CD4 и CD8+ – лимфоцитов, концентрации IgG, IgM, числа IgE, уровня ЦИК), тогда как у большинства пациентов с острым и подострым вариантом течения выявлено достоверное их повышение.
5. Обнаружены различия по выраженности рентгенологических данных: «симптом матового стекла» у 38,2% пациентов, с острым и подострым течением - 12,3%, тогда как у 47,9% больных с хроническим течением встречалось утолщение междольковых перегородок в виде «сотовых» изменений.
6. Цитологическое исследование БАЛ показало различие между тремя вариантами ЭАА: при астмоидном варианте наблюдалось преобладание эозинофилов и лимфоцитов, при пневмониеподобном варианте лимфоцитов, и фиброзирующем варианте, наоборот, уменьшение количества лимфоцитов. Диагностическая ценность клеточного состава БАЛ теряет свою значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии.
7. Обструктивный тип вентиляционных нарушений, в основном, встречался при астмоидном и остротекущем варианте ЭАА, тогда как при пневмониеподобном и фиброзирующем варианте превалировал рестриктивный тип нарушений внешнего дыхания.
8. По мере прогрессирования дыхательной недостаточности при остром и подостром течении ЭАА комбинация пепсала с системными ГКС является весьма эффективной тогда как при хроническом течении заболевания использовали системные ГКС в сочетании с цитостатиками.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на 63-ой, 64-ой, 65-ой и 66-ой годовых научно-практических конференциях Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи» (Душанбе,

2015), « Проблемы теории и практики современной медицины» (Душанбе, 2016); "Медицинская наука и образование" (Душанбе, 2017); «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018); на заседании объединенной межкафедральной экспертной проблемной комиссии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино по терапевтическим дисциплинам (Душанбе, Протокол №3, 2016г.). Основные положения и материал диссертации внедрены в практику обследования пациентов в пульмонологическом отделении НМЦЗ РТ.

Результаты диссертационного исследования, применявшаяся методика и алгоритм ранней диагностики ЭАА внедрены в практику и используются в пульмонологическом отделении ГУ НМЦ РТ; в областных и межрайонных пульмонологических диспансерах; в преподавательской работе с чтением лекций и практических занятий курсантам, интернам, ординаторам циклов усовершенствования по пульмонологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также подтверждены актом о внедрении в учебный и научный процесс на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ Абуали ибни Сино.

Разработанный алгоритм ранней диагностики ЭАА позволяет в кратчайшие сроки предположить интерстициальное поражение лёгочной ткани и своевременно назначить не только дообследование (компьютерную томографию высокого разрешения органов грудной клетки), но и адекватную терапию, что, в свою очередь, приводит к снижению количества диагностических ошибок, сокращает число неудовлетворительных результатов, предотвращает риск развития осложнений, повышает качество жизни пациентов, снижает степень утраты трудоспособности и летальных исходов.

Личный вклад соискателя учёной степени состоит в самостоятельно выбранном научном направлении, цели и задачи исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, написании научных статей и глав диссертации. Автором проведён сбор диссертационного материала, анализ и обзор литературы по теме, осуществлен отбор пациентов с

формированием анализируемых групп, проведено про- и ретроспективное наблюдение за пациентами, страдающими экзогенным аллергическим альвеолитом, соискатель участвовал в проведении клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. им выполнен статистический анализ, обработка и интерпретация полученных результатов.

Публикации результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ и издана монография.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из списка сокращений, введения, общей характеристики работы 5 глав, обсуждения результатов, заключения и списка литературы. Текст диссертации изложен на 138 страницах компьютерного текста, иллюстрирован иллюстрирована 14 таблицами и 11 рисунками. Список использованной литературы состоит из 220 источников, в том числе 107 – на русском и 113 - на иностранных языках.

Глава I. Обзор литературы

1.1. Этиопатогенетические и региональные особенности экзогенного аллергического альвеолита

Экзогенный аллергический альвеолит или гиперсенситивный пневмонит, относится диссеминированным заболеваниям лёгких, сопровождающимся рассеянным воспалением в паренхиме и бронхиолах лёгких в ответ на инспирации различных антигенов [10, 20, 124].

Экзогенный аллергический альвеолит в других литературных источниках известен под иным названием: гиперчувствительный пневмонит, или экзогенный лёгочный гранулематоз.

Распространённость во всех странах мира варьирует в широких пределах: в Финляндии и Швеции число больных, требующих госпитализации, составляет 4 случая на 10000 населения фермеров, в Великобритании - 0,9 случая на 10000 населения, в Германии - 3,5 случая на 10000 населения, во Франции и США этот показатель составляет - 3 случая на 10000 населения [71, 74, 78].

Впервые это заболевание описано в 1932 г. J. Campbell у пяти фермеров после контакта с влажным заплесневелым сеном, в виде приступообразного кашля, лихорадки, чихания и слизистых выделений из носа.

В 1965 г. С. Reed и соавт. описали появление ЭАА у трёх «любителей птиц», занимавшихся разведением голубей.

ЭАА чаще болеют жители, занятые в сельском хозяйстве, фермеры, содержащие скот и выращивающие зерна, птицеводы, занимающиеся разведением и выращиванием птиц, разведением и содержанием голубей, занятые в деревообрабатывающей промышленности [8, 9, 14, 46]. Белки животного (перья и помёт птиц, шерсть) и растительного (древесная, бумажная и зерновая пыль) происхождения могут способствовать развитию ЭАА [22, 66, 68].

Учёт заболеваемости ЭАА в основном проводится не в полном объёме, по данным обращаемости населения за медицинской помощью, часто его диагностируют «под маской» других аллергических или диссеминированных заболеваний лёгких [18, 19, 85, 113].

Экзогенный аллергический альвеолит может возникнуть в любом возрасте и встречается чаще у мужчин, чем у женщин [92].

Основными факторами риска развития ЭАА являются: грибково-бактериальные, лекарственные и белковые антигены, антигены растительной природы и клещи [21, 45, 99, 128].

В патогенезе ЭАА общепризнана роль вирусной инфекции в возникновении и развитии ЭАА. В БАЛ и легочных биоптатах больных ЭАА были обнаружены вирусные антигены [23, 42, 94].

Впервые опасность вдыхания мучной пыли работниками сельского хозяйства описал О. Magnus в 1555 г. Мучная пыль при взаимодействии со слизистой дыхательных путей образует клейкообразное полотно, вызывающее воспаление слизистых бронхиол и развитие бронхообструктивного синдрома [5, 116].

Профессиональные вредности играют решающую роль в развитии ЭАА. ЭАА наиболее часто развивается у птицеводов и животноводов; у работающих в зерновых хозяйствах, в пищевой, текстильной, швейной, фармацевтической и деревообрабатывающей промышленности [8, 12, 33, 72]. Работники автомобилестроения, занятые в производстве никелированных и хромированных изделий и металлургии часто подвержены ЭАА [109, 125, 131]. Основной негативной причиной при переработке древесины является выделение в воздух токсико-аллергической пыли [87].

Генетическая предрасположенность имеет особенно большое значение в развитии ЭАА [126].

В зависимости от места проживания и континентальных факторов выделяют разные типы ЭАА. В США, в основном, встречался у лиц, пользующихся кондиционерами, в 15–70% случаев, в Великобритании у

поклонников «волнистых попугайчиков» от 2–5% случаев, в Японии в 75% случаев в летний сезон встречался рост грибов *Trichosporon cutaneum*. В РФ основными факторами риска развития ЭАА являются птичьи и грибковые (*Aspergillus* spp.) антигены [45, 59, 60].

Определенное значение в развитии диффузного интерстициального фиброза придают ревматоидному фактору. Так, при иммунофлюоресцентном исследовании в ткани легких при ревматоидном артрите удаётся обнаружить отложение IgM [].

Влияние погодно-климатических условий (высокой температуры воздуха в летние и частично весенне-осенние месяцы) на больных ЭАА не вызывает сомнений [81, 86].

Летний тип альвеолита отличается «эпидемичностью», выраженной сезонностью, повторяемостью летом в течение многих лет [14, 70].

Климат Таджикистана отличается резкой континентальностью, жарким и продолжительным летом, засушливостью, малой облачностью, большой продолжительностью солнечного сияния, значительной запылённостью воздуха [27, 32, 33].

Следует отметить, что сезонность наблюдается в определённых ситуациях и при давно известных видах экзогенных аллергических альвеолитов, например, при «легком фермера» [128]. Сезонное возникновение острых проявлений типичного экзогенного аллергического альвеолита наблюдали у рабочего овощехранилища. Были обнаружены микроорганизмы — индукторы заболевания: *Alternaria tenuis*, *Penicillium notatum*. Сезонность в этом случае была связана с вегетативным циклом плесневых грибов [45].

Пыль хлопкоочистительных и хлопкомаслобойных предприятий состоит из обрывочков (кусочков) в волокон хлопка и грибково-бактериальных антигенов [45].

Хлопковая пыль способствует высвобождению гистамина и развитию бронхоспазма. В результате чего развиваются острые и хронические формы пневмокониоза (биссиноз) [118].

Установлено, что в условиях жаркого климата Таджикистана поллинозами чаще страдают дети, участвующие в хлопкоуборочной кампании, клинически которые проявлялись в виде сезонного ринита (29,8%), бронхиальной астмы (22,7%), риноконъюнктивального синдрома (19,9%), крапивницы (8,9%), отёка Квинке (8,8%) и конъюнктивита (8,3%) [2]. Возможно, это связано с поливалентной сенсibilизацией, связанной с длительным периодом цветения причинно-значимых аллергенов в Таджикистане.

Предполагают, что прицветники хлопка содержат 5-гидрокситриптамин, ответственный за сокращение гладких мышц, а также вещество, выделяющее простагландин E. Повышенный синтез и высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты, по мнению авторов, служат основным механизмом бронхоспазма, наблюдаемого при остром проявлении биссиноза.

Ухудшение экологии в РТ, несомненно, влияет не только на условия жизни сельского населения, но и приводит к развитию эколого-зависимых заболеваний. В изменяющихся экологических условиях - селевые наводнения, загрязнение окружающей среды, нерациональное использование водных и земельных ресурсов, интенсивное применение пестицидов сказываются на оптимальном поведении больного с ЭАА [4, 115].

Экспертиза выявила, что концентрация сильно действующего ядохимиката, в том числе ДДТ (в просторечии – дуст), в районе Абдурахмони Джоми РТ очень высока. Люди живут по соседству с ядом. Жители кишлака рассказывают, что с наступлением летней жары вокруг села распространяется неприятный запах химикатов, исходящий от склада, расположенного в этой местности. ДДТ действует на организм медленно, нанося вред почкам, сердцу, бронхам, и, в конце концов, вызывает лейкоз. Возможно, это связано с тем, что на территории Хатлонской и Согдийской областей РТ расположено большое количество крупных предприятий: рудники, комбинат шёлковых тканей, хлопкоочистительный, стеклотарный, электротехнический заводы, молочный

и консервные комбинаты, кожевенно-обувная, пищевая, химическая и металлообрабатывающая отрасли промышленности и залежи полиметаллических руд. Разведение гиссарских и каракулевых пород овец, скотоводство [51].

В патогенезе ЭАА играет большую роль депозиция антигенов определённого размера (менее 5 мкм) в мелких дыхательных путях и альвеолах, но следует отметить, что не все лица в этих случаях заболевают ЭАА. В развитии ЭАА важное значение имеют индивидуальная иммунологическая реактивность и коморбидное состояние организма. На ранних стадиях ЭАА иммунокомплексные реакции, происходящие в интерстиции лёгких, играют важную роль в образовании циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ЦИК вызывают острое повреждение интерстиции и альвеол, характеризующееся повышением сосудистой проницаемости и развитием ЭАА [90, 108, 117].

Таким образом, эпидемиология ЭАА определяется в широких пределах, зависит от атмосферы и экологии окружающей среды, сезона года, социально-гигиенических условий и профессиональных обязанностей человека. ЭАА чаще болеют жители, занятые в сельском хозяйстве: фермеры, хлопководы, выращивающие зёрна, птицеводы, занятые в деревообрабатывающей промышленности. Основными факторами риска развития ЭАА являются: грибковые, бактериальные, антигены растительного происхождения, медикаменты. Патогенез ЭАА, несомненно, сложен, включает иммунные и неиммунные механизмы развития, включает как клеточные, так и гуморальные факторы.

1.2. Особенности клинического течения экзогенного аллергического альвеолита

Клиническое течение и прогноз ЭАА зависит от фактора риска развития болезни, варианта течения заболевания, от длительности контакта антигена и иммунного ответа индивидуума. При остром и подостром течении ЭАА

процесс может быть полностью обратимым, тогда как при хроническом течении заболевания может приводить к необратимым повреждениям легочной архитектоники [47, 50, 105].

Острая форма ЭАА возникает через несколько часов после контакта с аллергеном и сопровождается повышением температуры тела, ознобом, сухим кашлем, одышкой, чувством тяжести в груди, суставными и мышечными болями, тошнотой, головной болью, слабостью. При аускультации выслушивается жесткое дыхание [78].

Помимо характерных для ЭАА клинических симптомов, нередко наблюдаются геморрагические, некротические ангииты [103, 110].

Подострое течение ЭАА, в основном, протекает латентно, затем присоединяется одышка, общая слабость, кашель со слизистой мокротой, субфебрильная температура тела, похудение и нежные крепитирующие хрипы в базальных отделах лёгких [85].

Помимо характерных для ЭАА клинических симптомов, нередко наблюдаются геморрагические, некротические ангииты [11, 103, 114].

Хроническое течение ЭАА сопровождается постоянной одышкой, кашлем, общей слабостью, снижением массы тела, кровохарканьем, дыхательной недостаточностью и развитием легочного сердца [126].

При пневмониеподобном варианте (схожий с гриппоподобным вариантом) ЭАА отмечается превалирование интоксикационного синдрома, прогрессирование дыхательной недостаточности, появление болевого синдрома в грудной клетке и крепитирующих хрипов в нижних отделах лёгких [100, 106].

Бронхитический тип отличается сухим непродуктивным кашлем, сопровождающимся экспираторной одышкой и сухими рассеянными или свистящими хрипами в лёгких [60].

У деревообработчиков наблюдается асмоидное течение ЭАА. У этой категории лиц клиническая картина отличается экспираторной одышкой,

приступами удушья, сухим кашлем, сердцебиением, болью в суставах и мышцах, свистящими хрипами в лёгких с резко выраженной обструкцией бронхов [8, 41, 65].

При длительном течении БА, повторяющейся в продолжительных экспозициях, в легочные альвеолы могут проникать мелкодисперсные частицы, способствуя развитию ЭАА. Развитие ЭАА на фоне БА сопровождается выраженным бронхообструктивным и интоксикационным синдромами [34, 101, 102].

Таким образом, течение клиники зависит от варианта течения ЭАА, тяжести, продолжительности течения заболевания и их факторов риска развития.

1.3. Основные диагностические критерии экзогенного аллергического альвеолита

1.3.1. Аллерго - иммунологические исследования

К основным диагностическим критериям ЭАА в основном относится сбор аллергологического анамнеза и аллерго - иммунологические исследования [2, 25, 49].

У пациентов с хроническим вариантом ЭАА комплексы антиген — антитела *откладываются* в тканях и стенках сосудов легких, вызывая их повреждение. Возможно, с этим и связано снижение числа IgE в крови у пациентов. Нормальные показатели клеточного и гуморального иммунитета не исключают наличия ЭАА у этой категории лиц, что совпадает с данными других исследователей [13, 90, 114].

Характерным признаком ЭАА является появление в сыворотке крови преципитирующих антител к антигену — до 90 % случаев в острый период, которые при прогрессировании заболевания могут исчезать. Отсутствие преципитирующих антител не исключает диагноз ЭАА [38].

Следует иметь в виду, что специфические преципитины обнаруживаются у 30-60% рабочих, не болеющих ЭАА [15, 114].

Таким образом, степень иммунологических нарушений у больных ЭАА зависит от варианта его течения.

1.3.2. Рентгенодиагностика экзогенного аллергического альвеолита

Золотым стандартом в диагностике ЭАА является проведение КТВР.

Основные преимущества КТВР состоят в точности воспроизведения — детали изображения соответствуют деталям объекта. В противоположность обычным рентгенологическим методикам КТ охватывает широкий спектр слабых плотностей и позволяет получить достаточно контрастное изображение мягких тканей и паренхимы. Наряду с качественной оценкой морфологических изменений КТ даёт возможность получить количественные величины [1, 17, 24, 55].

При остром течении ЭАА в 25% случаев на рентгенограмме отмечается усиление лёгочного рисунка и местные «нежные» затемнения [24].

При подостром течении ЭАА визуализируется снижение прозрачности лёгочных полей в виде «матового стекла» [28, 85, 93, 95].

При хроническом течении ЭАА выявляют рассеянный пневмосклероз, ярко очерченные узелковые инфильтраты, при терминальной стадии — картину «сотового лёгкого» [26, 119].

Нарке выделил стадии заболевания и в зависимости от этого сгруппировал рентгенологические симптомы ЭАА. Стадии: А1 — минимальные изменения, которые могут быть интерпретированы как вариант нормального лёгочного рисунка; А2 — мелкие милиарные точечные уплотнения преимущественно в средненижних отделах легких, диффузное снижение прозрачности («матовое стекло»); А3 — более крупные очаговые тени, которые могут сливаться, в средненижних отделах сосудистые тени теряют чёткость контуров, линии Керли А и В; В — рентгенологические изменения соответствуют стадиям А, и А3, которые сохраняются более 1 года;

C1 — изменения диффузного характера в виде сетчатой деформации лёгочного рисунка, тонкие тяжистые тени, очаги укрупняются, их величина различна: C2 — грубые тяжистые уплотнения, радиально исходящие от корней лёгких; C3 — грубые тяжистые изменения сочетаются с кистозными, деформация и сморщивание, особенно верхних отделов и вершечек нижних долей лёгких, участки сморщенной лёгочной ткани, лёгочное сердце [67, 75, 88,97]. Эта классификация применима и при других формах альвеолита. Однако предложенные классификации не учитывают клинических вариантов проявления заболевания.

В соответствии с уровнем и характером преимущественных структурных нарушений при ЭАА, их распространённостью и динамикой выделяют определенные рентгенологические изменения:

- 1) эмфизематозно - склеротический;
- 2) паренхиматозно - интерстициальный;
- 3) гранулематозный.

Указанные симптомокомплексы коррелируют с клиническими формами ЭАА, особенностями их проявления и течения [39, 61]. Рентгенологические особенности при всех выделенных авторами рентгенологических симптомокомплексах ЭАА были прослежены в динамике в зависимости от фазы развития процесса [62].

Таким образом, КТВР может служить полезным дополнительным диагностическим методом на ранних стадиях заболевания ЭАА, когда информативная ценность обычного рентгенологического метода ограничена. Однако информация, полученная с помощью компьютерной томографии, должна интерпретироваться с учётом клинических данных и результатов классических рентгенологических и иммунологических исследований, а также данных биопсии.

При интерпретации рентгенологических данных диагностические ошибки, по данным ряда авторов, достигают 60-75% [9].

На догоспитальном этапе не всегда врачи проводят КТВР, часто ограничиваясь анализом обзорных рентгенограмм [31].

Возможно, это связано с дороговизной диагностических мероприятий.

Таким образом, в зависимости от варианта течения ЭАА рентгенологическая картина была разнообразна.

По мере прогрессирования заболевания и хронизации процесса степень её поражения нарастала. Своевременное раннее назначение КТВР предотвращает позднюю диагностику и грозные осложнения ЭАА [3].

Таким образом, в приведённых наблюдениях данные рентгенологического исследования у больных ЭАА различной природы позволяют не только установить преимущественное поражение бронхолёгочных структур, но и определить фазу его развития, характер осложнений и формирующихся репаративных преобразований в лёгких, средостении и диафрагме. КТВР на современном этапе остаётся «золотым стандартом» в диагностике экзогенного аллергического альвеолита.

1.3.3. Исследование бронхоальвеолярного лаважа

Результаты бронхоальвеолярного лаважа *редко специфичны* для данного диагноза, но часто являются компонентом диагностического исследования при наличии хронических проявлений со стороны дыхательной системы и нарушениях функции лёгких [69].

В большей мере для ЭАА характерно увеличение числа клеточных элементов в БАЛ с преобладанием лимфоцитов (более 80%) [89, 96].

Некоторые авторы подчеркивают, что эндопульмональную цитограмму необходимо применять ограниченно для определения варианта ЭАА, т.к. собственные изменения клеточного состава бронхоальвеолярного смыва наблюдаются только при остром течении заболевания (63,86±3,23% лимфоцитов, 8,79±2,44% нейтрофилов) [17, 91].

При постановке диагноза, по данным КТВР, и при образовании «сотового лёгкого» проведение БАЛ *не рекомендуется* (уровень

доказательства – 2+, сила рекомендации С) [43]. Фибробронхоскопия (ФБС) не имеет самостоятельного значения при ЭАА. Бронхоальвеолярный лаваж используют как дополнительный метод диагностики. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного смыва применяют в сложных случаях для дифференциальной диагностики ЭАА и других ИЗЛ, а также для исключения специфических процессов (туберкулёз, рак) [7, 44].

У больных ЭАА в БАЛ наблюдалось повышение содержания Т-лимфоцитов [94, 96, 123]. При формировании «сотового лёгкого» проведение БАЛ не рекомендуется.

Высокомолекулярный гликопротеин Krebs von den Lungen 6 (KL- 6) и альвеоломуцин являются более информативными маркерами для оценки активности и прогрессирования ЭАА по сравнению с СС16 [37, 127].

Таким образом, исследование БАЛ является редко специфичным диагностическим методом. Клеточный состав варьирует в зависимости от варианта течения.

1.3.4. Морфологическая характеристика различных вариантов течения ЭАА

В зависимости от варианта течения ЭАА морфологические изменения различны. При острой форме ЭАА выявляют интерстициальный отёк легких, облитерирующий бронхиолит, инфильтрация альвеол и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, образование лимфатических фолликул, перибронхиальных воспалительных инфильтратов; для подострой формы выявление интерстициальной инфильтрации, неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем и клеточного бронхиолита; пролиферативные изменения, формирование интерстициального и внутриальвеолярного фиброза, появление телец Шаумана, вторичной рубцовой эмфиземы легких и кистозных изменений более характерны для хронической стадии заболевания [60, 63, 84, 111, 118,119].

Несмотря на то, что *открытая биопсия лёгких* является основным методом диагностики ЭАА, она не является исключительно необходимым диагностическим методом при ЭАА.

По данным ERS/ATS, трансбронхиальная биопсия при ЭАА рекомендована *в сложных случаях дифференциальной диагностики* и не имеет особого значения в связи с малыми размерами получаемых образцов и невысокой информативностью результатов [48, 49, 112, 121, 126].

Открытую биопсию лёгких не всегда можно провести у больных ЭАА, из-за тяжести состояния пациентов, высокой стоимости процедуры, инвазивности, задержки в назначении терапии и развития значительных осложнений (пневмоторакс, кровотечение, случаи смертельного исхода) [107].

В связи с высокой специфичностью КТВР в постановке диагноза ЭАА открытая биопсия лёгкого не является обязательной [1].

На современном этапе гистологическая диагностика *всё чаще заменяется мультидисциплинарным подходом с привлечением специалистов (пульмонологов, фтизиатров, онкологов, ревматологов, рентгенологов и торакальных хирургов), только при необходимости - морфологов* (уровень доказательства – 3, сила рекомендации D) [3, 40, , 120, 130].

1.3.5. Состояние вентиляционной функции лёгких и периферической крови при экзогенном аллергическом альвеолите

Вентиляционная функция легких у пациентов ЭАА зависит от стадии процесса, выраженности фиброза, возраста больных, от наличия сопутствующей патологии и развившихся осложнений.

При физической нагрузке происходит нарушение газообмена, вследствие чего развивается гипоксическое состояние. При исследовании вентиляционной функции лёгких определяется рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания. Рестрикция дыхательных путей – это потеря эластичности лёгких и слабость дыхательных мышц,

сопровождающихся уменьшением паренхимы лёгких и ограничением её экскурсии [16, 36, 42, 84].

У пациентов с острым течением ЭАА с бронхиальной обструкцией изменения ФВД протекают двухфазно: по обструктивному типу, сопровождающиеся снижением ОФВ₁ и индекса Тиффно; с продолжительностью около часа и через 5-8 часов сменяющихся рестриктивным типом нарушения вентиляции, снижением жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ), общей ёмкости лёгких (ОЕЛ), функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ), остаточного объёма легких (ООЛ).

При хроническом варианте течения встречаются рестриктивные нарушения с уменьшением форсированной жизненной ёмкости лёгких и растяжимости [75, 118, 126].

У пациентов ЭАА наличие корреляционной зависимости между нарушениями вентиляционной функции лёгких и прогнозом заболевания не установлены. В процессе проводимой терапии вентиляционные нарушения могут полностью пройти, тогда как при длительном контакте с аллергеном вентиляционные нарушения могут прогрессировать вплоть до развития фиброза и обструкции бронхиол [56, 67, 83].

У пациентов с ЭАА изменения в периферическом анализе крови неспецифичны. При острой форме ЭАА обнаруживается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В некоторых случаях выявляют гиперэозинофилию, вызванную грибами рода *Aspergillus* [45, 57]. При остром и подостром течениях ЭАА отмечается нормальное или умеренное повышение СОЭ, но по мере прогрессирования заболевания и присоединения осложнений этот показатель превышает 50 мм/ч [19].

При обострении хронического ЭАА может развиваться симптоматический эритроцитоз и повышается уровень гемоглобина за счёт прогрессирования дыхательной недостаточности [110].

1.4. Дифференциальная диагностика экзогенного аллергического альвеолита

Идентичные рентгенологические изменения, наблюдающиеся при ЭАА, встречаются и при других диссеминированных заболеваниях опухолевой (бронхиолоальвеолярный рак, карцинома, метастатический рак, лимфогранулематоз, лейкоз) и неопухоловой природы (идиопатический фиброзирующий альвеолит, гранулематозы лёгких, саркоидоз, диссеминированный туберкулёз, пневмомикозы) [18, 19, 49, 56].

Верификацию опухолевой и неопухоловой природы лёгочных диссеминаций осуществляют на основании морфологических исследований лёгочной ткани и на основании основных клинических признаков и лабораторных данных [7, 77, 79].

В настоящее время доказано, что профессиональное заболевание может возникать под комплексным или комбинированным действием промышленных аэрозолей сложного состава, включающих вещества фиброгенного, токсико-пылевого и аллергенного, сенсibiliзирующего и раздражающего действия, что вызвало в последние годы рост не характерных для классических форм пневмокониозов [79].

Наиболее частая диагностическая ошибка встречается при постановке диагноза «двусторонняя бронхопневмония».

При бронхопневмонии начало заболевания связано с переохлаждением, тогда как при ЭАА связано с ингаляцией различных аллергенов. Клиническая симптоматика бронхопневмонии отличается появлением кашля, боли в грудной клетке и признаками интоксикационного синдрома [49]. Наряду с вышеперечисленными клиническими симптомами у пациентов с ЭАА инспираторная одышка является доминирующая в клинической картине; аускультативно при бронхопневмонии выслушивают периодически сухие и мелкопузырчатые хрипы над областью поражения. У больных с острой формой течения ЭАА зависит от формы заболевания (пневмониеподобный или гриппоподобный, асмойдный). При пневмониеподобном варианте

(схожий с гриппоподобным вариантом) ЭАА отмечается выраженный интоксикационный синдром с явлениями дыхательной недостаточности, сухой кашель, боль в грудной клетке и крепитирующие хрипы в базальных отделах лёгких; асмоидный вариант отличается экспираторной одышкой, приступами удушья, сухим кашлем, сердцебиением и свистящими хрипами в лёгких; при бронхопневмонии прогрессирующие рестриктивные нарушения, значительное снижение диффузионной способности лёгких не встречаются, а у пациентов с ЭАА указанные нарушения встречаются при всех вариантах течения; бактериологическое опознание возбудителя в мокроте или в бронхиальном смыве при бронхопневмонии; при мелкоочаговой бронхопневмонии отдельные очаговые тени не отличаются по своему виду от очагов диссеминированного туберкулёза. При мелкоочаговой бронхопневмонии в нижних и средних отделах легких встречаются ограниченные поражения [52, 53, 54, 64, 73].

При туберкулёзе наблюдаются всеохватывающие поражения, а у больных ЭАА рентгенологические изменения зависят от формы течения заболевания [6, 8, 19].

Антибактериальная терапия при бронхопневмонии является высокоэффективной, тогда как при ЭАА является неэффективной (противопоказана). На фоне ГКС терапии при ЭАА отмечается высокая эффективность с положительной динамикой клиническо-лабораторных и рентгенологических данных.

ЭАА – это диффузное заболевание лёгочных альвеол и интерстициальной ткани воспалительного характера в ответ на водонерастворимые антигены, где осадки из иммуноглобулинов, минуя бронхи, скапливаются на концах бронхиол, тогда как при бронхиальной астме в патологический процесс вовлекаются бронхи.

При бронхиальной астме, в отличие от ЭАА, при рентгенологическом исследовании визуализируется усиление лёгочного рисунка и эмфиземы лёгких, а при ЭАА появляется «симптом матового стекла» в острой и

подострой стадии заболевания, «симптом сотового лёгкого» при хроническом течении заболевания. В обоих случаях аллергический фактор занимает особое место. Аускультативно при бронхиальной астме выслушиваются сухие свистящие хрипы, при ЭАА, в зависимости от формы (асмоидный, пневмониеподобный), превалируют крепитирующие хрипы [43].

У пациентов с ЭАА важным фактором риска является контакт с аллергеном, тогда как при диссеминированном туберкулёзе лёгких - контакт с туберкулёзными больными.

У больных с диссеминированным туберкулёзом лёгких, сходным с ЭАА, на рентгенограмме видны равномерные, отчетливо расположенные мелкие диссеминации по лёгочным полям. При диссеминированном туберкулёзе лёгких отмечается положительная серологическая и кожная реакция с туберкулёзным антигеном, тогда как у больных ЭАА в сыворотке крови отмечается повышение титров преципитирующих антител к какому-либо экзоаллергену [76, 82].

При раке лёгких, в отличие от ЭАА, связь с аллергическим фактором отсутствует и отличается прогрессирующим и тяжёлым течением [35, 36]. Рентгенологическая картина отличается наличием периферической тени, имеющей нечёткий бугристый контур, характерный для аденокарциномы или плоскоклеточного рака [31].

Наличие «синдрома восходящего солнца» или симптома лучистости», исходящего из корня лёгких, является проявлением центрального рака.

Если вокруг затемнённого инфильтрата обнаруживаются тёмные выемки, то это признаки прорастания карциноматоза в бронхи [122].

Появление полостей просветления на фоне интенсивных теней предполагает, что опухоль находится в стадии распада.

Появление патологических путей к корням лёгких подозревает развитие бронхоаденита.

Дифференциальную диагностику проводят с саркоидозом лёгких, где лимфатические узлы средостения отличаются гомогенным двухсторонним,

реже односторонним увеличением. В процесс вовлекаются и бронхопульмональные и трахеобронхиальные лимфатические узлы. К внелёгочным поражениям относятся: саркоидное поражение кожи, костей, глаз, печени и селезёнки, нервной системы, суставов и сердца, почек, где имеется гистологическое подтверждение саркоидозного процесса [43, 89].

Бронхолегочный аспергиллез часто сочетается с бронхиальной астмой и очень схож с клинико-рентгенологическими данными ЭАА. Споры грибковой инфекции попадают в организм через дыхательные пути, с едой, через рану. Диагностическую ценность имеют следующие методы исследования: анализ мокроты на наличие аспергилл, серологическое исследование, метод ПЦР, гистологическое исследование и биопсия лёгочной ткани, рентгенография органов дыхания, исследование бронхоальвеолярного лаважа. На КТВР легких видны полости размерами 2-5 см, внутри с содержимым однородной плотности и структуры (мицелий гриба) [45, 57].

Таким образом, анализируя результаты отечественных и зарубежных литературных данных, необходимо отметить, эпидемиология ЭАА определяется в широких пределах, зависит от атмосферы и экологии окружающей среды, сезона года, социально-гигиенических условий и профессиональных обязанностей человека. ЭАА чаще болеют жители сельской местности. Основными факторами риска развития ЭАА являются: бактериальные, грибковые, белковые антигены животного происхождения, клещи, пыль рыбной и пшеничной муки, антигены растительного происхождения, медикаментозные антигены. В разных странах и регионах преобладают разные типы ЭАА. В зависимости от места проживания и континентальных факторов выделяют разные типы ЭАА. В США, в основном, встречался у лиц, пользующихся кондиционерами, в Великобритании у поклонников «волнистых попугайчиков», в Японии в летний сезон встречался рост грибов *Trichosporon cutaneum*. В РФ основными факторами риска развития ЭАА являются птичьи и грибковые (*Aspergillus* spp.) антигены.

Сезонность наблюдается в определенных ситуациях и при давно известных видах экзогенных аллергических альвеолитов. Климат Таджикистана отличается резкой континентальностью, жарким и продолжительным летом, засушливостью, малой облачностью, большой продолжительностью солнечного сияния, значительной запылённостью воздуха.

Развитие, особенности клинического течения и исход ЭАА зависят от варианта течения заболевания. В основном встречались пневмониеподобный, асмоидный и фиброзирующий варианты течения ЭАА.

Золотым стандартом в диагностике ЭАА является проведение КТВР. На КТВР при остром течении заболевания отмечался «симптом матового стекла», тогда как у больных с хроническим течением в виде «сотовых» изменений. Результаты бронхоальвеолярного лаважа редко специфичны для данного диагноза, но часто являются компонентом диагностического исследования при наличии хронических проявлений со стороны дыхательной системы и нарушениях функции лёгких. В зависимости от варианта течения ЭАА морфологические изменения различны. При острой форме ЭАА выявляют интерстициальный отёк лёгких, облитерирующий бронхиолит, инфильтрация альвеол и межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, для подострой формы выявление интерстициальной инфильтрации, неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем и клеточного бронхиолита; при хроническом течении преобладают пролиферативные изменения.

Несмотря на то, что *открытая биопсия легких* является основным методом диагностики ЭАА, она не является исключительно необходимым диагностическим методом при ЭАА.

Сдерживание широкого использования открытой биопсии лёгких при ЭАА связано с её недостатками: инвазивность, высокая стоимость процедуры, развитие пневмоторакса, кровотечения и смертельный исход.

В РТ не изучены распространённость, факторы риска, особенности течения ЭАА, а между тем, Таджикистан имеет ряд существенных климатогеографических, социально-бытовых и санитарно-гигиенических характеристик, которые могут способствовать возникновению и распространению данной патологии.

Вместе с тем, оценка состояния здоровья населения и факторов риска развития ЭАА являются совершенно необходимым для каждого региона, для принятия правильного решения органами здравоохранения вопросов организации лечебно-профилактической помощи населению.

1.5. Современная терапия экзогенного аллергического альвеолита

К основным принципам лечения больных ЭАА относят: устранение контакта с аллергенами, подавление иммунных механизмов воспаления, борьба с дыхательной недостаточностью [1].

Инновационная базисная терапия ЭАА в основном состоит из кортикостероидов и цитостатиков, способных подавлять аллерго-иммунологическое развитие заболевания. Базисная терапия в комплексе с плазмофорезом (0,9% раствор натрия хлорида и реополиглюкин в соотношении 2:1) и с соблюдением умеренного гиперволемического режима позволяет выведению как токсических аллергических агентов, так и вторичных продуктов иммунного ответа [28, 29, 30].

Доза глюкокортикостероидной терапии подбирается с учётом варианта течения, тяжести течения, возрастного аспекта, веса тела, коморбидного состояния [32].

Кортикостероидная терапия является высокоэффективным при остром и подостром течении заболевания. Длительность терапии ГКС при острой фазе ЭАА обычно не превышает 1 месяца, при подострой фазе – не менее 3 месяцев.

Метаболические и эндокринные осложнения являются наиболее частыми побочными действиями ГКС: сахарный диабет, кора надпочечников, остеопороз, гипокалиемия, стероидная язва желудка, гипертонический

синдром, синдром Иценко-Кушинга, психоэмоциональные нарушения, катаракта.

Комплексное применение ИКС с системными (или таблетированными) ГКС позволяет уменьшить дозу применяемых гормонов и позволяет избежать их побочных действий.

В начальных стадиях ЭАА кортикостероиды являются весьма эффективными. Данные о других формах иммуносупрессивного лечения экзогенных аллергических альвеолитов отсутствуют. Теоретически в запущенных случаях лечение циклофосфамидом, азотиоприном, D - пеницилламином может оказаться полезным [58, 98, 104].

При неэффективности кортикостероидной терапии при ЭАА рекомендовано применять иммунодепрессант - азатиоприн.

Азатиоприн – иммунодепрессант, подавляет синтез антител и ДНК, снижает число Т- и В-лимфоцитов, оказывает сильное противовоспалительное действие. Азотиопирин оказывает миелодепрессивное влияние на костный мозг (панцитопения), обладает гонадо- и тератотоксичностью, токсически влияет на желудочно-кишечный тракт. Азатиоприн назначают по 150 мг/сут в течение 1,5 месяцев, далее 4–6 месяцев сначала по 100 мг/сут, затем по 50 мг/сут.

Иммуносупрессивные препараты, такие как колхицин и Циклоспорин А при прогрессировании и обострении заболевания является весьма эффективным при ЭАА. Назначают по 150–200 мг/сут в течение 4–6 месяцев с последующим приёмом по 100 мг/сут в течение 2 лет [33].

В двойном слепом рандомизированном исследовании PANORAMA оценивали безопасность и переносимость сочетания пирфенидона и N-ацетилцистеина у 123 больных ИЛФ. По серьёзным и жизнеугрожающим нежелательным явлениям различий не было, однако среди получавших эту комбинацию фотосенсибилизация возникла у 13%, а при монотерапии пирфенидоном - у 2% [21].

Врачи общей практики на догоспитальном этапе необоснованно назначают антибиотики, неправильно подбирают дозу кортикостероидов, не соблюдается гиповолемический режим.

При неэффективности лекарственной терапии рекомендована экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез). Плазмаферез является весьма эффективным способом лечения при остром и подостром течении ЭАА [29]. Назначение 1 раз в неделю 2–3 сеанса плазмафереза снижает применение высоких доз ГКС и повышает эффективность терапии системными гормонами.

При лечении ЭАА применены новые схемы. Наблюдаемые больные разделены на 4 группы: 1-ю группу составили пациенты с острым течением заболевания, в лечении которых использовали высокие дозы ингаляционного ГКС и курс плазмафереза, во вторую группу вошли больные с острым вариантом течения, которые получали терапию преднизолоном *per os*. Третья группа пациентов с подострым течением получала терапию преднизолоном и небулайзерную аэрозольтерапию, 4-ю группу составили пациенты с подострым течением заболевания, в лечении которых использовали стандартную дозу преднизолона *per os*. Терапия во всех группах продолжалась в течение 1 месяца. В результате проведённого исследования наиболее эффективным оказалось использование высоких доз ИКС в сочетании с плазмаферезом. В заключение следует подчеркнуть, что лечебные мероприятия должны проводиться комплексно, с учётом особенностей заболевания в каждом отдельном случае.

Всё вышеизложенное определяет актуальность данного исследования. Данной проблеме посвящено настоящее исследование.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования

Работа проведена на кафедре внутренних болезней №3 ТГМУ им. Абуали ибни Сино на базе пульмонологического отделения ГУ НМЦ РТ в период с 2010 по 2018 гг. В результате проведённых исследований из 203 ИЗЛ ЭАА выявлен у 123 человек, туберкулез лёгких - у 35, лейкемическая инфильтрация лёгких – у 23, аспергиллез лёгких – у 15, метастатический рак лёгких – у 4, карциноматоз – у 3 больных (рис. 1).

Среди обследованных 123 пациентов с ЭАА мужчин было 73 человека (59,3%), женщин - 50 человек (40,6%), в возрасте от 18 до 67 лет.

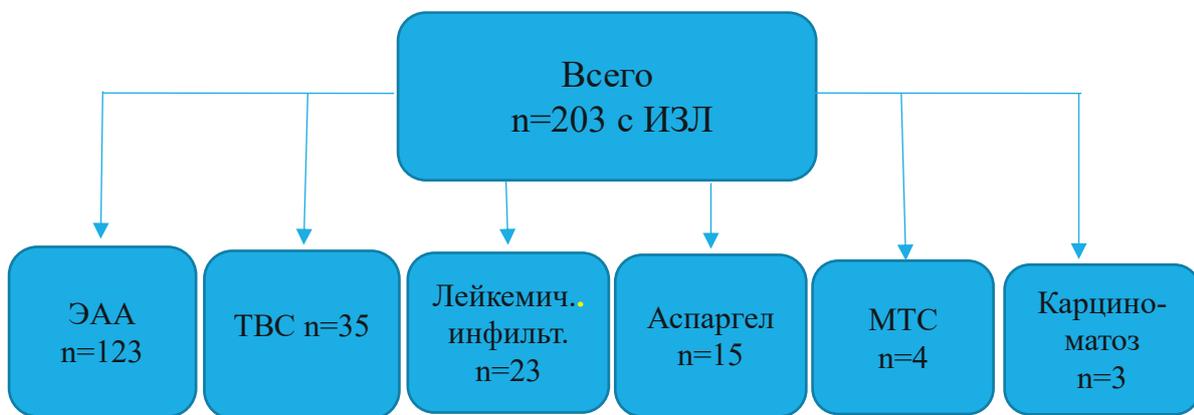


Рис. 2.1. - Структура интерстициальных заболеваний лёгких у обследуемых пациентов

В Республике Таджикистан больные с острым (31,5%) и подострым (35,2%) течением ЭАА зарегистрированы преимущественно в возрасте 38-48 лет и хроническим течением (37,2%) 59-67 лет. Несколько меньшую группу составили пациенты с острым (10,1%) и подострым (5,8%) течением ЭАА в возрасте 49-58 лет (таб. 2.1).

Распределение пациентов с ЭАА в зависимости от возрастного аспекта и пола представлена в таб. 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом в зависимости от возраста и пола

Пол	ЭАА с острым течением n=47 (в годах)										Всего	
	18-27 года		28-37 лет		38-48 лет		49-58лет		59-67			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	вбс.	%
Муж.	7	14,8	8	17,0	10	21,2	5	10,6	3	6,3	33	70,2
Жен.	3	6,3	3	6,3	5	10,6	1	2,1	2	4,2	14	29,7
Всего	10	21,2	11	23,3	15	31,8	6	12,7	5	10,5	47	100,0
ЭАА, подострое течение n=17												
Муж.	3	17,6	1	5,8	3	17,6	3	17,6	1	5,8	11	64,7
Жен.			2	11,7	3	17,6	1	5,8			6	35,2
Всего	3	17,6	3	17,6	6	35,2	4	23,5	1	5,8	17	100,0
ЭАА, хроническое течение n=59												
Муж.	5	8,4	6	10,1	3	5,0	4	6,7	17	28,8	35	59,3
Жен.	5	8,4	6	10,1	8	13,5	2	3,3	5	5,9	24	40,6
Всего	10	16,9	12	20,2	11	18,5	6	10,1	22	37,2	59	100,0

Проведённый анализ возрастно-полового аспекта показал, что во всех группах преобладали мужчины над женщинами и основной контингент составили больные возрастных групп от 38 лет до 67 лет.

Все пациенты ЭАА распределены на 3 сравниваемые группы: I – в группе с острым течением заболевания было 47 чел. (38,2%), II группа – с подострым течением - 17 чел. (13,8%) и III – гр. - 59 чел. (47,9%) -хроническим течением заболевания (рис. 2).

Следует отметить, что рецидивирующим вариантом ЭАА не встречались.

Необходимо отметить, что пациенты всех групп были в *тяжёлом состоянии*. Группу контроля составили 30 здоровых лиц.



Рис. 2. 2. - Распределение больных с ЭАА в зависимости от варианта течения

Обоснование включения в работе: экзогенный аллергический альвеолит.

Обоснование исключения из работы: внелёгочные онкологические заболевания лёгких, нарушения функции почек в стадии декомпенсации, септическое состояние, несогласие пациентов.

Диагноз ставился согласно классификация ИЗЛ, принятой МКБ-10 (кодом-J84.1) и комиссией Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2002 г).

Распределение больных ЭАА в зависимости от социального статуса представлено в таблица 2.

Как видно в таб. 2.2., из общего числа поступивших больных в пульмонологическое отделение ГУ НМЦРТ с ЭАА жителей села было 87 чел. (колхозников) (70,7%), города (рабочие – 25 чел.), (служащие – 11 чел.). Всего - 36 чел. (29,2%).

Следовательно, сельские жители РТ в 2,4 раза преобладали над городскими жителями, что совпадает с данными зарубежных авторов.

Таблица 2.2. - Распределение больных ЭАА в зависимости от социального статуса (n=123)

Течение	Социальный статус						Всего n=123:	
	Рабочие (p1)		Служащие (p2)		Колхозники (p3)			
	Абс	%	Абс	%	абс	%	абс.	%
Острое	16	34,0	8	17,0*	23	49,0***	47	38,2
Подострое	5	29,4	-	-	12	70,5	17	13,8
Хроническое	4	6,7	3	5,0**	52	88,1***	59	48,0
Всего:	25	20,0	11	8,9	87	70,7***	123	100,0

Примечание: *- статистически значимые различия между рабочими и служащими при остром течении заболевания; ** - статистически значимых различий нет между рабочими и служащими при остром и хроническом течении заболевания при $p < 0,05$; *** - статистически значимые различия между рабочими и служащими, а также между служащими и колхозниками при остром и хроническом течении заболевания (по Манна – Уитни).

2.2. Методы исследования

Клиническое обследование проведено по общепринятым стандартам. Лабораторные методы обследования включают общеклинические анализы крови, биохимический анализ крови. Проанализировано цитологическое исследование мокроты, микроскопическое исследование мокроты с целью обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом Циля-Нельсена, диагностика туберкулёза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика) в аппарате «Нен-Export» (в РЦБТ), для анализа образцов сывороток для выявления антител и антигена ВИЧ - использовали метод непрямой иммунофлюоресценции, определение вирусных нуклеиновых кислот – ПЦР диагностики (в «Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИДом»).

Аллергологическое обследование проводится путем подробного сбора анамнеза и иммуноферментным анализом крови (ИФА), выявлены специфические антитела различных иммунохимических классов, к панели антигенов.

Сбор аллергологического анамнеза является самым доступным, наиболее информативным и важным методом специфического исследования. У наших наблюдаемых больных анамнез был собран в определенной последовательности, по схеме:

1. Аллергологический анамнез в семье в настоящем и в прошлом.
2. Аллергические заболевания в анамнезе.
3. Аллергическая реакция на введение вакцин и сывороток.
4. Наличие медикаментозной реакции.
5. Сезонное обострение заболевания (лето, осень, зима, весна).
6. Влияние климато-погодных условий на течение заболевания.
7. Влияние психоэмоциональных и физических факторов.
8. Связь с простудными заболеваниями.
9. Связь с менструальным циклом, лактационным периодом, беременностью, родами.
10. Начало и место приступов удушья.
11. Наличие алиментарной и бытовой аллергии.
12. Жилищно-бытовые условия.
13. Профессиональные вредности.

Иммунологическое исследование. Определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов путем их полимеризации полиэтиленгликолем (Осипов С.Г., 1981), уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ЗАО «ДИАплюс», Москва). Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции (использовались анти - CD-моноклональные антитела института иммунологии г. Москва – определяли CD3, CD4, CD8, CD20), концентрации иммуноглобулинов А, М, G. Проведён иммуноферментный анализ крови (ИФА) для выявления причинных факторов риска развития ЭАА, которые дали возможность выявить специфические антитела различных иммунохимических классов, к панели антигенов.

Рентгенологическое исследование лёгких проведено согласно с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре (Виннер М.Г., Гольдельман А.Г., Краева С.Л., 1992). КТВР проводили на аппарате "Toshiba".

Исследование вентиляционной функции лёгких проводили методом спирометрии (спирометром «МАС-1»). Использовали частоту дыхания, жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ); максимальную вентиляцию лёгких (МВЛ); форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ); объём форсированного выдоха (ОФВ1); отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; резерв дыхания; пиковую объёмную скорость (ПОС); объёмную форсированную скорость выдоха.

С целью изучения состояния **систем гемостаза** у больных использован следующий набор коагулологических исследований: время свертывания крови (ВСК) по Сухареву; время рекальцификации плазмы (ВРП) по Бергергофу-Рокка; протромбиновый индекс (ПИ) одноступенчатым методом по Квику; тромбиновое время (ТВ) по Сирмаи; время рекальцификации плазмы (ВРП) по Хауэлло, толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) по Сигу; определение фибринолитической активности цельной крови (ФАК) по объёму третьей фракции и гематокриту по Кузнику и Котовщикову; концентрация фибриногена гравиметрическим методом по Рутбергу с модификацией расчета по Котовщиковой и Федоровой; вязкость крови определяли на анализаторе крови реологическом АКР (Россия), при скорости сдвига 3-300 с⁻¹

Проведена фибротреахеобронхоскопия с последующим количественным и клеточным исследованием бронхиального смыва (БАС) в лаборатории ГУ НМЦ РТ. Исследование бронхоальвеолярного смыва проводили в положении лёжа при выполнении диагностической фибробронхоскопии. Клеточное исследование БАС проводили с использованием иммерсионного объектива на основании подсчета не менее 500 клеток (альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы. Трансбронхиальную биопсию легких с гистологическим исследованием биоптата проводили по показаниям.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) проведено методом электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплерографии (ДГ). Функциональное состояние ССС проведено методом ЭКГ на аппарате «CardiofaxECC» – 9320 ОК, NihonKonden» (Япония, 2005). Для определения показателей электрического ремоделирования миокарда больным в исследуемых группах проводилась электрокардиография покоя в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ по методу Холтера. Запись ЭКГ осуществлялась на многоканальном электрокардиографе «CARDIOVIT AT-2» фирмы SHILLER. Определяли биоэлектрическую активность миокарда, нарушение ритма, степень дистрофических нарушений в сердечной мышце, его сократительную способность, прямые и косвенные признаки гипертрофии правого желудочка по Видимскому, изменения интервалов -PQ, QRS, относительное или истинное увеличение острия зубцов PII, III, aVF, их деформацию.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате эхокардиограф «Phillips 8D-800» (Германия) с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Для оценки диастолической функции правого желудочка определяли максимальную скорость раннего наполнения правого желудочка (E) и максимальную скорость позднего наполнения правого желудочка (A), а также их отношение (E/A). В четырехкамерной позиции измеряли размер правого и левого предсердий, правого желудочка (Фейгенбаум Х., 1999, Шиллер Н., Осипов М.А., 2008). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли методом постоянно-волновой доплерэхокардиографии по скорости трикуспидальной регургитации предложенным Yock P.G. и Ropp R.L. в 1984 году. СрдЛА рассчитывали по формуле A. kitabatake et al.: СрдЛА = - 2,8 x (AT/ET) + 2,4.

Ультразвуковые исследования органов грудной и брюшной полости и периферических лимфатических узлов проводились с аппаратом “Sonostar SS-7” (2013г).

Степень ЛГ оценивали по классификации [Рыбакова М.К., 2008]: СрДЛА 20-40 мм рт.ст. - умеренная ЛГ, 40-60 мм рт.ст. — значительная ЛГ, более 60 мм рт.ст. — высокой ЛГ.

Для статистической обработки материала использовали компьютерную программу статистического анализа «SPSS» (Statistical Package for Social Science), версия 11,0 для Windows. Применяли методы описательной статистики: вычисление средней арифметической и стандартных отклонений. Использовали параметрические критерии – t-критерий Стьюдента и непараметрические – критерии Манна-Уитни. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Факторы риска развития экзогенного аллергического альвеолита в зависимости от региональных особенностей Республики Таджикистан

Факторы риска развития ЭАА, прежде всего, зависят от региональных особенностей Республики Таджикистан: от её климатогеографических особенностей, экологической обстановки, социально-бытовых и санитарно-гигиенических условий и профессиональной принадлежности пациентов.

Нами получены некоторые результаты воздействия этих факторов на встречаемость и особенности течения ЭАА.

Влияние погодно-климатических условий (высокой температуры воздуха в летние и частично весенне-осенние месяцы) на больных ЭАА не вызывает сомнений [3].

Нами изучены сезонность поступления больных с ЭАА.

Все обследуемые наши пациенты с ЭАА (123 чел.) распределены в зависимости от сезона года: поступившие летом ($n=63$; 51,2%), поступившие осенью ($n=32$; 26,3%), поступившие зимой ($n=10$; 8,1%) и поступившие весной ($n=18$; 14,6%) (рисунок 3.1).

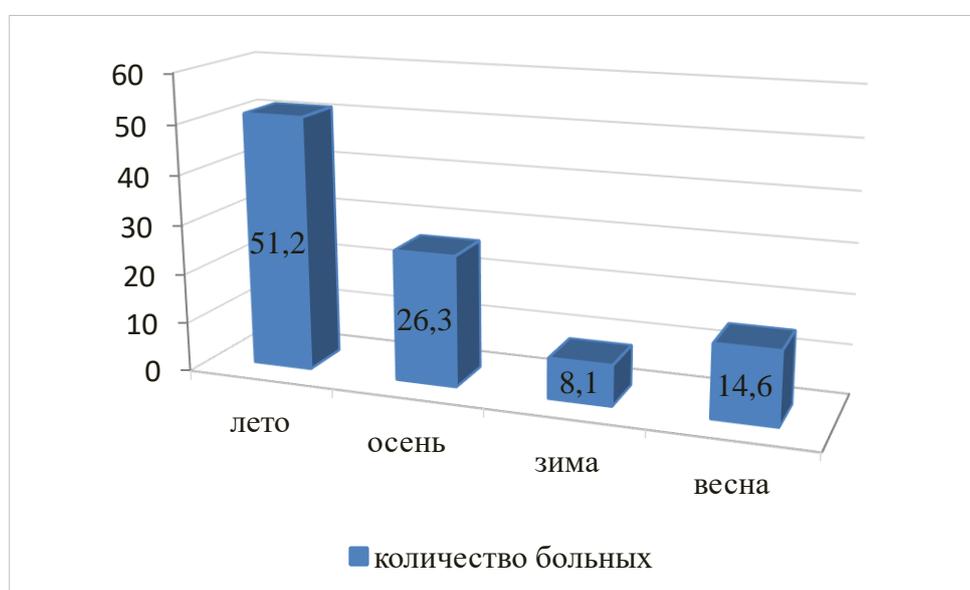


Рисунок 3.1. - Распределение пациентов с ЭАА в зависимости от времени года

На представленной рисунок 3.1 видно, что большая часть больных с ЭАА поступила в стационар в летний и осенний периоды, низкая - в весенний и зимний периоды, а по некоторым литературным данным ЭАА, встречается и в горных районах, отличающихся сырым и холодным климатом [49].

Проведённые исследования аллергологического статуса у больных ЭАА выявили, что показатели в различных климатогеографических зонах имели определенные отличия.

Возможно, это связано с тем, что в РТ в летнее жаркое время запыленность воздуха велика, а в осенний сезон начинаются хлопкоуборочные и другие сельскохозяйственные работы.

Распределение больных ЭАА в зависимости от течения заболевания и региона проживания представлено на рисунок 3.2.

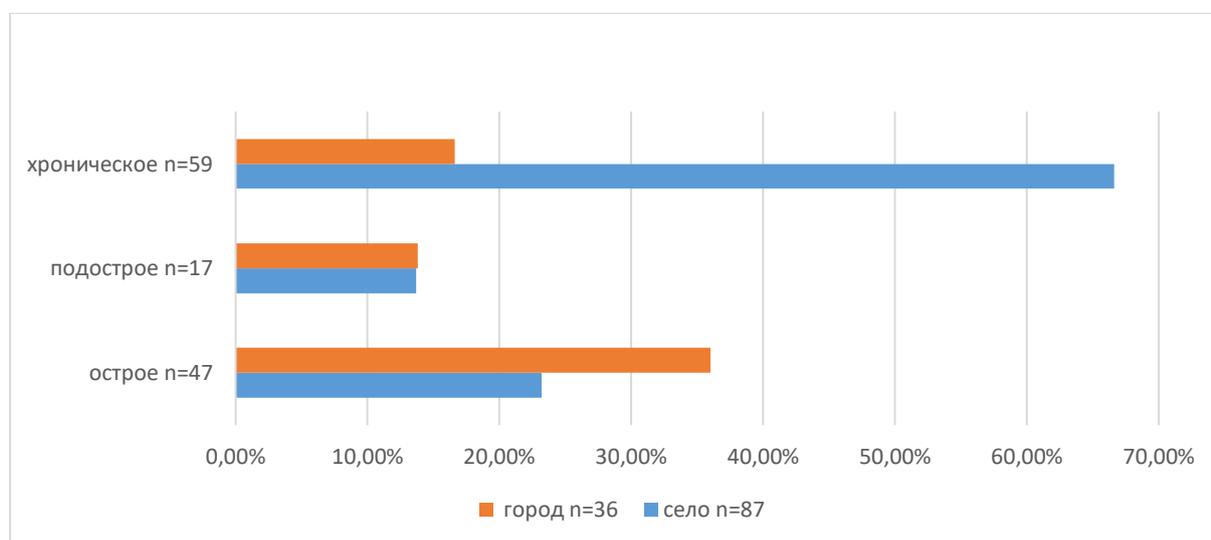


Рисунок 3.2. - Распределение больных ЭАА в зависимости от течения заболевания и региона проживания

На представленном рисунке 3.2 видно, что большая часть больных в РТ поступила в стационар в летний и осенний периоды, наименьшая - в весенний и зимний периоды, тогда как анализ литературных данных показывает, что ЭАА встречается в географических широтах, отличающихся сырым и холодным климатом, в горных районах после периода дождей.

Распределение поступления больных в зависимости от времени года возможно, связано с тем, что в жаркий летний период отмечается высокая запылённость воздуха, а осенью объясняется началом в РТ хлопкоуборочной страды и других сельскохозяйственных работ.

Приводим выписку из истории болезни. Сезонное возникновение (в конце сентября) проявлений типичного экзогенного аллергического альвеолита мы наблюдали у рабочего овощехранилища. Больной, 57 лет, житель района Рудаки. Работает в овощехранилище, где вдыхает много различных запахов и пыли. С его слов, с момента входа в овощехранилище появляется одышка, приступообразный кашель, чувство нехватки воздуха, сердцебиение. На 3-й год у больного появились постоянная одышка, кровохарканье, периодически сопровождающиеся приступами удушья, отёки на ногах и акрацианоз. До поступления в клинику больной неоднократно получал антибиотикотерапию, которая была неэффективной.

*Диагноз хронического фиброзирующего альвеолита и присоединения *Cop-pulmonalis* был поставлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективных, функциональных исследований сердечно-сосудистой системы и рентгенологических данных.*

На КТВР выявлено расширение бронхов, нарушение лёгочной архитектоники, утолщение междольковых перегородок и «сотовые» изменения.

Результаты бронхоальвеолярного лаважа редко специфичны для данного диагноза. В случае установления диагноза по данным КТВР и при формировании «сотового лёгкого» проведение БАЛ не рекомендуется [58].

Таким образом, этот случай из клиники ещё раз доказывает, что погодно-климатические условия, несомненно, влияют на течение ЭАА. С другой стороны, длительный контакт пациента с различными запахами и пылью в овощехранилище способствует прогрессированию заболевания и развитию хронической лёгочно-сердечной недостаточности.

Частота поступивших больных ЭАА в зависимости от клинических вариантов зависела от региона проживания. У жителей города превалировало острое и подострое течение заболевания по отношению к жителям села (69,4% и 25,2%), тогда как у жителей села лидировало хроническое течение ЭАА по отношению к лицам, проживающим в городе (66,6% и 16,6%). Распределение больных ЭАА в зависимости от течения заболевания и региона проживания представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Распределение больных с ЭАА в зависимости от региона проживания и течения заболевания

Течение заболевания	абс.	Место проживания				
		Село n=87		Город n=36		
		абс.	%	абс.	%	P
Острое	n=47	22	25,2	25	69,4*	<0,001
Подострое	n=17	12	13,7	5	13,8	>0,05
Хроническое	n=59	53	66,6	6	16,6*	<0,001
Всего:	n=123	87	100,0	36	100,0	

Примечание: *-<0,001 статистически значимые различия между пациентами

Аллергологическое исследование проведено пациентам с ЭАА путём тщательного сбора анамнеза и иммуноферментным анализом крови (ИФА), выявлены специфические антитела различных иммунохимических классов, к панели антигенов (рисунок 3.3).

В Республике Таджикистан основными причинами ЭАА между острым (I гр.), подострым (II гр.) и хроническим (III гр.) течением заболевания явились: вдыхание хлопковой (70,2%; 41,1%; 15,2%) и зерновой пыли (53,1%; 23,5%; 48%); сена (31,9%; 23,5%; 6,7%), пыльцы чинара (31,9%; 23,5%; 8,4%), кукурузы (27,6%; 29,4%; 8,4%), микоплазмы (10,6%; 23,5%; 8,4%), домашней пыли (8,5; 29,4% 10,1%) и бактерий (8,5%; 17,6%; 32,2%), и аспергеллы (8,4%; 17,5%; 31,9%) (рисунок 3.3.).

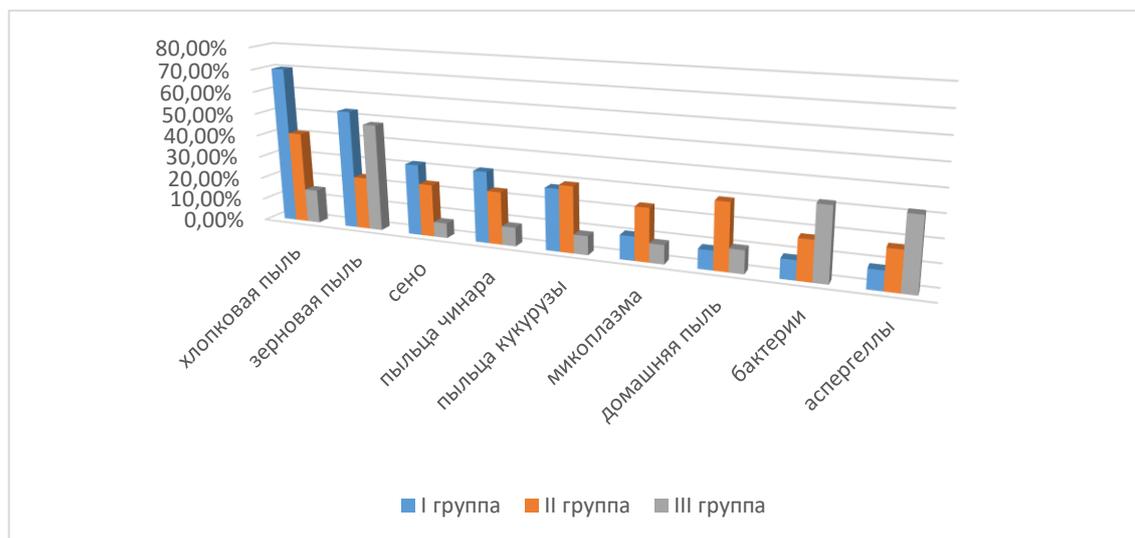


Рисунок 3.3. - Характер сенсibilизации к основным подгруппам аллергенов больных ЭАА в зависимости от варианта течения заболевания

Таким образом, если в разных странах и регионах мира наиболее преобладающими факторами развития ЭАА явились птичий антиген и массивная экспозиция плесневых грибов, тогда как в Республике Таджикистан у пациентов с острым и подострым течением ЭАА превосходящую роль играет пыльца хлопка, зерна, чинара и микоплазмы, а при хроническом течении преобладали пыль зерна, бактерии и аспергеллы.

Приводим клинический случай из практики.

Больная была доставлена в стационар с остро развившейся дыхательной недостаточностью (частота дыхания 35 в 1 мин), возникшей после того, как она побывала на хлопкоочистительном заводе. Диагноз острого альвеолита был поставлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективных и рентгенологических данных. Больная жаловалась на приступы удушья, одышку, на сухой кашель, повышение температуры, озноб, потливость, слабость, общее недомогание, гриппоподобное состояние, головные боли, цианоз.

На КТВР выявлены участки пониженной прозрачности паренхимы по типу «матового стекла». После ГКС терапии через 2 недели общее состояние нормализовалось.

Картина рентгенографии лёгких в пределах нормы. Было проведено повторное обследование больной, включавшее исследование бронхоальвеолярных смывов до и после использования пыльцы хлопка в условиях естественной провокации. Вскоре после экспозиции развился лёгкий приступ удушья, фебрильная реакция, возросло число нейтрофилов в составе бронхоальвеолярных смывов.

Таким образом, этот случай из клиники острого проявления биссиноза ещё раз доказывает способность пыльцы хлопка вызывать резкий бронхоспазм, проявляющийся асмодным или же гриппоподобным вариантом течения ЭАА.

Мы пронаблюдали интересный случай с поздно установленным диагнозом «аспергелллёз лёгких».

Больная Ж.1953г.р., жительница района Бохтар, поступила в пульмонологическое отделение ГУ НМЦРТ с предварительным диагнозом «полисегментарная пневмония». Больная жаловалась на кашель с трудноотделяемой слизисто-гнойной мокротой, повышение температуры тела до 38°C-39°C, одышку, недомогание. С её слов, болеет в течение 3-х лет. Из анамнеза выяснено, что она подрабатывала уборщицей в овощном ларьке, который размещался в полуподвальном сыром, с плесенью помещении.

На догоспитальном этапе больная неоднократно получала антибиотикотерапию (гентамицин, ампициллин, офлоксацин).

В общем анализе крови: Нв - 135 г/л, лейкоциты $12,0 \times 10^9$ /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, до 19% палочкоядерных, 7% эозинофилов. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и на КТВР определяются округлённые тени ровными краями с чёткими очертаниями в виде колец с размерами 2,5-5 см в поперечнике.

Был поставлен диагноз: «полисегментарная пневмония» и назначена терапия: цефтриаксон, метронидазол, дезинтоксикационная терапия. Через 10 дней после проведённой антибактериальной, дезинтоксикационной, общеукрепляющей терапии ни клинических, ни гематологических, ни рентгенологических изменений не было отмечено. Общее состояние ухудшилось: боли в грудной клетке и одышка нарастали, интоксикационный синдром прогрессировал, температура тела достигала до 40°C, появилось кровохарканье. Больная проконсультирована онкологом, фтизиатром и торакальным хирургом. Туберкулёз лёгких и онкопатология были исключены.

Учитывая неэффективность антибактериальной терапии, было заподозрено грибковое поражение лёгких.

В сыворотке крови по методике использования полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мокроте и в БАЛ обнаружены антигены *Aspergillus*.

Была назначена терапия амфотерицином В, на фоне которой улучшилось общее самочувствие, снизилась температура тела до 37,0-37,2 °С, улучшились гематологические, рентгенологические показатели. Анализ на IgE в крови (антитела к аспергиллам) был в пределах нормы.

Таким образом, в случаях обнаружения узловых образований в лёгких, окруженных по периферии зоной «матового стекла» и округлённых теней с ровными краями, с чёткими очертаниями в виде колец размером 2,5-5 см в поперечнике и при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии, необходимо дообследовать больных на грибы рода *Aspergillus* в мокроте, в сыворотке крови и БАЛ. Проведённая специфическая терапия амфотерицином «В» является высокоэффективной.

Проведённое исследование аллергологического статуса у больных ЭАА показывало, что полученные данные в различных климатогеографических зонах имели определённые различия.

Распределение поступления больных в зависимости от времени года, возможно, связано с тем, что в жаркий летний период отмечают запыленность воздуха, а осенью это связано с началом в Республике Таджикистан

хлопкоуборочной кампании и других сельскохозяйственных работ. В жаркое летнее время у хлопкоробов, занятых обработкой хлопка и льна, может возникнуть ЭАА [33].

Хлопковая пыль состоит из минеральных примесей, бактерий и плесневых грибов.

Изучение особенностей аллергологического статуса у больных с ЭАА, в зависимости от региона проживания в Таджикистане, представляет как научный, так и практический интерес. По литературным данным, наиболее часто аллергические заболевания среди взрослого населения наблюдаются в условиях низкогорья, а наиболее низкие - в условиях высокогорья [50].

Нами проанализированы пациенты ЭАА, проживающие в различных регионах Республики Таджикистан, за период 2000-2018 гг.

Нами получены некоторые результаты воздействия этих факторов в зависимости от региона проживания.

Пациенты, страдающие ЭАА, проживающие в различных регионах РТ представлены на рисунок 3.4.

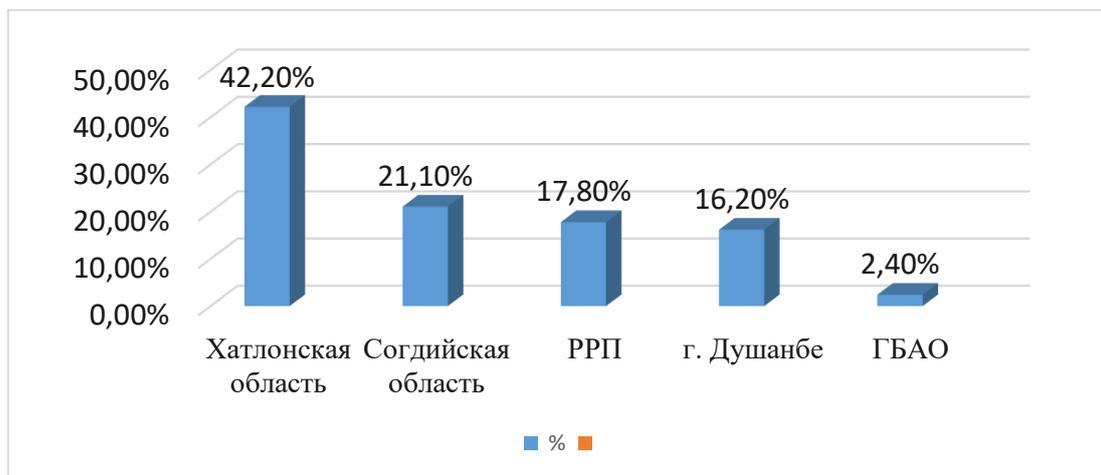


Рисунок 3.4. - Пациенты, страдающие ЭАА, проживающие в различных регионах РТ

Пациенты, проживающие в Хатлонской области, составили 52 чел. (42,2%) (из них из города - 7 чел., из села - 45 чел.), в Согдийской области - 26

чел. (21,1%) (из них из города – 6 чел., из села – 20 чел.), в РРП – 22 чел. (17,8%) (из города – 3 чел., из села – 19 чел.), в г. Душанбе – 20 чел. (16,2%) и в ГБАО – 3 чел. (2,4%).

Анализируя данные рис. 3.4. необходимо отметить, что у пациентов Хатлонской области ЭАА в 2 раза чаще (42,2%) встречался по отношению к жителям, проживающим в Согдийской области (21,1%), тогда как по отношению к жителям РРП и г. Душанбе 2,3 и 2,6 раза чаще.

Малый процент поступления больных (2,4%) из ГБАО, возможно, связан с экологически чистым горным воздухом.

Таким образом, в условиях горного климата наблюдается минимальная степень загрязненности атмосферного воздуха, что, в свою очередь, не способствуют распространению аллергических заболеваний.

Превалирование поливалентной сенсибилизации у пациентов с ЭАА, проживающих в Хатлонской и Согдийской областях, связано с тем, что в этих регионах обнаружен длительный период цветения причинно-значимых аллергенов, с другой стороны на территории Хатлонской и Согдийской областей РТ расположено большое количество крупных предприятий: хлопкоочистительных, стеклотарных, кожевенно-обувных, мукомольных, химических, деревообрабатывающих и богатые залежи полиметаллических руд [26].

Таким образом, нами установлена зависимость показателей аллергологического статуса у пациентов с ЭАА от экологической характеристики района проживания.

У деревообработчиков старшего возраста длительное время контактировавших с древесиной, развивается астмоидный вариант ЭАА. В первые часы после контакта с продуктами обработки древесины развиваются приступы удушья, отмечается кашель и артралгия. Аускультативно в лёгких выслушиваются рассеянные сухие хрипы.

При рентгенологическом исследовании выявляют эмфизиматозно-интерстициальный симптомокомплекс [14,16].

Приведём клинический случай из практики.

Пациент А., 47 лет, столяр-мебельщик, поступил в пульмонологическое отделение ГУ НМЦРТ в тяжёлом состоянии. Отмечает длительный контакт с древесной пылью. После каждого контакта с древесной пылью отмечает появление сухого кашля, одышки, сердцебиения, приступов затрудненного дыхания. Обратился семейному врачу по месту жительства. Был установлен диагноз бронхиальной астма и назначены Бекламетазон 250 мкг дважды в сутки, амброксол, супрасти. После проведенной терапии вышеописанные симптомы уменьшились, общее состояние несколько улучшилось. Но вновь при повторном контакте с древесной пылью вновь появились вышеописанные жалобы и начали беспокоить одышка, кровохарканье и повышение температуры тела до 39 °С. Обратился к пульмонологу и был установлен диагноз пневмония, назначена терапия цефатоксином в течение 7 дней с отрицательной динамикой: на фоне высокой температуры тела присоединились одышка, кровохарканье, сухой кашель и боли в грудной клетке. Больной был госпитализирован в пульмонологическое отделение ГУ НМЦ РТ. При поступлении общее состояние тяжелое. На обзорной рентгенограмме была выявлена мелкоочаговая инфильтрация в нижних долях обоих легких, что подтвердилось при КТВР. Был установлен диагноз «двусторонняя бронхопневмония», назначенная антибиотикотерапия с цефтриаксоном без положительного эффекта.

Назначен ципрофлоксацин по 100,0x2 раза внутривенно. Несмотря на проведенную антибактериальную терапию общее состояние резко ухудшилось, приступы удушья участились, аускультативно в легких с обеих сторон в нижних отделах появились крепитирующие хрипы, в общем анализе крови отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов до 53 мм/ч,

появился лейкоцитоз (15×10^9), палочкоядерный сдвиг до 12%. Инфильтративные изменения на рентгенограмме увеличились. В проведенной диагностической бронхоскопии патологических специфических изменений в бронхах и в БАЛ не выявлено.

Исследование вентиляционной функции лёгких показало снижение как объемных, так и скоростных показателей: ЖЕЛ – 75% д.в., ОФВ1 – 73% д.в., МОС75, МОС50, МОС25 – 55, 5; 83% д.в. соответственно, РО2 – 66 мм рт. ст., РСО2 – 33 мм рт. ст. Было заподозрено метастатическое поражение лёгких. В связи с тяжелым состоянием больному биопсию легкого не проводили. Исследование крови на онкомаркеры, антитела к хламидийной и микоплазменной инфекции, анализ мокроты на БК и Gen-Export были отрицательными. Проведенная кортикостероидная терапия преднизолоном в дозе 40 мг в сутки оказалась эффективным. После этого приступы удушья прекратились, нормализовались температура тела и гематологические показатели, рентгенологически отмечена положительная динамика. В связи с улучшением состояния провели чрезбронхиальную биопсию, где было выявлено наличие серозной жидкости в альвеолах, преимущественно лимфоцитарной инфильтрации межальвеолярных перегородок и альвеол.

Гистоморфологическое заключение – ЭАА, активная фаза. Учитывая анамнестические данные, контакт с древесной пылью, было рекомендовано поменять профессию.

Таким образом, пациенту был установлен клинический диагноз: «экзогенный аллергический альвеолит, хроническое течение, активная фаза. ДН II степени. Ранняя диагностика основных клинических симптомов, показатели КТВР и БАЛ могут предотвратить необратимые лёгочные и внелёгочные осложнения.

Экологическая загрязнённость воздушной среды, водных и земельных ресурсов приводят к различным аллергическим заболеваниям.

Широкое применение пестицидов (24,1кг/га) в Таджикистане приводит к загрязнению воды, почвы, пищевых продуктов и развитию ряда хронических заболеваний [7, 168].

Нами иллюстрировано приведённое ниже наблюдение за больным, имевшим контакт с пестицидами.

Больной Д., 1963 года рождения, житель города Турсунзаде, доставлен в приёмный покой ГУНМЦ РТ с жалобами на сухой кашель, одышку, чувство нехватки воздуха, на общую слабость, головную боль, повышение температуры тела. При опросе установлено, что имеет постоянный контакт с сельскохозяйственными удобрениями (пестицидами). В последнее время стал отмечать раздражительность, недомогание, быструю утомляемость, головокружение, расстройство сна.

Последние два месяца заболевание началось постепенно: появились одышка, сухой кашель, головные боли, тошнота, головокружение и повысилась температура тела. В течение 2-х месяцев больной трижды получал антибиотикотерапию (цефтриоксон, офлоксацин, амикацин) и преднизолон в дозе 30 мг в сутки по поводу якобы от тяжёлой бронхопневмонии, что оказалось неэффективным. В последнее время появилась кровоточивость десен, «синяки» на теле, нарастала общая слабость. При объективном осмотре общее состояние тяжёлое, положение ортопное, выраженный акрацианоз. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной и интоксикационной недостаточностью. Частота дыхания 27-29 в минуту.

В общем анализе крови обнаружена панцитопения: эритроцитопения - $2,3 \times 10^{12}/л$, лейкопения - $2,5 \times 10^9/л$, тромбоцитопения - $80 \times 10^9/л$.

Микобактерии Коха в мокроте при многократном исследовании с использованием различных методов не обнаружены.

На КТВР и обзорной рентгенографии обнаружены очаговоподобные и пятнистые тени дольковых и субдольковых ателектазов; диффузное уплотнение плевры; структура корней легких снижена (рисунок 3.5.).



Рисунок 3.5. - У пациента Д. на обзорной рентгенограмме очаговоподобные и пятнистые тени дольковых и субдольковых ателектазов, диффузное уплотнение плевры, структура корней лёгких снижена

При бронхоскопии — двусторонний субатрофический эндобронхит. В БАЛ обнаружены неспецифические показатели клеточного состава. Возможно, это было связано с неоднократным получением антибиотиков и ГКС терапии.

Исследование пунктата костного мозга показало уменьшение количества миелокариоцитов и мегакариоцитов, снижение клеточности; замещение красного костного мозга жировым (желтым). На ЭКГ – синусовая тахикардия 115 в мин, вертикальное положение ЭОС.

На эхокардиографии - отмечают гипертрофия правых отделов сердца и легочная гипертензия средней степени тяжести (конечно – диастолический размер правого желудочка – 2,97 см (то есть в 1,5 раза больше нормы), увеличен размер полости правого предсердия – более 4,3 на 6,3 см (в норме 3,7 на 4,7 см).

На основании комплексного клинко-рентгенологического исследования поставлен диагноз: токсический экзогенный аллергический альвеолит, гипопластическая анемия. Больной находился под наблюдением гематолога.

Спустя 2,5 месяца после ГКС и заместительной терапии отмечено рассасывание инфильтративных изменений, некоторое улучшение гематологических показателей и восстановление вентиляции лёгких. Однако на КТВР мелкие узелковые уплотнения и гранулематозные образования в виде небольших конгломератов сохранились (рисунок 3.6.).

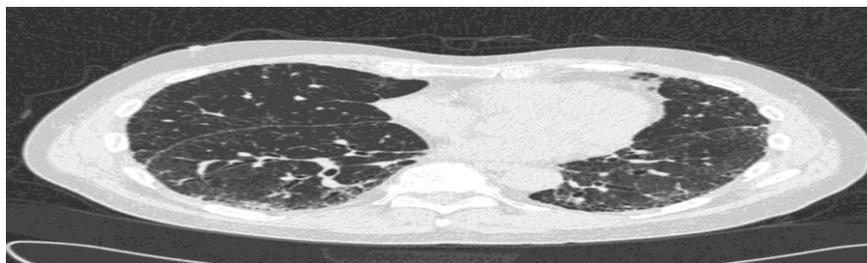


Рисунок 3.6. - У пациента Д., на КТВР очаговоподобные и пятнистые тени дольковых и субдольковых ателектазов; диффузное уплотнение плевры

Таким образом, учитывая вышеизложенное, необходимо подчеркнуть, что пестициды в данном случае токсически повлияли не только на лёгкие, но и на костный мозг, в результате чего развились одновременно токсический аллергический альвеолит и гипо-апластическая анемия.

3.2. Особенности иммунологического статуса у больных с ЭАА

Сравнительный анализ иммунологических показателей у пациентов с ЭАА в зависимости от различных вариантов течения выявил статистически значимые различия. У пациентов с хроническим (фиброзирующим) течением выявлена лейкопения, относительная лимфопения, достоверное снижение относительного и абсолютного числа CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы) и CD8+(Т-супрессоры) –лимфоцитов, концентрации IgG, IgM, числа IgE, уровня ЦИК, тогда как у больных с острым и подострым вариантом ЭАА выявлено достоверное повышение относительного и абсолютного числа CD3, CD4, CD8, CD20 – лимфоцитов и концентрации IgG, IgM, числа IgE и уровня ЦИК ($p < 0,01$) в 2-3 раза (таблица 3.3).

Следует отметить, что, по мнению Т.В. Виноградовой (1987), D. Peараоа и соавт. (1980), при аллергическом альвеолите комплексы антиген — антитела откладываются в тканях и стенках сосудов лёгких, вызывая их повреждение. Возможно, с этим и связано снижение числа IgE в крови у пациентов с хроническим вариантом ЭАА.

Таблица 3.3. - Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с различными вариантами ЭАА

Показатель	Здоровые Р 1		Вариант ЭАА		
			Острый	Подострый	Хронический
			Р 2	Р3	Р4
			n=47	n=17	n=59
Лейкоциты	109/л	7,5±0,43	13,3±1,5 p1-2<0,05	15,7±0,33 p2-3> 0,05	3,3±0,05 p1-4<0,001
Лимфоциты	%	30±2,3	45,4±0,9 p1-2>0,05	48,6±1,3 p2-3>0,05	12,4±1,3 p1-4<0,001
СДЗ	%	70,5±1,6	133,9±6,3 p1-2<0,01	107,6±5,3 p2-3>0,05	33,5±2,3 p1-4<0,001
СД ₄	%	42,06±1,8	67,5±5,3 p1-2<0,05	69,6±3,7 p2-3>0,05	22,0±4,37 P1-4<0,001
СД ₈ (%)	%	24,5±0,8	37,5±1,7 p1-2<0,05	38,9±1,9 p2-3>0,05	17,9±3,3 P1-4<0,001
СД ₂₀	%	10,0±5,0	39,0±3,5 p1-2<0,05	39,7±1,5 p2-3>0,05	5,0±2,5 P1-4<0,01
ЦИК.	ед. опт. плот.	18,7±0,13	100,5±2,55 p1-2<0,001	103,0±3,7 p2-3>0,05	11,3±1,5 P1-4<0,01
IgA	г/л	2,45±0,21	3,90±9±0,17 p1-2>0,05	4,59±0,33 p2-3>0,05	1,23±0,03 P1-4<0,01
IgM	г/л	2,0±0,25	4,93±0,27 p1-2<0,05	4,77±0,1 p2-3>0,05	1,1±0,33 p1-4<0,01
IgG	г/л	10,5±0,8	30,5±0,87 p1-2<0,05	35,7±0,9 p2-3>0,05	5,3±0,03 P1-4<0,01
IgE,	МЕ/л	74,5±6,2	337±23,0 p1-2<0,001	369,3±17,0 p2-3>0,05	45,3±0,5 P1-4<0,01

Примечание: p > 0,05; 0,01; 0,001 - статистически значимые различия между показателями; p>0,05 - статистически не достоверны (по U-критерию Манна-Уитны)

Таким образом, степень иммунологических нарушений у больных ЭАА зависит от варианта его течения. У пациентов с хроническим течением ЭАА обнаружено достоверное снижение клеточного и гуморального иммунитета, тогда как у большинства пациентов с острым и подострым вариантом течения выявлено достоверное их повышение.

У некоторых пациентов с острым (23,4%) и подострым (29,4%) течением ЭАА показатели клеточного и гуморального иммунитета были нормальными, но это не может отрицать наличия у этих категорий лиц ЭАА.

Таким образом, сравнительный анализ иммунологического статуса показывает, что у пациентов с ЭАА, в зависимости от региона проживания РТ, выявлены достоверные различия, что, несомненно, подтверждает влияние климатогеографических факторов внешней среды на течение заболевания. Это ещё раз доказывает необходимость целенаправленного изучения влияния факторов внешней среды на развитие и прогрессирование ЭАА. Степень иммунологических нарушений у пациентов с острым вариантом ЭАА была более выражена по сравнению с больными, страдающими хроническим вариантом течения.

3.3. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита в зависимости от клинических проявлений

По нашим данным, клиническая картина ЭАА зависела от характера течения заболевания (острый, подострый, хронический) и их клинических проявлений (пневмониемодобный, асмодный и фиброзирующий). Клинически наиболее доброкачественные варианты заболевания экзогенным аллергическим альвеолитом отличались выраженным динамизмом. Это относится как к клиническим, так и рентгенологическим проявлениям заболевания. Устранение соответствующего антигенного воздействия на ранних стадиях заболевания вызывало стабилизацию или даже полное регрессирование бронхолегочного процесса. Решающую роль в обратимости легочных изменений играет своевременное выявление альвеолита на этапе

гранулематозных изменений, проявляющихся, в частности, диссеминацией, до развития необратимого фиброза.

Среди пациентов, страдающих острым и подострым течением ЭАА, в основном, превалировал пневмониеподобный (33 чел.; 70,2% и 11 чел.; 64,7%.) вариант течения. Асмоидный вариант всего составил 14 чел. (29,7%) и 6 чел. (35,2%), тогда как у пациентов с хроническим течением заболевания встречалась фиброзирующая (59 чел.) форма течения ЭАА.

С острым течением ЭАА обследовано 47 человек, 33 мужчины и 14 женщин, в возрасте от 17 до 67. Острое течение ЭАА развивалось спустя 3-8 ч после попадания аллергена в организм и продолжалось до 1 месяца.

Пневмониеподобная форма ЭАА сопровождалась одышкой, ознобом, повышением температуры тела до фебрильных цифр (38°C-39°C), сухим кашлем (23 чел.; 48,9%), со слизистой вязкой и скудной (15 чел.; 31,9%) и со слизистой продуктивной мокротой (9 чел.; 19,1%), кровохарканьем. У всех больных отмечались тахикардия, цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, слабость, боль в грудной клетке и в суставах. Одышка — в более половины случаев (51,9%) была не выше II степени и в 48,1% случаев у больных зарегистрирована одышка III степени, аускультативно выслушивались мелкопузырчатые хрипы.

При подробном сборе аллергологического анамнеза установлено, что в более чем половине случаев имел место контакт с хлопковой пылью (53,1%), с пылью чинары (31,9%) и зерновой пылью (31,9%). Средний показатель теста 6-минутной ходьбы был высоким и составил — $4\text{н}63,0 \pm 15,0$ метров.

Пациенты с асмоидным вариантом жаловались на приступы удушья, сухой кашель, одышку. Аускультативно прослушивались сухие свистящие хрипы [49, 50].

Таким образом, острое течение ЭАА зависит от формы заболевания (пневмониеподобный, асмоидный или гриппоподобный) и характеризуется острым началом и тяжелым течением.

С подострым течением ЭАА обследовано 17 человек, 11 мужчин и 6 женщин, в возрасте от 17 до 67 лет. Длительность заболевания составляла от 1 месяца до 1 года.

Пациенты с подострым течением жаловались на инспираторную одышку, кашель со слизистой вязкой, скудной мокротой (7 чел.; 41,1%), с продуктивной слизистой мокротой (10 чел.; 58,9%), одышку при умеренной физической нагрузке, субфебрильную температуру тела, повышенную утомляемость, снижение аппетита, похудение. При аускультации в лёгких выслушивали нежные крепитирующие хрипы.

Одышка I степени наблюдалась у 43,0% больных, II степени — у 54,0% и у 3,0% пациентов зарегистрирована одышка III степени.

Средний показатель теста 6-минутной ходьбы был высок и составил — $457,3 \pm 8,5$ метров.

Таким образом, у жителей города с острым и подострым течением заболевания, в основном, встречался пневмоподобный вариант течения ЭАА, тогда как у сельских жителей встречались асмодный и фиброзирующий варианты течения.

С хроническим (фиброзирующим) течением ЭАА обследовано 59 человек, 35 мужчин и 24 женщины, в возрасте от 17 до 67 лет. Продолжительность заболевания составила от 1 года до 12 лет.

Пациенты с хроническим течением жаловались на постоянную одышку, сухой кашель (86,4%), сердцебиение, головные боли, похудение. У 8 больных (13,5%) отмечен кашель со слизисто-гнойной мокротой. Превалировали проявления дыхательной и сердечной недостаточности. Наблюдали изменение концевых фаланг пальцев рук в виде "часовых стекол" и "барабанных палочек"(38,9%). Одышка II степени отмечена у 37 больных (62,7%), III степени - у 22 больных (37,2%).

На КТВР наблюдали проявление выраженного пневмосклероза и увеличение диссеминированных очаговых изменений в легких в виде

«сотового лёгкого». Аускультативно у всех пациентов выслушивали крепитационные хрипы.

Средний показатель теста 6 – минутной ходьбы был низкий и составил $377 \pm 8,5$ метров, что свидетельствует о более тяжёлом течении заболевания.

Следовательно, тест по 6 минутной ходьбе при хроническом течении ЭАА был ниже, чем у лиц с острым и подострым вариантами течения болезни.

Таким образом, прогностически наиболее неблагоприятным было хроническое течение ЭАА, и даже устранение контакта с аллергенами, применение кортикостероидной терапии не всегда позволяло добиться исчезновения клинических проявлений, особенно дыхательной недостаточности. Естественно, что у таких больных сохранялись пневмосклероз и эмфизема. Необходимо подчеркнуть, что ни одному из пациентов до поступления в клинику диагноз ЭАА не был установлен. Эти больные ошибочно расценивались как больные с острой и затяжной пневмонией, или как больные с туберкулезом или раком легких. В связи с этим, пациенты длительное время получали неадекватную антибактериальную и противотуберкулезную терапию. Ухудшение в состоянии было отмечено у 12 больных хроническим ЭАА, независимо от степени тяжести. Из этого числа наблюдавшихся больных двое умерли. Мы полагаем, что ухудшение в состоянии больных наступило вследствие продолжающегося контакта с причинно-значимым аллергеном и поздней постановкой диагноза ЭАА.

Малая осведомленность врачей первичного звена о ЭАА, неадекватная интерпретация клинико-рентгенологических изменений и малая доступность КТВР обуславливают позднюю диагностику.

Случай из практики.

В пульмонологическом отделении ГУ НМЦ РТ также наблюдался тяжелый случай заболевания ЭАА. Приводим это клиническое наблюдение.

Больной Г., 65 лет, житель сельской местности, колхозник. Поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на постоянную одышку, сухой

кашель, отёки на нижних конечностях, сердцебиение, повышение температуры тела. С его слов, заболевание началось осенью 2013 года, с возникновения кашля, через год присоединилась одышка при физической нагрузке. До 2015 г. больной не обследовался и не лечился, несмотря на усиливающуюся одышку. В 2016 г. состояние резко ухудшилось, что выражалось в значительном нарастании симптомов дыхательной недостаточности. Рентгенологически в этот период на фоне двустороннего диффузного пневмосклероза наблюдалась очаговая диссеминация. Заболевание расценивалось как двусторонняя бронхопневмония. Проводимая антибактериальная и бронхолитическая терапия была неэффективной. В 2016 г. больной был обследован в пульмонологическом отделении ГУНМЦРТ, где поставлен диагноз — фиброзирующий альвеолит — и начата гормональная терапия (преднизолон 60 мг/сут в течение 3 мес). Состояние больного временно несколько улучшилось, однако через 2 недели при снижении дозы гормона нарастала одышка, сердцебиение, появлялись отеки нижних конечностей. При поступлении наблюдалась выраженная одышка в покое, акроцианоз, отеки нижних конечностей. Частота дыхания — 27 в 1 мин; Аускультативно с обеих сторон в нижних долях выслушивались крепитирующие хрипы. Сердечные тоны были приглушены, акцент II тона на легочной артерии. Границы сердца расширены: левая — на 1,5 см влево от среднеключичной линии, правая — на 3,5 см вправо от края грудины. Частота сердечных сокращений 103 в минуту, АД 130/90 мм рт. ст. Печень увеличена в размере, выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см, безболезненная; селезенка не увеличена; живот мягкий, безболезненный; симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Общий анализ крови: эр. - 4 700 000, Hb 83,0 г/л. Лейкоциты - 15 000; эозинофилы - 9%; нейтрофилы - 47%; лимфоциты - 45%, моноциты - 4%. Анализ мочи: относительная плотность - 1011, белок - 0,066%. Рентгенологически в лёгких с обеих сторон отмечалась выраженная деформация лёгочного рисунка мелкосетчатого характера за счет уплотнения и инфильтрации соединительно – тканной

основы лёгких. Корни лёгких плотные, широкие за счет увеличения диаметра артериальных и венозных стволов, расширение бронхов, нарушение лёгочной архитектоники и утолщение междольковых перегородок и «сотовые» изменения. Границы сердца увеличены. ФВД. Снижение вентиляционной способности легких в результате изменений рестриктивного характера; ЭКГ — ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца; перегрузка правого предсердия, изменения миокарда. Из анамнеза выяснено, что больной работал 3 года птичником на птицефабрике. В последующие годы работал в библиотеке. При иммунологическом исследовании обнаружено снижение числа IgE в крови. Возможно, это связано с тем, что при ЭАА комплексы антиген — антитела откладываются в тканях и стенках сосудов легких, вызывая их повреждение.

Обнаружено также значительное снижение числа Т-лимфоцитов при одновременном угнетении их функции.

Клинический диагноз: хронический фиброзирующий экзогенный аллергический альвеолит. *Cop – pulmonalis*, декомпенсированная стадия. НК – IIIБ. Была продолжена гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) в сочетании с сердечно-сосудистыми, гипотензивными и мочегонными средствами. Спустя неделю состояние больного резко ухудшилось: прогрессировала степень дыхательной недостаточности. Нарастала одышка, цианоз слизистых оболочек, появились боли за грудиной.

На ЭКГ — ухудшение состояния миокарда в результате гипоксии и лёгочной гипертензии. Больной был переведен в отделение реанимации. Несмотря на проведенную интенсивную терапию нарастало явление лёгочно-сердечной недостаточности, что привело к тяжелым необратимым расстройствам метаболизма.

Такие тяжелые случаи течения ЭАА ещё раз подчеркивают, что ранняя диагностика основных клинических вариантов ЭАА предотвращает необратимые диффузные изменения в лёгких, что, в свою очередь, приводит к выздоровлению. Длительная экспозиция же аллергена ведёт к

прогрессированию лёгочно-сердечной недостаточности, развитию необратимых деструктивных изменений в интерстиции лёгких с рестриктивными и бронхообструктивными нарушениями в функции внешнего дыхания. Проведённая кортикостероидная и цитостатическая терапии на этой стадии являются неэффективными.

Таким образом, поздняя диагностика ЭАА приводит к необратимым осложнениям в лёгочной паренхиме.

3.4. Результаты рентгенологических исследований органов грудной клетки у больных с ЭАА

В Республике Таджикистан мы часто сталкиваемся с большими трудностями при постановке диагноза. Поздняя обращаемость больных, дороговизна, несвоевременное назначение рентгенологических исследований и их ошибочная трактовка часто влекут за собой позднюю диагностику заболевания или же приводят к летальному исходу. Это ставит вопрос о диагностике заболевания на максимально ранних этапах. В связи с этим, для выявления ЭАА на ранних стадиях целесообразно применение КТВР.

Таким образом, рентгенологическая картина у пациентов ЭАА была разнообразна в зависимости от варианта течения, её степень поражения нарастала по мере прогрессирования заболевания и хронизации процесса. Современное раннее назначение КТВР предотвращает позднюю диагностику и грозные осложнения ЭАА.

Нами выявлены - двухсторонняя локализация патологического процесса – у 75 (80,6%) пациентов, односторонняя – у 18 (19,4%), усиление лёгочного рисунка наблюдалось в 100% случаев. Для пациентов с острым течением (47 чел., 38,2%) ЭАА было характерно снижение прозрачности лёгочных полей по типу "матового стекла", появление узелково-сетчатых затемнений и узелков, не превышающих 3 мм, тогда как при хроническом течении (59 чел., 47,9%) выявили картину диффузного пневмосклероза и нарушение архитектоники лёгких в виде «сотового легкого».

Таким образом, в приведённых наблюдениях данные рентгенологического исследования у больных ЭАА различной природы позволяют не только установить преимущественное поражение бронхолегочных структур, но и определить фазу его развития, характер осложнений и формирующихся репаративных преобразований в легких, средостении и диафрагме. КТВР на современном этапе остаётся «золотым стандартом» в диагностике экзогенного аллергического альвеолита.

Группа сливающихся очаговых теней (пневмоподобный вариант) (70,2% и 64,7) и эмфизематозно-интерстициальные изменения (астмаподобный вариант) (29,7% и 35,2%) встречались у пациентов с острым и подострым вариантом течения ЭАА, тогда как ретикулярные изменения в результате утолщения лёгочной интерстиции при замещении его фиброзной тканью (фиброзный вариант) (47,9%), утолщение междольковых перегородок, утолщение стенок бронхов, расширение их просвета (тракционные бронхоэктазы) (28,8%), множественные мелкие фиброзные воздушные полости (0,5–2см), отражающие формирование «сотового» лёгкого (47,9%) и крупные множественные инфильтративные очаги более 10 мм (характерные для грибковых инфекций) были обнаружены у (31,9%) пациентов с хроническим течением ЭАА.

Таким образом, по ходу нашего научного исследования выявлено, что рентгенологическая картина у пациентов ЭАА была разнообразна в зависимости от варианта течения, ее степень поражения нарастала по мере прогрессирования заболевания и хронизации процесса.

Современное раннее назначение КТВР предотвращает позднюю диагностику и грозные осложнения ЭАА.

Случай из практики.

Больная С., 1957 года рождения, жительница района Рудаки. работница птицефабрики жаловалась на сухой кашель, сердцебиение, одышку при физической нагрузке. Начало заболевания связывает с переохлаждением. В 2015 году в августе месяце появились

приступообразный сухой кашель, одышка, сердцебиение, недомогание. Обратилась к семейному врачу. На обзорной рентгенографии были выявлены очаги диссеминации.

Был выставлен диагноз: двухсторонняя бронхопневмония. Дыхательная недостаточность II степени. Проводимая антибактериальная терапия была неэффективной.

В декабре 2015 г. общее состояние вновь ухудшилось, симптомы дыхательной недостаточности прогрессировали. Рентгенологически в этот период наблюдалась очаговая диссеминация в нижних долях обоих лёгких. Вновь была назначена антибактериальная (цефаксим), бронхолитическая (эуфиллин) и отхаркивающая терапия (амброксол). Проведённая терапия была неэффективной.

В 2016 г. больная была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГУ НМЦ РТ. Общее состояние больной при поступлении тяжёлое. Тяжесть обусловлена выраженной дыхательной недостаточностью. Объективно: акрацианоз, положение ортопное, отёки на нижних конечностях; ногтевые фаланги в виде барабанных палочек. Лимфатические узлы не увеличены.

Частота дыхания — 25 в 1 мин; При аускультации с обеих сторон в нижних долях прослушивались крепитирующие хрипы. Сердечные тоны приглушены, акцент II тона на лёгочной артерии. Пульс 115 в минуту, АД 170/90 мм рт. ст. Печень увеличена в размере, выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, безболезненная; селезенка не увеличена; живот мягкий, безболезненный; симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Анализ крови: эр. - 4 500 000, Hb 109,0 г/л. Лейкоциты - 10 000; эозинофилы - 5%; нейтрофилы - 397%; лимфоциты - 35%, моноциты - 3%. Анализ мочи: без особенностей. Рентгенологически в легких с обеих сторон отмечались хорошо очерченные линейные тени, выраженные интерстициальные изменения, узелковые затемнения (рисунок 3.7).

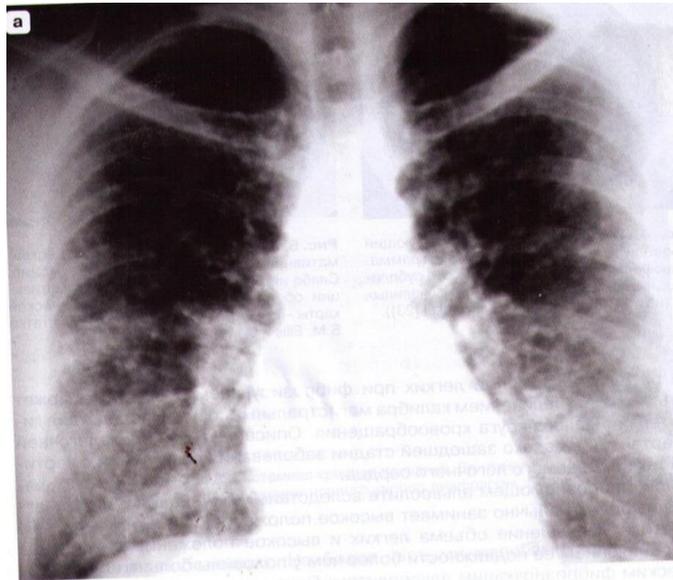


Рисунок 3.7. - Рентгенограмма пациентки «С», 1957 года рождения, с фиброзирующим альвеолитом («сотовое легкое»)

На КТВР на фоне диффузного пневмосклероза видна выраженная деформация легочного рисунка мелкосетчатого характера за счёт уплотнения и инфильтрации соединительнотканной основы лёгких, расширение бронхов, нарушение легочной архитектоники и утолщение междольковых перегородок в виде «сотового» лёгкого. Корни лёгких уплотнены (рис. 3.8.).

Туберкулиновые пробы были отрицательными, микобактерии туберкулёза в мокроте не обнаружены. При диагностической бронхоскопии патологии не выявлено. При цитологическом исследовании биопсийного материала — небольшое скопление эпителиоидно-клеточных бугорков с выраженными фиброзно-некротическими изменениями. Клинический диагноз: хронический экзогенный аллергический альвеолит. Исследование функции внешнего дыхания показало снижение вентиляционной способности лёгких ретрестиктвозного характера. На ЭКГ — ритм синусовый, горизонтальное положение электрической оси сердца; перегрузка правого предсердия, снижение процессов реполяризации в миокарде.



Рисунок 3.8. - КТВР у пациентки «С» с фиброзирующим альвеолитом («сотовое легкое»)

Клинический диагноз: «хронический фиброзирующий экзогенный аллергический альвеолит. Cor – pulmonalis, декомпенсированная стадия. НК – IIIБ». Была продолжена гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) в сочетании с сердечно-сосудистыми, гипотензивными и мочегонными средствами. На фоне гормональной терапии неоднократно повышалось АД до 170/100 мм рт. ст., однако в течение месяца состояние несколько улучшилось.

Таким образом, КТВР на современном этапе остаётся «золотым стандартом» в диагностике экзогенного аллергического альвеолита. В приведённом наблюдении данные рентгенологического исследования у больных ЭАА позволяют выявить фазу поражений бронхолегочных структур и развившихся осложнений.

3.5. Характер и микробиологическая структура мокроты у пациентов в зависимости от клинических проявлений ЭАА

Характер и структура микрофлоры мокроты у пациентов с ЭАА отличались в зависимости от варианта течения [5, 8, 9].

Характер мокроты у пациентов обследованных групп представлен в таблице 3.4.

Таблица 3.4. - Характеристика мокроты у пациентов обследованных групп

Характер мокроты	Течение ЭАА n=100					
	Острое n=47		Подострое n=17		Хроническое n=59	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Слизистая вязкая, скудная	15	31,9	7	41,1*	-	-
Слизистая, продуктивная	9	19,1	10	58,9**	43	72,8***
Слизисто-гнойная	-	-	-	-	16	27,2

Примечание: статистически значимые различия в зависимости от варианта течения ЭАА: при *- $p_{1-2} < 0,05$; ** - $p_{1-2} < 0,01$; *** - $p_{1-3} < 0,001$ (по U-критерию Манна-Уитни)

При остром варианте у 23 чел. (48,9%) встречался сухой кашель, кашель со слизистой вязкой и скудной мокротой был обнаружен у 15 чел. (31,9%), а со слизистой продуктивной мокротой у 9 чел. (19,1%).

При подостром варианте ЭАА кашель был со слизистой вязкой, скудной мокротой у 7 чел. (41,1%), с продуктивной слизистой мокротой у 10 чел. (58,9%), тогда как у пациентов с хроническим вариантом ЭАА постоянно отмечался мучительный кашель со слизистой мокротой у 43 чел. (72,8%) и слизисто-гнойной мокротой встречали у 16 пациентов (27,2%).

При исследовании бактериологического пейзажа мокроты у наших пациентов нами выявлены различия от приведённых литературных данных. По литературным данным, в этиологии ЭАА лидирующее значение принадлежит термофильным актиномицетам: *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus fumigatus* *Microspora faeni* [95, 96, 176], а, по нашим исследованиям, в бактериологическом пейзаже, в основном, преобладали *S. aureus*, *S. pyogenes* и *Mycoplasma pneumoniae*.

В более чем половине случаев у пациентов с острым (27 чел.; 57,4%), подострым (11 чел.; 64,7%) и хроническим течением (33 чел. 55,9%) ЭАА встречалась микоплазменная структура мокроты.

У пациентов с острой и подострой формой ЭАА, в основном, наблюдали сочетание двух возбудителей *Mycoplasma pneumoniae* и *S. aureus* (57,4% и 42,6%) и *Mycoplasma pneumoniae* и *S. aureus* (64,7% и 35,3%), тогда как у

пациентов с хронической формой отмечалось сочетание 3-х возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenius*,) (55,9%; 25,4%; 18,6%).

Микробиологическая структура мокроты у пациентов с ЭАА в зависимости от их варианта течения представлена в таблица 3.5.

Таблица 3.5. - Микробиологическая структура мокроты у пациентов с ЭАА в зависимости от их варианта течения

Микрофлора мокроты	Вариант течения ЭАА					
	Острый n=47		Подострый n=17		Хронический n=59	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	27	57,4	11	64,7*	33	55,9**
<i>S. aureus</i>	20	42,6	6	35,3*	15	25,4***
<i>S. pyogenius</i>	-	-	-	-	11	18,6
Итого:	47	100,0	17	100,0	59	100,0

Примечание: статистически значимые различия в зависимости от варианта течения ЭАА: при *- $p_{1-2} < 0,05$; ** - $p_{1-3} > 0,05$; *** - $p_{1-3} < 0,01$ (по U-критерию Манна-Уитни).

Таким образом, бактериологический пейзаж мокроты у пациентов с острой и подострой формой ЭАА отличался от пациентов, страдающих хронической формой ЭАА. В более чем половине случаев у пациентов с острым, подострым и хроническим течением ЭАА встречалась микоплазменная структура мокроты. Вероятно, это обусловлено неоднократным получением антибактериальной терапии.

В большинстве случаев *S. aureus* встречался при остром и подостром течении заболевания, тогда как *S. Pyogenius*, в основном, обнаружен при хроническом фиброзирующем течении заболевания.

При остром и подостром течении ЭАА, в основном, наблюдали сочетание двух возбудителей, тогда как у пациентов с хронической формой отмечалось сочетание 3-х возбудителей.

3.6. Количественный и клеточный анализ бронхоальвеолярного смыва у пациентов ЭАА в зависимости от его клинических вариантов

Результаты бронхоальвеолярного лаважа *редко специфичны* для данного диагноза, но часто являются компонентом диагностического исследования при наличии хронических проявлений со стороны дыхательной системы и нарушениях функции легких.

В практике мы часто сталкиваемся с тем, что диагностическая ценность клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа теряет свою значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии.

Нами проведена фибротрехеобронхоскопия с последующим количественным и клеточным исследованием БАС. Наши исследования показали, что клеточный состав бронхоальвеолярного смыва (БАС) у пациентов ЭАА в зависимости от варианта течения был различным (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Клеточный состав БАЛ у пациентов ЭАА в зависимости от варианта течения

Клеточный состав	Вариант течения ЭАА			P		
	P1	P2	P3	P1-P2	P2- P3	P1- P3
	Астматический	Пневмаподобный	Фиброзирующий			
Эозинофилы	8,0±1,5	4,73±1,05	2,15±1,05	<0,05	>0,05	<0,05
Нейтрофилы	5,3±1,5	7,7±0,5	3,58±0,7	>0,05	<0,05	>0,05
Лимфоциты	36,3±5,0	45,3±3,21	13,0±3,5	<0,05	<0,01	<0,01
Макрофаги	23,0±5,33	30,5±1,5	76,35±7,2	<0,01	<0,01	<0,001

Примечание: статистически значимые различия в зависимости от формы ЭАА: при $p < 0,05$; - $p < 0,01$; - $p < 0,001$; при $p > 0,05$ – статистически недостоверны (по U-критерию Манна-Уитни).

Цитологическое исследование БАЛ показало различия между тремя вариантами ЭАА: при остром (астмоидном) варианте наблюдалось

преобладание лимфоидных и эозинофильных элементов ($36,3 \pm 5,0\%$ и $8,0 \pm 1,5\%$) ($p < 0,001$), при пневмониеподобном варианте – лимфоцитов и нейтрофилов ($45,3 \pm 3,21\%$ и $7,7 \pm 0,5\%$) ($p < 0,001$) и фиброзирующем варианте, наоборот, уменьшение количества лимфоцитов и эозинофилов ($13,0 \pm 3,5\%$ и $2,15 \pm 1,05\%$) или же приближение к нормальным значениям ($p < 0,001$) (таблица 3.6).

Таким образом, исследование БАЛ является редко специфичным диагностическим методом диагностики. Клеточный состав варьирует в зависимости от варианта течения. Диагностическая ценность клеточного состава БАЛ теряет свою значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии. Клеточный состав БАЛ зависит от вариантов течения экзогенного аллергического альвеолита. Для астматического варианта ЭАА характерно преобладание эозинофилов, пневмониеподобного варианта - лимфоцитов и фиброзирующего варианта, наоборот, уменьшение количества лимфоцитов.

3.7. Вентиляционная функция лёгких в зависимости от клинических проявлений ЭАА

Изучение вентиляционной функции лёгких показало, что у пациентов с астмоидным и остро текущим вариантами ЭАА отмечался обструктивный тип нарушения ФВД, тогда как при пневмониеподобном и фиброзирующем варианте у пациентов обнаружен рестриктивный тип нарушений.

Исследование вентиляционной функции лёгких показало, что при снижении VC ($57,3 \pm 2,3$; $66,0 \pm 1,5$; $70,7 \pm 2,3$), MVL ($66,0 \pm 1,5$; $70,0 \pm 2,2$; $77,0 \pm 3,3$), FVC ($58,3 \pm 1,0$; $60,5 \pm 1,3$; $63,5 \pm 1,5$), FEV1 ($67,6 \pm 3,0$; $76,3 \pm 1,5$; $81,7 \pm 0,5$), FEV1/ FVC ($43,9 \pm 1,7$; $47,0 \pm 1,0$; $51,3 \pm 1,5$), PEF ($47,0 \pm 1,0$; $57,0 \pm 2,0$; $59,4 \pm 6,1$), FEF25-75 ($58,3 \pm 1,7$; $65,0 \pm 1,5$; $66,3 \pm 1,5$) у пациентов с астмоидным вариантом выявляли у всех больных и это было более выраженным, чем у пациентов с пневмониеподобным и фиброзирующим вариантом ЭАА (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Динамика показателей вентиляционной функции легких у больных с ЭАА

Показатель	Здоровые	Вариант течения ЭАА						
		Астматический	Пневмаподобный	Фиброзирующий	P1- P2	P2-P3	P3- P4	P2- P4
	P1	P2	P3	P4				
BR	17±1,0	29,0±1,3	21,0±0,5	25,0±1,0	***	*	*	**
VC %	85,5±1,5	57,3± 2,3	66,0±1	70,7± 1,3	***	*	*	***
MVV %	83,0±2,0	66,0±1,5	70,0±2,2	77,0±3,3	***	*	**	***
FVC %	87,7±2,7	53,3±1,0	59,0±1,3	62,5±1,5	***	*	*	***
FEV1 %	87,6±3,0	67,6±3,0	76,3±1,5	81,7±0,5	***	**	*	***
FEV1/ FVC (%)	70,2±3,3	53,9±1,7	47,0±1,0	61,3±1,5	***	*	**	***
RR %	85,9±2,3	35,2±1,0	55,7±1,3	35,2±0,5	***	**	*	**
PEF %	87,3±2,7	47,0±1,0	53,0±2,0	59,4±6,1	***	***	**	***
FEV 25-75%	73,5±3,3	58,3±1,7	63,0±1,5	69,3±1,5	***	**	*	***

Примечание: статистически значимые различия в зависимости от формы ЭАА: *-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001 (по U-критерию Манна-Уитни).

BR- breathing rate (частота дыхания); VC– vital capacity) - (ЖЕЛ) – жизненная ёмкость лёгких; MVV- maximal voluntary ventilation - (МВЛ) - максимальная вентиляция лёгких; FVC- forced vital capacity - (ФЖЕЛ) –форсированная жизненная ёмкость лёгких; FEV1 – forced expiratory volumein 1 sec. (ОФВ₁)–объём форсированного выдоха; FEV1/ FVC (ОФВ/ФЖЕЛ) - отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ; RR – respiratory reserve (РД) резерв дыхания; PEF – peak expiratory flow (ПОС) пиковая объемная скорость; FEV 25-75% — mean forced expiratory flow during the middle — объемная форсированная скорость выдоха.

Как видно в таблице 3.7, максимально статистически значимые различия были получены при асмойдном и фиброзирующем течении заболевания по отношению к группе контроля (p <0,001) относительно всех показателей вентиляционной функции лёгких, тогда как между асмойдным и пневмаподобным вариантами течения в более чем половине случаев выявлены менее значимые различия (p <0,05).

Таким образом, степень выраженности вентиляционных нарушений при ЭАА в зависимости от варианта течения были различными. Так, при

астмоидном и фиброзирующем варианте ЭАА обнаруживали обструктивный тип нарушения функции внешнего дыхания, тогда как при пневмониеподобном варианте обнаружено преобладание рестриктивного типа нарушений внешнего дыхания.

3.8. Показатели периферической крови и нарушений в системе гемостаза у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом

Результаты наших исследований показали, что у всех больных с хроническим течением ЭАА установлено достоверное повышение уровня эритроцитов и гемоглобина (Hb) в виде симптоматического эритроцитоза, а у лиц с острым и подострым течениями заболевания достоверных различий между этими показателями не выявлено. В некоторых случаях выявляют гиперэозинофилию, вызванную грибами рода *Aspergillus*. При остром и подостром течениях ЭАА отмечается нормальное или умеренное повышение СОЭ, но по мере прогрессирования заболевания и присоединения осложнений этот показатель превышает 50 мм/ч. (таблица 3.8).

В то же время у пациентов с хроническим течением ЭАА была выявлена тенденция к повышению гематокрита и гемостаза.

Выявлена высокая корреляционная связь между уровнем фибриногена и вторичной полицитемией ($r=0,77$; $p < 0,05$).

Увеличение Ht вызвано нарастанием вторичного эритроцитоза, повышением степени бронхообструктивного синдрома, гипоксией и гиперкапнией.

Таким образом, при остром и подостром течении ЭАА наличие лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига влево и повышение СОЭ определяет остроту течения воспалительного процесса в целом. Эозинофилия является отражением аллергического процесса.

Таблица 3.8. - Показатели периферической крови у пациентов с ЭАА в зависимости от варианта течения

№	Показатели периферической крови	Контрольная группа (n=30) р ₁	Вариант течения		
			Острый (n=73) р ₂	Подострый (n=45) р ₃	Хронический р ₄
1	Гемоглобин (г/л)	147,7±2,3	145,7±3,5 р ₁₋₂ >0,05	138,7±1,35 р ₁₋₃ >0,05 р ₂₋₃ >0,05	177,5±2,6 р ₁₋₄ <0,01
2	Эритроциты (x10 ¹²)	4,55±0,03	4,35±0,3 р ₁₋₂ >0,05	3,99±0,05 р ₁₋₃ >0,05 р ₂₋₃ <0,05	6,06±0,45 р ₁₋₄ <0,01 р ₂₋₄ <0,01
3	Лейкоциты (x10 ⁹)	6,3±0,3	12,3±0,3 р ₁ <0,001	11,3±0,03 р ₁₋₃ <0,001 р ₂₋₃ >0,05	9,3±0,07 р ₁₋₄ <0,05 р ₂₋₄ <0,05
4	Палочкоядерные (%)	63,0±10,0	95,0±0,12 р ₁₋₂ <0,01	89,7±0,03 р ₁₋₃ <0,01 р ₂₋₃ >0,05	73,0±7,0 р ₁₋₄ <0,05 р ₂₋₄ <0,05
5	Сегментоядерные (%)	63,8±2,2	15,3±1,5 р ₁ <0,001	16,7±1,7 р ₁ >0,05 р ₂ <0,001	63,5±1,6 р ₁₋₄ >0,05 р ₂₋₄ <0,001
6	Эозинофилы (%)	1,3±0,3	7,3±0,01 р ₁₋₂ <0,05	5,5±0,03 р ₁₋₃ <0,05 р ₂₋₃ >0,05	5,7±0,01 р ₁₋₄ <0,05 р ₂₋₄ <0,05
7	Лимфоциты (%)	25,8±2,3	43,3±1,9 р ₁ <0,05	39,0±0,8 р ₁₋₃ <0,01 р ₂₋₃ <0,001	15,0±0,7 р ₁₋₄ <0,001 р ₂₋₄ <0,01
8	Моноциты (%)	3,8±0,5	8,9±0,1 р ₁ >0,05	7,3±0,03 р ₁ >0,05 р ₂ <0,01	4,8±0,3 р ₁₋₄ >0,05 р ₂₋₄ <0,05
9	СОЭ (мм/час)	10,7±0,5	38,3±1,3 р ₁₋₂ <0,001	29,9±0,9 р ₁₋₃ <0,001 р ₂₋₃ >0,05	45,9±0,7 р ₁₋₄ <0,001 р ₂₋₃ <0,05

Примечание: р₁₋₂ – значимость различий средних показателей по сравнению с контрольной группой (здоровые) и острым течением заболевания; р₁₋₃ - значимость различий средних показателей между здоровым и подострым течениями заболевания); р₁₋₄ - значимость различий средних показателей между здоровым и хроническим течениями заболевания; и подострым течением заболевания; р₂₋₃ - значимость различий средних показателей между острым и подострым течениями заболевания; р₂₋₄ - значимость различий средних показателей между острым и хроническим течениями заболевания (по U–критерию Манна-Уитни). При р>0,05 статистически не достоверны.

Сравнительный анализ показателей гемореокоагуляции у больных с хроническим течением ЭАА позволил выявить достоверные различия (таблица 3. 9).

Таблица 3.9. - Сравнительный анализ показателей гемореокоагуляции у больных ЭАА в зависимости от варианта течения заболевания

Показатели	Здоровые P1	Течение ЭАА		
		Острое P2 n=47	P3 подострое n=17	P4 хроническое n=59
Гемоглобин (г/ л)	147,7±3,7	138,7±1,3*	130.0±1,7**	177,5±2,6***
Гематокрит (%)	35,7±1,7	39,0±2,5*	38,0±1,7**	26,0±3,7***
ВСК (мин)	4,7±1,3	4,5±1,0*	3,9±2,6 **	1,3±0,3 ***
ВРК (сек)	105,0±0,5	101,0±0,2*	100,0±1,0 **	76,0±10***
ТПГ (сек)	517,0±1,5	509,0±6,5*	510,0±2,7 **	364,0±15,0 ***
ПИ (%)	100,3±3,3	96,0±0,6 *	97,0±0,5 **	78,0±0,5***
Фибриноген (мг%)	307,7±1,3	309,0±1,5*	307,0±2,1 **	579,0±3,9 ***

*P1-2 – статистически значимые различия между здоровыми лицами и острым течением ЭАА при $p > 0,05$; **P2--3 статистически значимые различия между острым и подострым течением, при $p > 0,05$; ***P2-4 статистически значимые различия между острым и хроническим течением заболевания при $P < 0,001$; при $p > 0,05$ статистически не достоверны (по критерию Манна-Уитни).

Как видно на таблице 3.9., проведённое исследование выявило значительные сдвиги в системе гемостаза у пациентов с хроническим течением ЭАА по сравнению с пациентами с острым и подострым течениями заболевания.

Следовательно, вторичный эритроцитоз у больных ЭАА может иметь негативное прогностическое значение, связанное с риском развития грозных осложнений и летальных случаев. Хроническая гипоксия при ЭАА усугубляет течение заболевания и ухудшает прогноз больных при ЭАА, сопровождаясь развивающейся тканевой гипоксией.

Глава 4. Коморбидность, структура и частота лёгочных и внелёгочных осложнений экзогенного аллергического альвеолита

Проблема коморбидности, под которой понимают сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний, сопровождающихся синдромом взаимного отягощения, считается достаточно серьёзной и актуальной, требующей своего изучения [50].

Независимо от клинического варианта и тяжести течения ЭАА в сочетании с коморбидным состоянием крайне высока.

Наши исследования показали, что сопутствующими лёгочными заболеваниями пациентов с острым течением ЭАА является: бронхиальная астма – у 25 (53,1%), хронический бронхит – у 15 чел. (31,9%), внебольничная пневмония – 9(19,1%); из внелёгочных заболеваний гастроинтестинального тракта встречались: хронический панкреатит – у 11 (23,4%), хронический холецистит – у 13 чел. (27,6%); со стороны заболеваний ССС: ИБС – у 20 (42,5%), артериальная гипертония – у 10 (21,2%); со стороны системы мочевого выделения: хронический пиелонефрит – у 3 (6,3%).

Пациенты с подострым течением ЭАА имели следующие сопутствующие заболевания: бронхиальная астма - у 9 человек (52,9%), у 6 (%) хронический бронхит, у 3 пациентов (17,6%) имелась ХОБ, у 3 (17,1%) внебольничная пневмония; артериальная гипертония у 3 чел., хронический холецистит у 9 (52,9%); хронический панкреатит – у 7 человек (41,1%); хронический пиелонефрит – у 5 (29,4%).

Все пациенты с хроническим течением ЭАА имели следующие сопутствующие заболевания: бронхиальную астму - 47 пациентов (79,6%), хроническую обструктивную болезнь лёгких – 45 (76,2%), хронический бронхит обструктивный бронхит - 39(66,1%), острую внебольничную пневмонию – 19 (32,2%), бронхоэктатическую болезнь - 18 человек (30,5%);

ИБС – 53 (89,8%), артериальную гипертензию – 39 человек (66,1%), хронический холецистит – 39 больных (66,1%); хронический панкреатит – 38 (66,4%), хронический пиелонефрит – 27 человек (45,7%).

Коморбидность у пациентов ЭАА с различными вариантами течения заболевания представлена в таблице 4. 1.

Таблица 4.1. - Сопутствующие заболевания у пациентов ЭАА с различными вариантами течения заболевания

Сопутствующие заболевания	Вариант течения ЭАА n=123					
	Острый n=47 P1		Подострый n=17 P2		Хронический n=59 P3	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Бронхиальная астма	25	53,1	9	52,9*	47	79,6**
ХОБЛ	-	-	-	-	45	76,2***
Хронический бронхит	15	31,9	6	35,2*	39	66,1***
Внебольничная пневмония	9	19,1	3	17,6*	19	32,2***
Бронхоэктатическая болезнь	-	-	-	-	18	30,5
ИБС	20	42,5	7	41,1*	53	89,8***
Артериальная гипертензия	10	21,2	5	29,4*	39	66,1***
Хронический холецистит	13	27,6	9	52,9**	39	66,1***
Хронический панкреатит	11	23,4	7	41,1**	38	64,4***
Хронический пиелонефрит	3	6,3	5	29,4**	27	45,7

Примечание: при *- $p_{1-2} > 0,05$ статистически недостоверны; статистически значимые различия в зависимости от варианта течения ЭАА: ** - $p_{1-2} < 0,05$; *** - $p_{1-3} < 0,01$ (по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно в таблице 4.1, у пациентов с хроническим течением ЭАА определяется от десяти и более сопутствующих патологий, что увеличивает риск развития осложнений и летального исхода. У этой категории лиц болезни сердечно-сосудистой системы стоят на первом месте, на втором месте диагностируются заболевания органов дыхания (бронхиальная астма и бронхоэктатическая болезнь), далее органы пищеварения и мочеполовой системы.

У пациентов с подострым течением ЭАА на первый план выступала патология органов дыхания - бронхиальная астма и хронический бронхит. Далее болезни органов пищеварения (хронический холецистит и хронический гастродуоденит) занимали особое место.

У больных с острым вариантом ЭАА бронхиальная астма, хронический бронхит и ИБС выступали на первый план. Индекс коморбидности составил $6,77 \pm 1,343$.

Коморбидный фон пациентов с ЭАА отягощает течение заболевания, приводя к различным осложнениям, и затрудняет лечение.

Среди многих вопросов соматогенно обусловленных расстройств одним из актуальных является изучение структуры и частоты осложнений при ЭАА, сопровождающихся хронической гипоксией, наиболее часто осложняются легочными и внелегочными осложнениями. К лёгочным осложнениям относятся: острая и хроническая дыхательная недостаточность, пневмосклероз, экссудативный плеврит; к внелегочным осложнениям относятся: хроническое легочное сердце, сердечная недостаточность, появление или усугубление ИБС, артериальной гипертензии; вторичный эритроцитоз [7].

Изучение структуры и частоты осложнений ЭАА в зависимости от различных вариантов течения показало, что лёгочные и внелёгочные осложнения у пациентов с ЭАА развивались рано и чаще у пациентов с острым и хроническим вариантом течения заболевания.

Частота и структура лёгочных и внелёгочных осложнений ЭАА в зависимости от варианта течения представлены в таблице 4.2.

Согласно таблице 4.2, у пациентов с хроническим вариантом ЭАА по отношению к лицам с острым и подострым вариантом отмечалась тенденция к большой частоте лёгочных осложнений: хроническая дыхательная недостаточность, экссудативный плеврит, пневмосклероз и гипоксическая энцефалопатия. Со стороны сердечно-сосудистой системы на первый план выступали ХЛС, сердечная недостаточность, усугубление ИБС.

Таблица 4.2. - Частота и структура лёгочных и внелёгочных осложнений ЭАА в зависимости от варианта течения

ОСЛОЖНЕНИЯ	Вариант течения ЭАА					
	Острый n=47		Подострый n=17		Хронический n=59	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легочные:						
острая дыхательная недостаточность	24	51,0	7	41,1*	-	-
хроническая дыхательная недостаточность	-	-	-	-	37	62,7
Пневмосклероз	-	-	-	-	59	100,0
экссудативный плеврит	3	6,3	1	5,8	11	18,6
Сердечно-сосудистые:						
острое легочное сердце	7	14,8	2	11,7*	-	-
хроническое легочное сердце	-	-	-	-	39	66,1
сердечная недостаточность	-	-	-	-	39	66,1
усугубление ИБС	3	6,3	7	41,1	15	25,4***
Неврологические:						
гипоксическая энцефалопатия	11	23,4	5	29,4	29	49,1

Примечание: *- $p < 0,05$ статистическая значимость различий по сравнению I и II групп;
** - $p < 0,01$ относительно данных пациентов I и III групп (по U - критерию Манна-Уитни)

Следует отметить, что необходимо объединить усилия пульмонологов, аллергологов, кардиологов для изучения разнородности группы пациентов с ЭАА и разработать индивидуальные планы их ведения и терапии с учетом коморбидного фона и структуры осложнений.

Таким образом, вышеуказанные сочетания сопутствующих патологий усугубляются выраженностью клинической симптоматики ЭАА, риск развития осложнений и летального исхода.

Экзогенный аллергический альвеолит и экзогенная (атопическая) бронхиальная астма (БА) в факторах риска развития имеют много общего [8, 14]. При бронхиальной астме приступы удушья возникают при проникновении частиц в бронхи величиной более 2-3 мкм, тогда как причиной

развития ЭАА является глубокое проникновение мелкодисперсных частиц (менее 2-3 мкм) в бронхиолы.

В клинической практике мы зачастую встречаем то, что пациенты, длительное время страдающие БА, становятся резистентными к проводимой терапии и в легочной паренхиме рентгенологически появляются признаки лёгочной диссеминации или же плевральный выпот или прикорневая аденопатия. Всё это свидетельствует о том, что на фоне БА может развиваться острая или же хроническая форма ЭАА [2, 5, 60].

Коморбидный фон пациентов с ЭАА отягощает течение заболевания, приводя к различным осложнениям, и затрудняет лечение.

Приводим наше клиническое наблюдение. Пациентка В., 33 года, жительница города Душанбе, поступила в пульмонологическое отделение ГУ НМЦТ РТ с жалобами на приступы удушья, одышку, повышение температуры тела до 38,5°C, зуд кожных покровов, сердцебиение. С детства страдает аллергическим бронхитом. До настоящего времени периодически беспорядочно получала сальбутамол и бекламетазон в виде ингаляции, цитиризин, монтелукаст, эуфиллин и преднизолон per os и парентерально. Работала в библиотеке Фирдавси, с каждым разом при контакте с библиотечной пылью отмечает появление одышки, сухого кашля. Был выставлен диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение в стадии обострения и двухсторонняя бронхопневмония в нижних долях. Был назначен бекламетазон по 250 мкг дважды в сутки, амброксол по 1тх3 раза в день, эуфиллин 2,4%-10,0 и дексаметазон 8 мг в растворе 0,9%-200,0 натрия хлорида внутривенно. Через 7 дней общее состояние больной несколько улучшилось, но через 2 недели вновь резко ухудшилось, появилась одышка, приступы удушья, сердцебиение. Вновь была назначена антибиотикотерапия (ципрофлоксацин по 100,0х2 раза внутривенно капельно, эуфиллин 2,4%-10,0 и декаметазон по 8 мг в растворе 0,9%-200,0 натрия хлорида внутривенно в течение 7 дней от которых эффекта не было. Появились выраженная одышка, кровохарканье, кашель и боли в грудной

клетке. Несмотря на проведённую терапию, общее состояние больной день за днём ухудшалось.

В тяжёлом состоянии больная госпитализирована в пульмонологическое отделение ГУ НМЦ РТ. При поступлении состояние оценивалось как тяжёлое. Положение ортопное. Жалобы при поступлении были на одышку, повышение температуры тела до 39°C, кровохарканье, боль в грудной клетке. В анамнезе заболевания отмечены приступы удушья при контакте с пылью чинара, домашней и библиотечной пылью. Объективно: кожа и видимые слизистые оболочки бледны, лимфоузлы не увеличены, сознание ясное. На вопросы отвечает правильно. Аускультативно в нижних долях обеих лёгких выслушивались крепитирующие хрипы. Границы сердца справа увеличены за счёт правого желудочка. Со стороны органов пищеварения и мочевого выделения патологические изменения не выявлены.

В общем анализе крови: Hb – 95 г/л, лейкоциты – $21,5 \cdot 10^9$ (эозинофилы – 9 %, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 53%, лимфоциты – 23%, моноциты – 7%), СОЭ – 55 мм/час.

Повышение общего IgE (170 МЕ) и специфического IgE (87) 100 кЕ/л указывало на аллергическую природу заболевания.

На КТВР выявлено снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» и единичные узелковые инфильтраты. Было заподозрено присоединение диссеминированного туберкулёза лёгких.

Микроскопические исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР-диагностика) были отрицательными. Ошибочно был установлен диагноз: «бронхопневмония с двух сторон в нижних долях», назначено лечение цефатоксимом и кларитромицином без положительного эффекта. Анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам показал высокочувствительность к ципрофлоксацину. Из-за нарастания интоксикационного и бронхообструкционного синдрома через 7 дней вновь была назначена антибактериальная (ципрофлоксацин по 100,0x2 раза

внутривенно) и бронходилатационная терапия (эуфиллин 2,4%-10,0+с 0,9% - 200,0 раствором натрия хлорида). Общее состояние резко ухудшилось, в общем анализе крови СОЭ увеличилась до 57 мм/ч.

Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) показало преобладание эозинофильно-лимфоцитарного типа клеточного состава. Было заподозрено присоединение астмоидной формы ЭАА, острое течение, что подтвердилось при компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки.

Было назначено лечение: внутривенное капельное введение преднизолона в дозе 60 мг в сутки, раствора эуфиллина, цитиризин внутрь. Через 2 недели общее состояние улучшилось: одышка и приступы удушья прошли, на 10 день нормализовалась температура тела. Парентеральное введение преднизолона было заменено на пероральный прием. После выписки из стационара было рекомендовано в течение 1 месяца постепенно снизить дозу преднизолона.

Пациентка осмотрена через 1 месяц. Лабораторно-рентгенологические показатели были в пределах нормы.

Таким образом, коморбидное состояние оказывает негативное влияние на течение заболеваний. Заболевание может протекать под «маской» диссеминированного туберкулёза лёгких, метастатического поражения лёгких, пневмокониоза и пневмомикоза. Однако данные КТВР и цитологическое исследование бронхоальвеолярного смыва в виде эозинофилов и лимфоцитов свидетельствовало о развитии острой формы ЭАА.

В качестве примера приведём другой случай из практики. Больная Р., 37 лет, была доставлена в приёмный покой ГУ НМЦ РТ в тяжёлом состоянии. Из анамнеза заболевания выяснилось, что она в течение последних 5 лет страдает БА. Работает парикмахером. После очередного использования косметических средств развился тяжёлый приступ удушья. В домашних условиях больная самовольно месяц тому назад получала цефтриоксон, сальбутамол, тавегил. В течение суток был прокапан эуфиллин

2,4%-10,0, дексаметазон 8 мг в 0,9%-200,0 физиологическом растворе трижды, от которых женщине стало еще хуже. В тяжёлом состоянии пациентка была доставлена в приёмный покой, где был поставлен диагноз "бронхиальная астма".

На КТВР обнаружены диффузные узелковые инфильтраты, напоминающие картину диссеминированного туберкулёза лёгких.

Больная с детства страдает бронхиальной астмой. Микроскопические анализы мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР-диагностика) были отрицательными.

Вследствие нарастания бронхообструкционного и интоксикационного синдромов было заподозрено присоединение острой пневмонии на фоне БА. Вновь были назначены цефтриоксон с гентамицином внутримышечно, эуфиллин 2,4%-10,0+дексаметазон 8 мг с 0,9% - 200,0 раствором натрия хлорида внутривенно. Резко ухудшилось общее состояние, в гемограмме СОЭ увеличилась до 43 мм/ч, лейкоциты до 15×10^9 и отмечался палочкоядерный сдвиг до 17%. Общій иммуноглобин «Е» - 5Ед/мл. В результате антибактериальной фармакотерапии слева тень стала ещё более распространённой, с некоторым оттенком картины «матового стекла». Что подтверждает наличие острого ЭАА. Практически диагноз БА и ЭАА и последующая неоднократная антибактериальная терапия усугубили течение заболевания.

Было назначено лечение: внутривенное капельное введение преднизолона в дозе 90 мг в сутки, раствора эуфиллина, цитиризин внутрь. Через 2 недели общее состояние улучшилось, одышка и приступы удушья прошли, на 10 день нормализовалась температура тела. Внутривенное введение преднизолона было заменено на пероральный прием. После выписки из стационара было рекомендовано в течение 1 месяца постепенно снизить дозу преднизолона. Пациентка осмотрена через 1 месяц после выписки из стационара. После глюкокортикостероидной терапии и прекращения приема антибиотиков затемнения полностью исчезли.

Диагностическая ценность клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа в этом случае теряет значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной глюкокортикостероидной терапии.

Только через 1 месяц после госпитализации был выставлен диагноз — "экзогенный аллергический альвеолит".

В результате наших исследований было выявлено, что у большинства больных БА, на том или другом этапе формирования и течения астмы, возникает ЭАА. Ошибочная трактовка диагноза, неадекватная антибактериальная терапия негативно влияют на течение ЭАА на фоне БА.

Таким образом, сочетание БА с ЭАА усугубляет течение заболевания, ухудшая прогноз.

Представленные клинические случаи показывают, когда у пациенток на фоне БА развился ЭАА. Сложность диагностики этого заболевания, заключается в том, что заболевание протекало под «маской» острой деструктивной пневмонии или же туберкулёза лёгких. Однако рентгенологическая картина по типу «матового стекла» и диффузных узелковых инфильтратов свидетельствовала о развитии острой формы ЭАА. Неоднократная антибиотикотерапия привела к прогрессирующему ухудшению состояния пациентки. Только патогенетическая кортикостероидная терапия позволила избежать фиброзирования лёгких и смертельного исхода.

Таким образом, коморбидный фон пациентов с ЭАА отягощает течение заболевания, приводя к различным осложнениям. Изучение структуры и частоты осложнений ЭАА в зависимости от различных вариантов течения показало, что лёгочные и внелёгочные осложнения у пациентов с ЭАА развивались рано и чаще у пациентов с острым и хроническим вариантом течения заболевания.

С другой стороны, коморбидное состояние ЭАА приводит к диагностическим ошибкам, что требует сравнительного изучения и подтверждения наиболее информативных методов исследования.

Результаты наших исследований показали, что ошибки со стороны врачей были субъективного и объективного характера.

К субъективным ошибкам относились:

- недостаточная квалификация врача (67,0%)
- неосведомлённость врача об ЭАА (97,0%)
- неполноценный сбор аллергологического анамнеза (78,0%)
- не всегда назначают КТВР (69,0%)
- лечение пациентов под маской других заболеваний (бронхиальная астма, туберкулёз, канцероматоз) (25,0%)
- неоднократное назначение антибиотиков (78,0%)
- неправильный подбор дозы антибиотиков и ГКС (73,0%).

К объективным причинам относились: редкость, атипичность и молниеносность течения болезни (37,0%), наличие очень сложной сочетанной патологии (39,0%), несоответствие клинических симптомов с результатами анализа (56,0%), поздняя обращаемость и госпитализация больных (89,0%), дороговизна соответствующих методов исследования (100,0%), лечение больных по стандарту (77,0%).

Нашим обследуемым больным в 7 случаях сложности постановки диагноза проведены трансбронхиальная биопсия - у 4 больных и у 3-х больных открытая биопсия лёгких, где после был выставлен метастатический рак лёгких – у 4, карциноматоз – у 3 больных.

Приводим случай из практики. Пациент Д., 67 лет, житель Хатлонской области. Обратился в пульмонологическое отделение ГУ НМЦ РТ с жалобами на приступообразный кашель со слизисто-гнойной мокротой, одышку, чувство нехватки воздуха, головные боли, похудание, повышение температуры тела до 39°C в течение 3-х месяцев. Из анамнеза заболевания выяснено, что якобы заболевание развилось после перенесённого гриппа. В последнюю неделю до поступления в клинику появилось кровохарканье. Со слов его при контакте с домашней пылью отмечает чиханье, приступообразный

кашель. На обзорной рентгенографии была диагностирована картина двухсторонней бронхопневмонии.

При поступлении в пульмонологическое отделение состояние тяжёлое. Тяжесть обусловлена дыхательной недостаточностью и интоксикационным синдромом. Жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха, сердцебиение, повышение температуры тела до 39,3°C. Объективно: частота дыхательных движений 25-27 в мин., ортопное, акрацианоз, периферические лимфоузлы не увеличены. Нормостенической конституции. Аускультативно в нижних долях обоих лёгких выслушиваются крепитирующие хрипы. Частота дыхательных движений в покое - 25 в 1 мин., АД -175/90 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений – 103 уд. в 1 мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, акцент 2-го тона. Со стороны органов пищеварения и мочевого выделения патологических изменений не выявлено.

В гемограмме: гемоглобин - 135 г/л, лейкоциты - $7,5 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы - 5%, базофилы - 0%, п/я - 5%, с/я - 75%, лимфоциты - 21%, моноциты - 3%, скорость оседания эритроцитов – 53 мм/час. Со стороны биохимических анализов крови патологических изменений не выявлены.

Посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам показал рост *St. aureus* и *St. pyogenius* высоко чувствительный к цефтриоксону (+++) и ципрофлоксацину (++++)).

В общих анализах мочи и кала патологических изменений не обнаружено/

Исследование вентиляционной функции лёгких показало снижение жизненной ёмкости лёгких до 63% должных величин, что свидетельствует о рестриктивных нарушениях функции внешнего дыхания.

На КТВР по всему лёгочному с двух сторон визуализируются 2-х сторонние диссеминации с диффузно-узелковыми изменениями .

Справа в нижней доле меньшей степени плотности по типу «матового стекла». В диагностической фибробронхоскопии обнаружен хронический атрофический бронхит I ст.

На ЭКГ выявлена синусовая тахикардия с ЧСС 103 в мин., признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Снижение процессов реполяризации.

Выставлен предварительный диагноз: двухсторонняя бронхопневмония. Осложнение. Бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность II-III степени. Был назначен цирофлоксацин по 100,0 x 2 раза в день внутривенно капельно в течение 7 дней, амброксол, эуфиллин 2,4%-10,0+ физиологический раствор 0,9%-200,0 внутривенно. Эффекта от проводимой терапии не было.

Больной был осмотрен фтизиатром, торакальным хирургом и онкологом. Со стороны специалистов патология не выявлена. Был заподозрен фиброзирующий альвеолит. Была назначена кортикостероидная терапия - преднизолон в дозе 40 мг сутки в течение двух недель. Вновь положительной динамики не отмечалось. Для выяснения предполагаемого диагноза больной был переведен в онкологическое отделение. При проведении передней торакотомии слева было обнаружено увеличение в объёме нижней доли левого лёгкого и его уплотнение.

Гистологическое исследование показало картину аденокарциномы. Назначена антибактериальная, бронходилатирующая, отхаркивающая и общеукрепляющая терапия.

Таким образом, ошибочная трактовка диагноза аденокарциномы лёгких часто напоминает экзогенный аллергический альвеолит, затяжные пневмонии, туберкулёз лёгких, саркоидоз лёгких и пневмокониоз. Раннее и соответствующее комплексное обследование играет решающую роль в постановке диагноза.

Причиной возникновения ошибок является как объективная, так и субъективная сложность проведения дифференциальной диагностики при диссеминированных процессах, так и несвоевременное применение КТВР и бронхологического исследования.

Глава 5. Современная терапия экзогенного аллергического альвеолита в зависимости от клинических проявлений

Эффективность проводимой терапии ЭАА, прежде всего, зависит от раннего устранения контакта с аллергенами.

При трактовке диагноза ЭАА, особенно рентгенологических синдромов, наибольшее число ошибок связано с тем, что в некоторых случаях выставляется диагноз как диссеминированный туберкулёз лёгких. И не всегда при туберкулёзе лёгких соответствующие анализы бывают положительными. При таких случаях, когда нет полной убежденности в отсутствии специфического процесса, необходимо провести *ex juvantibus therapy* больных туберкулёзом в течение двух недель, что является менее рискованным, чем *ex juvantibus therapy* пациентов ЭАА противотуберкулезными препаратами в течение нескольких недель, а то и месяцев. Положительная динамика на ГКС терапию свидетельствует и наличие у больных ЭАА. Лечение ЭАА должно быть направлено на индивидуализированное ведение пациентов с учётом коморбидных состояний. Эффективный препарат при одном заболевании может привести к существенному ухудшению сопутствующей патологии или, наоборот. При сопутствии БА, артериальной гипертензии с ЭАА препараты из группы бета-блокаторов и ингибиторов АПФ вызывают спазм бронхов. При длительном применении патогенетической глюкокортикостероидной терапии у пациентов с ЭАА развивается гипертонический синдром, гипокалиемия, стероидная гипергликемия и язва желудка, что требует своевременной коррекции и динамичного наблюдения за показателями. Антагонист кальция – нифедипин – является наиболее приемлемым препаратом для терапии артериальной гипертензии у больных с бронхообструкцией, вызывая релаксацию мышц трахеобронхиального дерева и торможение дегрануляции тучных клеток.

Проведённая нами сравнительная оценка динамики клинических симптомов у больных ЭАА в зависимости от варианта после получения базисной терапии показала, что у пациентов с острым и подострым течением ЭАА по отношению к пациентам с хроническим течением было отмечено более значительное уменьшение приступов удушья, одышки и кашля (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Динамика клинических симптомов у больных ЭАА в зависимости от варианта течения до и после получения базисной терапии

Клинические симптоматика	ЭАА					
	Острое течение n= 47 p1		Подострое течение n=17 p2		Хроническое течение n=59 p3	
Симптомы (баллы)	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Выраженность одышки:	26,0±1,0	16,0±1,0*	25,0±2,0	17,0±1,0*	26,0±1,0	23,0±1,0**
Интенсивность кашля	2,10±0,5	1,0±0,1*	2,9±0,4	1,9±0,4*	2,10±0,5	2,10±0,5**
Интенсивность приступа удушья:	2,15±0,3	0,5±0,023*	2,13±0,32	1,2±0,3*	2,33±0,32	2,33±0,3**
Толерантность к физической нагрузке	4,77±0,5	1,05±0,14*	4,83±0,15	2,23±0,15*	4,93±0,15	4,93±0,15**

Примечание: *P1-2 – статистически значимых различий нет после лечения у больных исследуемых групп, **P1-2- статистически значимые различия после лечения у больных сравниваемой группы при $p < 0,05$ (по U-критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ иммунологических показателей больных острым, подострым и хроническим течением ЭАА выявил различной степени восстановление иммунологического дисбаланса. У больных с хроническим вариантом течения ЭАА обнаружено снижение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета по сравнению с лицами с острым и подострым течением заболевания в виде лейкопении, относительной лимфопении, достоверного снижения относительного и абсолютного числа CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы) и CD8+(Т-супрессоры) –лимфоцитов,

концентрации IgG, IgM, числа IgE, уровня ЦИК, тогда как у большинства пациентов с острым и подострым вариантом ЭАА обнаружено достоверное повышение относительного и абсолютного числа CD3, CD4, CD8, CD20 – лимфоцитов и концентрации IgG, IgM, числа IgE и уровня ЦИК ($p < 0,01$) в 2-3 раза (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных различными вариантами ЭАА

Показатель		Здоровые P 1	Вариант ЭАА					
			Острый P 2		Подострый P3		Хронический P4	
			n=47		n=17		n=59	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты	109/л	7,5±0,43	13,3±1,5*	7,0±0,3	15,7±0,33**	6,0±0,7	3,3±0,05**	3,7±0,03
Лимфоциты	%	30±2,3	45,4±0,9 *	28±2,0	48,6±1,3* *	29±2,3	12,4±1,3***	15,7±1,5
CD3	%	70,5±1,6	103,9±6,3*	70,3±1,3	107,6±5,3	67,0±0,3	33,5±2,3***	37,5±3,5
CD4	%	42,06±1,8	67,5±5,3*	40,3±1,5	69,6±3,7	37,3±1,3	22,0±4,37***	26,7±3,35
CD8 (%)	%	24,5±0,8	37,5±1,7 *	23,3±0,5	38,9±1,9	22,3±0,7	17,9±3,3	18,9±3,7
CD20	%	10,0±5,0	39,0±3,5	13,0±2,0	39,7±1,5* *	11,0±2,3	5,0±2,5** *	6,7±2,0
ЦИК.	ед. опт. плот.	18,7±0,13	100,5±2,55*	17,5±0,15	103,0±3,7**	16,3±0,3	11,3±1,5***	13,7±1,7
IgA	г/л	2,45±0,21	3,90±9±0,17*	2,45±0,21	4,59±0,33	2,33±0,20	1,23±0,03	1,67±0,09
IgM	г/л	2,0±0,25	4,93±0,27	2,1±0,26	4,77±0,17**	1,9±0,27	1,1±0,33	1,5±0,39
IgG	г/л	10,5±0,8	30,5±0,87*	9,5±0,9	35,7±0,9* *	8,7±0,5	5,3±0,03	6,6±0,05
IgE,	МЕ/л	74,5±6,2	337±23,0	71,5±3,3	369,3±17,0**	73,5±3,5	45,3±0,5***	55,6±0,7

*P1-2 – статистически значимые различия между здоровыми лицами и острым течением ЭАА до лечения при $p < 0,01$; P2-3 статистически значимых различий между острым и подострым течением ЭАА после лечения нет, при $p > 0,05$; P2-4 статистически значимые различия между острым и хроническим течением заболевания после лечения при $P < 0,05$.

Как видно в таблице 5.2, у пациентов с хроническим течением ЭАА после проведения терапии наблюдалась незначительная тенденция к восстановлению иммунологических показателей в виде лейкопении (3,3±0,05 и 3,7±0,03; против 13,3±1,5 и 7,0±0,3), относительной лимфопении (12,4±1,3 и 15,7±1,5 против 45,4±0,9 и 28±2,0); относительного числа CD3 (Т-лимфоцитов) (33,5±2,3 и 37,5±3,5 против 103,9±6,3 и 70,3±1,3), CD4 (Т-

хелперов) ($17,9 \pm 3,3$ и $18,9 \pm 3,7$ против $67,5 \pm 5,3$ и $23,3 \pm 0,5$) и CD8+(Т-супрессоров) ($17,9 \pm 3,3$ и $18,9 \pm 3,7$ против $37,5 \pm 1,7$ и $23,3 \pm 0,5$), концентрации IgG ($5,3 \pm 0,03$ и $6,6 \pm 0,05$ против $30,5 \pm 0,87$ и $23,3 \pm 0,5$), IgM ($1,1 \pm 0,33$ и $1,5 \pm 0,39$ против $4,93 \pm 0,27$ и $2,1 \pm 0,26$), числа IgE ($45,3 \pm 0,5$ и $55,6 \pm 0,7$ против $337 \pm 23,0$ и $71,5 \pm 3,3$), уровня ЦИК ($11,3 \pm 1,5$ и $13,7 \pm 1,7$ против $100,5 \pm 2,55$ и $17,5 \pm 0,15$) по сравнению с острым и подострым течением заболевания, где иммунологические показатели приближались к таковым у здоровых лиц.

Таким образом, у пациентов, страдающих хроническим вариантом течения ЭАА, обнаружено снижение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета по сравнению с больными с острым и подострым течением заболевания. Результаты исследования ФВД у больных ЭАА в зависимости от варианта течения заболевания после получения терапии показали, что у пациентов с хроническим течением ЭАА величины ФЖЕЛ (FVC) (л) и $ОФВ_{1(FEV1)}$ л/с не восстановились в полном объёме, что свидетельствует о диффузных изменениях в бронхиолах и в лёгочной паренхиме, тогда как у пациентов с острым течением заболевания после проведённой терапии нормализовались все показатели ФВД.

Среднее число дней пребывания больного на койке в стационаре у пациентов с острым и подострым течением заболевания составило $10,0 \pm 1,0$ койко-дней, тогда как больные с хроническим течением заболевания в среднем находились в стационаре $24,0 \pm 1,5$ койко-дней.

Таким образом, проведённая ГКС, иммуносупрессивная терапия оказалась высокоэффективной у пациентов с острым и подострым течением ЭАА по сравнению с пациентами с хроническим течением заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экзогенный аллергический альвеолит, или гиперсенситивный пневмонит, относится к диссеминированным заболеваниям легких, сопровождающимся рассеянным воспалением в паренхиме и бронхиолах лёгких, в ответ на инспирации различных антигенов [1, 98, 105].

Основными факторами риска развития ЭАА являются: грибково-бактериальные [73], белковые антигены [2, 70], клещи, антигены растительной природы [6, 10, 67, 69] и лекарственные [2, 3, 51, 57, 69].

Частота встречаемости ЭАА среди интерстициальных заболеваний лёгких составляет 10,2% [21]. Частота возникновения и тяжесть течения ЭАА зависят от климатогеографических особенностей региона проживания, экологических факторов воздушной среды, от времени года, неблагоприятных социальных условий труда, профессиональной принадлежности.

Учет заболеваемости ЭАА, в основном, проводится не в полном объёме, по данным обращаемости населения за медицинской помощью, часто их диагностируют «под маской» других аллергических или диссеминированных заболеваний лёгких [103, 143, 155, 157, 163].

Нами с целью выявления факторов риска развития ЭАА в условиях Республики Таджикистан изучены особенности их клинического течения, состояния КТВР, БАЛ, микробиологической структуры мокроты, вентиляционной функции лёгких.

Всего под нашим наблюдением было 203 больных с диссеминированными заболеваниями лёгких, находившихся на обследовании и лечении в ГУ НМЦ РТ с 2000-2018 годы. У всех пациентов собран подробный аллергологический анамнез, проводилось объективное обследование, иммуноферментный анализ крови (ИФА), взяты общеклинические и биохимический анализы крови; проведены исследования вентиляционной функции лёгких, ЭКГ, обзорная рентгенография лёгких и КТВР, исследование БАЛ и чрезбронхиальная биопсия легочной ткани (ЧБЛ), с последующим цитологическим и гистологическим исследованием.

В результате проведенных исследований из 203 пациентов ЭАА выявлен у 123 человек, туберкулёз лёгких - у 35, лейкемическая инфильтрация лёгких – у 23, аспергиллез лёгких – у 15, метастатический рак лёгких – у 4, карциноматоз – у 3 больных.

Среди обследованных 123 пациентов с ЭАА мужчин было 73 человека (59,3%), женщин - 50 человек (40,6%), в возрасте от 18 до 67 лет. Наши данные также указывают на некоторое преобладание ЭАА у мужчин (59,3%) по отношению к женщинам (40,6%), что совпадает с литературными данными [10].

В Республике Таджикистан больные с острым (31,5%) и подострым (35,2%) течением ЭАА зарегистрированы преимущественно в возрасте 38-48 лет и хроническим течением (37,2%) 59-67 лет. Несколько меньшую группу составили пациенты с острым (10,1%) и подострым (5,8%) течением ЭАА в возрасте 49-58 лет.

Проведённый анализ возрастно-полового аспекта показал, что во всех группах преобладали мужчины по отношению к женщинам и основной контингент составили больные возрастных групп от 38 лет до 67 лет.

Таким образом, если в разных странах и регионах мира наиболее преобладающими факторами развития ЭАА явились птичий антиген и массивная экспозиция плесневых грибов, то в Республике Таджикистан превосходящую роль играет пыльца хлопка, зерна, чинары и микоплазмы. Влияние погодных-климатических условий (высокой температуры окружающего воздуха в летние и частично весенне-осенние месяцы) на больных ЭАА не вызывает сомнений.

В Республике Таджикистан основными причинами ЭАА между острым (I гр.), подострым (II гр.) и хроническим (III гр.) течением заболевания явились: вдыхание хлопковой (70,2%; 41,1%; 15,2%) и зерновой пыли (53,1%; 23,5%; 48%); сена (31,9%; 23,5%; 6,7%), пыльцы чинары (31,9%; 23,5%; 8,4%), кукурузы (27,6%; 29,4%; 8,4%), микоплазмы (10,6%; 23,5%; 8,4%), домашней пыли (8,5; 29,4% 10,1%) и бактерии (8,5%; 17,6%; 32,2%).

Климат Таджикистана отличается резкой континентальностью, жарким и продолжительным летом, засушливостью, малой облачностью, большой продолжительностью солнечного сияния, значительной запыленностью воздуха.

Нами изучена сезонность поступления больных с ЭАА. Все обследуемые наши пациенты с ЭАА (123 чел.) распределены в зависимости от времени года: поступившие летом (n=63; 51,2%), поступившие осенью (n=18; 14,6%), поступившие зимой (n=10; 8,1%) и поступившие весной (n=32; 26,0%).

Следовательно, большая частота больных с ЭАА поступила в стационар в летний и осенний периоды, низкая - в весенний и зимний периоды, а по некоторым литературным данным, ЭАА встречается в горных районах, отличающихся сырым и холодным климатом [49].

Возможно, это связано тем, что в РТ в летнее жаркое время запыленность воздуха велика, а в осенний сезон начинаются хлопкоуборочные и другие сельскохозяйственные работы.

Частота поступивших больных ЭАА, в зависимости от клинических вариантов, зависела от региона проживания. У жителей города преобладали острое и подострое течение заболевания по отношению к жителям села (69,4% и 25,2%), тогда как у жителей села лидировало хроническое течение ЭАА по отношению к лицам, проживающим в городе (66,6% и 16,6%).

Чаще всего развитие ЭАА связано с профессиональными факторами.

Нами проанализированы пациенты ЭАА, проживающие в различных регионах Республики Таджикистан за период 2000-2018 гг.

Нами получены некоторые результаты воздействия этих факторов в зависимости от региона проживания.

Из общего числа поступивших больных (123 чел.) в пульмонологическое отделение ГУ НМЦРТ с ЭАА жителей села было 87 чел. (70,7%), город – 36 чел. (29,2%).

Следовательно, жители села в 2,5 раза преобладали над жителями города, что совпадает с данными зарубежных авторов [173, 179].

Пациенты, проживающие в Хатлонской области, составили 52 чел. (42,2%) (из них из города -7 чел., из села – 45 чел.), в Согдийской области -26 чел. (21,1%) (из них из города – 6 чел., из села – 20 чел.), в РРП – 22 чел. (17,8%) (из города – 3 чел., из села – 19 чел.), в г. Душанбе – 20 чел. (16,2%) и в ГБАО – 3 чел. (2,4%).

Необходимо отметить, что у пациентов Хатлонской области ЭАА в 2 раза чаще (42,2%) встречался у жителей, проживающих в Согдийской области (21,1%), тогда как жителей, проживающих в РРП и г. Душанбе в 2,3 и 2,6 раза чаще встречался ЭАА.

Малый процент поступления больных (2,4%) из ГБАО, возможно, связан с экологически чистым горным воздухом.

Региональными особенностями аллергологического статуса у пациентов с ЭАА, проживающих в Хатлонской и Согдийской областях, является поливалентная сенсibilизация, связанная с длительным периодом цветения причинно-значимых аллергенов в Таджикистане.

Возможно, это связано с тем, что на территории Хатлонской (комбинат шёлковых тканей, хлопкоочистительный, стеклотарный, электротехнический заводы, мукомольное и химическое производство и Согдийской областях (рядом с Табошаром находятся залежи полиметаллических руд и переработка руд) РТ расположено большое количество крупных предприятий.

Экологическая загрязнённость воздушной среды, водных и земельных ресурсов, приводит к различным аллергическим заболеваниям.

Широкое применение пестицидов (24,1кг/га) в Таджикистане приводят к загрязнению воды, почвы, пищевых продуктов и к развитию ряда хронических заболеваний [7, 168].

По нашим данным, клиническая картина ЭАА зависела от характера течения заболевания (острый, подострый, хронический) и их клинических проявлений (пневмониеподобный, асмоидный и фиброзирующий).

Среди пациентов, страдающих острым и подострым течением ЭАА, в основном превалировал пневмониеподобный (33 чел.; 70,2% и 11 чел.; 64,7%.)

вариант течения. Асмоидный вариант всего составил: 14 чел. (29,7%) и 6 чел. (35,2%), тогда как у пациентов с хроническим течением заболевания встречался асмоидный (30 чел.; 50,8%) и фиброзирующий (29 чел.; 49,1%) варианты течения ЭАА.

С острым вариантом ЭАА обследовано 47 человек, 33 мужчины и 14 женщин, в возрасте от 17 до 67. Клиническое проявление острого ЭАА развивалось спустя 3-8 ч. после попадания аллергена в организм и могло продолжаться до 1 месяца.

Клиническая симптоматика ЭАА зависит от фактора риска развития болезни, степени тяжести, клинических вариантов течения, от длительной экспозиции аллергенов. Острая форма ЭАА возникает через несколько часов после контакта с аллергеном и сопровождается повышением температуры тела, ознобом, сухим кашлем, одышкой, чувством тяжести в груди, суставными и мышечными болями, тошнотой, головной болью, слабостью. При аускультации выслушивается жёсткое дыхание.

Асмоидный вариант отличается экспираторной одышкой, приступами удушья, сухим кашлем, сердцебиением и свистящими хрипами в лёгких.

Подострая форма протекает латентно в течение нескольких недель, затем присоединяется одышка, общая слабость, кашель со слизистой мокротой, субфебрильная температура тела, похудение и нежные крепитирующие хрипы в базальных отделах легких.

При пневмониеподобном варианте (схожий с гриппоподобным вариантом) ЭАА характеризуется выраженным интоксикационным синдромом с явлениями дыхательной недостаточности, сухим кашлем, болью в грудной клетке и крепитирующими хрипами в нижних отделах лёгких.

Хроническая форма ЭАА развивается при длительном контакте с аллергеном. Основными клиническими симптомами хронической формы альвеолита являются: постоянная одышка, кашель, общая слабость, снижение массы тела.

Нами в результате сравнительного анализа показателей гуморального и клеточного иммунитета установлены статистически значимые различия между вариантами течения ЭАА. У больных с хроническим течением обнаружено снижение со стороны как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета по сравнению с лицами с острым и подострым течением заболевания в виде лейкопении ($3,3 \pm 0,05$), относительной лимфопении ($12,4 \pm 1,3$), достоверного снижения относительного и абсолютного числа СД3 (Т-лимфоциты) ($33,5 \pm 2,3$) СД4 (Т-хелперы) ($17,9 \pm 3,3$) и CD8+(Т-супрессоры) –лимфоцитов ($17,9 \pm 3,3$), концентрации IgG ($5,3 \pm 0,03$), IgM ($1,1 \pm 0,33$), числа IgE ($45,3 \pm 0,5$), уровня ЦИК ($11,3 \pm 1,5$), тогда как у большинства пациентов с острым и подострым вариантом ЭАА (62 из 96 обследованных) обнаружено достоверное повышение лейкоцитов ($13,3 \pm 1,5$; $15,7 \pm 0,33$), лимфоцитов ($45,4 \pm 0,9$; $48,6 \pm 1,3$), относительного числа СД3 ($103,9 \pm 6,3$; $107,6 \pm 5,3$), СД4 ($67,5 \pm 5,3$; $69,6 \pm 3,7$), CD8 ($37,5 \pm 1,7$; $38,9 \pm 1,9$), СД20 – лимфоцитов ($45,4 \pm 0,9$; $48,6 \pm 1,3$) и концентрации IgG ($30,5 \pm 0,87$; $35,7 \pm 0,9$), IgM ($4,93 \pm 0,27$; $4,77 \pm 0,17$), числа IgE ($337 \pm 23,0$; $369,3 \pm 17,0$), и уровня ЦИК ($100,5 \pm 2,55$) $103,0 \pm 3,7$) в 2-3 раза ($p < 0,01$).

Таким образом, степень иммунологических нарушений у больных ЭАА зависит от варианта его течения. У пациентов с хроническим течением ЭАА обнаружено достоверное снижение клеточного и гуморального иммунитета, тогда как у большинства пациентов с острым (76,6%) и подострым (70,6%) вариантом течения выявлено достоверное их повышение.

Золотым стандартом в диагностике ЭАА является проведение КТВР. Для пациентов с острым течением (47 чел., 38,2%) ЭАА было характерно снижение прозрачности легочных полей по типу "матового стекла", появление узелково-сетчатых затемнений и узелков, не превышающих 3 мм, тогда как при хроническом течении (59 чел., 47,9%) мы выявили картину диффузного пневмосклероза и нарушение архитектоники лёгких в виде «сотового легкого».

В Республике Таджикистан наибольшие трудности возникают при постановке диагноза. Дорогостоящие лечебно-диагностические мероприятия, поздняя обращаемость больных, несвоевременное назначение базисной терапии приводит к прогрессированию заболевания, значительному экономическому и социальному ущербу.

Зачастую в клинической практике мы встречаем неправильную или ошибочную трактовку результатов рентгенологических исследований и самого диагноза, что часто влечёт за собой позднюю диагностику заболевания или же летальный исход. Это ставит вопрос о диагностике заболевания на максимально ранних этапах. В связи с этим для выявления ЭАА на ранних стадиях целесообразно применение КТВР.

Нами выявлены двухсторонняя локализация патологического процесса у 75 (80,6%) пациентов, односторонняя – у 18 (19,4%); усиление лёгочного рисунка наблюдалось в 100% случаев. Для пациентов с острым течением (47 чел., 38,2%) ЭАА было характерно снижение прозрачности лёгочных полей по типу "матового стекла", появление узелково-сетчатых затемнений и узелков, не превышающих 3 мм, тогда как при хроническом течении (59 чел., 47,9%) мы выявили картину диффузного пневмосклероза и нарушение архитектоники лёгких в виде «сотового лёгкого».

Таким образом, в приведённых наблюдениях данные рентгенологического исследования у больных ЭАА различной природы позволяют не только установить преимущественное поражение бронхолёгочных структур, но и определить фазу его развития, характер осложнений и формирующихся репаративных преобразований в лёгких, средостении и диафрагме. КТВР на современном этапе остаётся «золотым стандартом» в диагностике экзогенного аллергического альвеолита. Результаты бронхоальвеолярного лаважа *редко специфичны* для данного диагноза, но часто являются компонентом диагностического исследования при наличии хронических проявлений со стороны дыхательной системы и нарушений функции лёгких [12].

В практике мы часто сталкиваемся с тем, что диагностическая ценность клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа теряет свою значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии.

В случае установления диагноза по данным неинвазивных методов исследования КТВР и при формировании «сотового легкого» проведение БАЛ *не рекомендуется* (уровень доказательства – 2+, сила рекомендации С).

Наши исследования показали, что клеточный состав БАЛ у пациентов ЭАА в зависимости от варианта течения был различным.

Цитологическое исследование БАЛ показало различия между тремя вариантами ЭАА: при астматическом варианте наблюдалось преобладание эозинофилов ($8,79 \pm 1,63\%$) и лимфоцитов, при пневмониеподобном варианте - лимфоцитов ($45,33 \pm 3,21\%$) ($p < 0,001$) и фиброзирующем варианте, наоборот уменьшение количества лимфоцитов ($13,0 \pm 3,5\%$) ($p < 0,001$), тогда как при пневмаподобном варианте - нейтрофилёз или же приближение к нормальным значениям.

Таким образом, исследование БАЛ является редко специфичным диагностическим методом диагностики. Клеточный состав варьирует в зависимости от варианта течения. Диагностическая ценность клеточного состава БАЛ теряет свою значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии. При формировании «сотового лёгкого» проведение БАЛ не рекомендуется.

У пациентов с ЭАА изменения в гемограмме неспецифичны. При остром течении ЭАА наблюдается лейкоцитоз, в среднем до $13-15 \times 10^9/\text{л}$, иногда – $20 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В некоторых случаях выявляют гиперэозинофилию, вызванную грибами рода *Aspergillus*.

Результаты наших исследований показали, что у всех больных с хроническим течением ЭАА установлено достоверное повышение уровня эритроцитов и гемоглобина (Hb), а у лиц с острым и подострым течением заболевания достоверных различий между этими показателями не выявлено.

Проведённое наше исследование выявило значительные сдвиги в системе гемостаза у пациентов с хроническим течением ЭАА по сравнению с пациентами с острым и подострым течением заболевания.

Следовательно, вторичный эритроцитоз у больных ЭАА может иметь негативное прогностическое значение, связанное с риском развития грозных осложнений и летальных случаев.

Таким образом, при остром и подостром течении ЭАА наличие лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига влево и повышение СОЭ определяет остроту течения воспалительного процесса в целом. Эозинофилия является отражением аллергического процесса.

Характер и структура микрофлоры мокроты у пациентов с ЭАА отличались в зависимости от варианта течения.

При исследовании бактериологического пейзажа мокроты у наших пациентов нами выявлены различия от приведённых литературных данных.

По литературным данным, в этиологии ЭАА лидирующее значение принадлежит термофильным актиномицетам: *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus fumigatus* *Micropolyspora faeni* [95, 96, 176], а по нашим исследованиям, в бактериологическом пейзаже в основном преобладали *S. aureus*, *S. pyogenius* и *Mycoplasma pneumoniae*.

В более чем половине случаев у пациентов с острым (27 чел.; 57,4%), подострым (11 чел.; 64,7%) и хроническим течением (33 чел. 55,9%) ЭАА встречалась микоплазменная структура мокроты.

Вероятно, это связано с неоднократным получением антибактериальной терапии пациентами.

У пациентов с острой и подострой формой ЭАА, в основном наблюдали сочетание двух возбудителей *Mycoplasma pneumoniae* и *S. aureus* (57,4% и 42,6%) и *Mycoplasma pneumoniae* и *S. aureus* (64,7% и 35,3%), тогда как у пациентов с хронической формой отмечалось сочетание 3-х возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenius*,) (55,9%; 25,4%; 18,6%).

Таким образом, бактериологический пейзаж мокроты у пациентов с острой и подострой формой ЭАА отличался от пациентов, страдающих хронической формой ЭАА. В более чем половине случаев у пациентов с острым, подострым и хроническим течением ЭАА встречалась микоплазменная структура мокроты. В большинстве случаев *S. aureus* обнаружен у больных острым и подострым течением, тогда как *S. Pyogenius*, в основном, встречался у пациентов с хроническим течением заболевания.

Вентиляционная функция лёгких у пациентов ЭАА зависит от стадии процесса, выраженности фиброза, возраста больных, от наличия сопутствующей патологии и развившихся осложнений.

Нами проведено исследование вентиляционной функции лёгких, где в большинстве случаев при всех формах ЭАА наблюдался обструктивный тип нарушений функции внешнего дыхания.

У пациентов с астмоидным и остротекущим вариантом ЭАА отмечался обструктивный тип нарушения ФВД, тогда как при пневмониеподобном и фиброзирующем варианте у пациентов был обнаружен рестриктивный тип нарушений.

Таким образом, при астмоидном и фиброзирующем варианте ЭАА мы обнаружили обструктивный тип нарушений, тогда как при пневмониеподобном варианте выявлено преобладание рестриктивного типа нарушений функции внешнего дыхания.

Несмотря на то, что *открытая биопсия лёгких* считается весьма информативным методом диагностики ЭАА, она не является необходимым диагностическим методом при ЭАА.

По данным ERS/ATS, трансбронхиальная биопсия при ЭАА рекомендована *в сложных случаях дифференциальной диагностики* и не имеет особого значения в связи с малыми размерами получаемого биопсийного материала и невысокой информативностью результатов [144, 178].

Обнаружение интерстициальной инфильтрации, неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем и клеточного бронхиолита, указывало на подострую форму ЭАА.

Нашим обследуемым больным в 7 случаях сложности постановки диагноза проведена трансбронхиальная биопсия - 4 больным и 3 больным - открытая биопсия лёгких, после чего был выставлен метастатический рак лёгких – 4, карциноматоз – 3 больным.

В связи с высокой специфичностью КТВР в постановке диагноза ЭАА открытая биопсия лёгкого не является обязательной. На современном этапе гистологическая диагностики *все чаще заменяется мультидисциплинарным (МДД) подходом с привлечением клиницистов (пульмонологов, фтизиатров, онкологов, ревматологов, рентгенологов и торакальных хирургов), только по необходимости, морфологов* (уровень доказательства – 3, сила рекомендации D) [136].

Проблема коморбидности, под которой понимают сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний, сопровождающихся синдромом взаимного отягощения, считается достаточно серьёзной и актуальной, требующей своего изучения.

Независимо от клинического варианта и тяжести течения ЭАА в сочетании с коморбидным состоянием крайне высока.

Наши исследования показали, что сопутствующими лёгочными заболеваниями пациентов с острым течением ЭАА явились: бронхиальная астма – у 25 (53,1%), хронический бронхит – у 15 чел. (31,9%), внебольничная пневмония – у 9 (19,1%); из внелёгочных заболеваний гастроинтестинального тракта встречались: хронический панкреатит у 11 (23,4%), хронический холецистит – у 13 чел. (27,6%); со стороны заболеваний ССС: ИБС – у 20 (42,5%), артериальная гипертония – у 10 (21,2%); со стороны системы мочевого выделения: хронический пиелонефрит – у 3 (6,3%).

Пациенты с подострым течением ЭАА имели следующие сопутствующие заболевания: бронхиальная астма - у 9 человек (52,9%), у 6

(35,2%) хронический бронхит, у 3 пациентов (17,6%) имелась ХОБЛ, у 3 (17,1%) - внебольничная пневмония; артериальная гипертензия - у 3 чел., хронический холецистит - у 9 (52,9%); хронический панкреатит – у 7 человек (41,1%); хронический пиелонефрит – у 5 (29,4%).

Все пациенты с хроническим течением ЭАА имели следующие сопутствующие заболевания: бронхиальную астму - 47 пациентов (79,6%), ХОБЛ – 45 (76,2%), хронический бронхит - 39 (66,1%), внебольничную пневмонию – 19 (32,2%), бронхоэктатическую болезнь - 18 человек (30,5%); ИБС – 53 (89,8%), артериальную гипертензию – 39 человек (66,1%), хронический холецистит – 39 больных (66,1%); хронический панкреатит – 38 (66,4%), хронический пиелонефрит – 27 человек (45,7%).

У пациентов с хроническим течением ЭАА определяется от десяти и более сопутствующих патологий, что увеличивает риск развития осложнений и летальный исход. У этой категории лиц болезни сердечно-сосудистой системы стоят на первом месте, на втором месте диагностируются заболевания органов дыхания (бронхиальная астма и бронхоэктатическая болезнь), далее органы пищеварения и мочеполовой системы.

У пациентов с подострым течением ЭАА на первый план выступала патология органов дыхания (бронхиальная астма и хронический бронхит). Далее были отмечены болезни органов пищеварения (хронический холецистит и хронический гастродуоденит), которые занимали особое место.

У больных с острым вариантом ЭАА бронхиальная астма, хронический бронхит и ИБС выступали на первый план. Индекс коморбидности составил $6,77 \pm 1,343$.

Таким образом, вышеуказанные сочетания сопутствующих патологий усугубляются выраженностью клинической симптоматики ЭАА, риском развития осложнений вплоть до летального исхода.

Среди многих вопросов соматогенно обусловленных расстройств, одним из актуальных является изучение структуры и частоты осложнений при

ЭАА сопровождавшихся хронической гипоксией наиболее часто сопровождается легочными и внелегочными осложнениями.

К лёгочным осложнениям относятся: острая и хроническая дыхательная недостаточность, пневмосклероз, экссудативный плеврит; к внелегочным осложнениям относятся: хроническое легочное сердце, сердечная недостаточность, появление или усугубление ИБС, артериальной гипертензии; вторичный эритроцитоз.

В этиологическом плане ЭАА и экзогенная (атопическая) бронхиальная астма (БА) имеют много общего. В клинической практике мы зачастую встречаем то, что пациенты, длительное время страдающие БА, становятся резистентными к проводимой терапии, и в лёгочной паренхиме рентгенологически отмечается снижение прозрачности лёгочных полей по типу «матового стекла» или же появляется сеть диффузных узелковых инфильтратов. Всё это свидетельствует о том, что на фоне БА может развиваться острая или же хроническая форма ЭАА.

Идентичные рентгенологические изменения, наблюдающиеся при ЭАА, встречаются и при других диссеминированных заболеваниях лёгких [9, 18, 30, 60].

Наиболее частая диагностическая ошибка встречается при постановке диагноза «двусторонняя бронхопневмония».

При бронхопневмонии начало заболевания связано с переохлаждением, тогда как при ЭАА связано с ингаляцией различных аллергенов. Клиническая симптоматика бронхопневмонии отличается появлением кашля, боли в грудной клетке и признаками интоксикационного синдрома. Наряду с вышеперечисленными клиническими симптомами у пациентов с ЭАА инспираторная одышка является доминирующей в клинической картине; аускультативно при бронхопневмонии выслушивают периодически сухие и мелкопузырчатые хрипы над областью поражения. У больных с острой формой течение ЭАА зависит от формы заболевания (пневмониеподобной или гриппоподобной, асμοидной). При пневмониеподобном варианте (схожий с

гриппоподобным вариантом) ЭАА отмечаются выраженный интоксикационный синдром с явлениями дыхательной недостаточности, сухой кашель, боль в грудной клетке и крепитирующие хрипы в базальных отделах лёгких; асмоидный вариант отличается экспираторной одышкой, приступами удушья, сухим кашлем, сердцебиением и свистящими хрипами в лёгких; при бронхопневмонии прогрессирующие рестриктивные нарушения, значительное снижение диффузионной способности лёгких не встречаются, а у пациентов с ЭАА указанные нарушения встречаются при всех вариантах течения; бактериологическое опознание возбудителя в мокроте или в бронхиальном смыве при бронхопневмонии; при мелкоочаговой бронхопневмонии отдельные очаговые тени не отличаются по своему виду от очагов диссеминированного туберкулёза. При мелкоочаговой бронхопневмонии в нижних и средних отделах лёгких встречаются ограниченные поражения.

У больных с диссеминированным туберкулёзом лёгких, сходным с ЭАА, на рентгенограмме были видны равномерные, отчетливо расположенные мелкие диссеминации по лёгочным полям. При диссеминированном туберкулёзе лёгких отмечалась положительная серологическая и кожная реакция с туберкулёзным антигеном, тогда как у больных ЭАА в сыворотке крови отмечается повышение титров преципитирующих антител к какому-либо экзоаллергену.

При раке лёгких в отличие от ЭАА связь с аллергическим фактором отсутствует и отличается прогрессирующим и тяжёлым течением. Рентгенологическая картина отличается наличием периферической тени, имеющей нечёткий бугристый контур, характерный для аденокарциномы или плоскоклеточного рака.

Появление полостей просветления на фоне интенсивных теней предполагает, что опухоль находится в стадии распада.

Бронхолёгочный аспергиллез часто сочетается с бронхиальной астмой и очень схож с клинико-рентгенологическими данными ЭАА. Споры

грибковой инфекции попадают в организм через дыхательные пути, с едой, через рану. Диагностическую ценность имеют следующие методы исследования: анализ мокроты на наличие аспергилл, серологическое исследование, метод ПЦР, гистологическое исследование и биопсия легочной ткани, рентгенография органов дыхания, исследование бронхоальвеолярного лаважа. На КТВР легких видны полости размерами 2-5 см, внутри с содержимым однородной плотности и структуры (мицелий гриба).

Дифференциальную диагностику проводят с саркоидозом лёгких, где лимфатические узлы средостения отличаются гомогенным двухсторонним, реже односторонним увеличением. В процесс вовлекаются и бронхопульмональные и трахеобронхиальные лимфатические узлы. К внелёгочным поражениям относятся: саркоидное поражение кожи, глаз, печени и селезёнки, нервной системы, суставов и костей, сердца, почек, где имеется гистологическое подтверждение саркоидозного процесса [47].

Результаты наших исследований показали, что ошибки со стороны врачей были субъективного и объективного характера. *К субъективным ошибкам относились:* недостаточная квалификация врача (67,0%), неосведомленность врача об ЭАА (97,0%), неполноценный сбор аллергологического анамнеза (78,0%), не всегда назначают КТВР (69,0%), лечение пациентов под маской других заболеваний (бронхиальная астма, туберкулёз, канцероматоз) (25,0%), неоднократное назначение антибиотиков (78,0%), неправильный подбор дозы антибиотиков и ГКС (73,0%).

К объективным причинам относились: редкость, атипичность и молниеносность течения болезни (37,0%), наличие очень сложной сочетанной патологии (39,0%), несоответствие клинических симптомов с результатами анализа (56,0%), поздняя обращаемость и госпитализация больных (89,0%), дороговизна соответствующих методов исследования (100,0%), лечение больных по стандарту (77,0%).

Таким образом, все выявленные лечебно - диагностические ошибки со стороны врачей общей практики на догоспитальном и госпитальном этапе

заболевания растут. Больные лечатся под маской других заболеваний, как бронхиальная астма, диссеминированный туберкулёз, онкологическое поражение легких и поступают в тяжелом состоянии, где патологический процесс в лёгких приобретает необратимый характер

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Выявлены характерные региональные особенности в факторах риска развития ЭАА в Республике Таджикистан: влияние жаркого и сухого климата, вдыхание хлопковой и зерновой пыли, тогда как в разных странах и регионах мира наиболее преобладающими факторами развития ЭАА явились: птичий антиген и массивная экспозиция плесневых грибов [1А, 5А].
2. Установлено, что жители села в 2,5 раза больше страдают ЭАА, чем жители города. У пациентов Хатлонской области ЭАА в 2 раза чаще (42,2%) встречался, по сравнению с жителями Согдийской области (21,1%) в связи с экологической загрязненностью этих районов [8А, 9А].
3. Доказано, что клиническая картина экзогенного аллергического альвеолита зависит от характера течения заболевания: при астмоидном варианте заболевание проявлялось эпизодами приступов бронхиальной астмы, при пневмониеподобном варианте - выраженным интоксикационным синдромом, и при хроническом варианте с дыхательной недостаточностью и медленно прогрессирующим течением [2А, 6А, 7А, 9А, 10А].
4. Выявлено достоверное снижение клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с хроническим течением ЭАА, тогда как у большинства пациентов с острым и подострым вариантами течения выявлено достоверное их повышение [11А, 17А].
5. Обнаружены различия по выраженности рентгенологических данных: «симптом матового стекла» у (38,2%) пациентов с острым и подострым (12,3%) течением, тогда как у (47,9%) больных с хроническим течением встречалось утолщение междольковых перегородок в виде «сотовых» изменений [15А, 17А, 20А].
6. Цитологическое исследование БАЛ показало различия между тремя вариантами ЭАА: при астмоидном варианте наблюдалось преобладание эозинофилов и лимфоцитов, при пневмониеподобном варианте лимфоцитов

и фиброзирующем варианте, наоборот, уменьшение количества лимфоцитов, что не совпадает с некоторыми литературными данными. Диагностическая ценность клеточного состав БАЛ теряет свою значимость в связи с неоднократным получением антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии [16А].

7. Обнаружен обструктивный тип вентиляционных нарушений при астмоидном и остroteкущем вариантах ЭАА, тогда как при пневмониеподобном и фиброзирующем вариантах превалировал рестриктивный тип нарушений внешнего дыхания [5А, 8А].
8. Установлено, что по мере прогрессирования дыхательной недостаточности при остром и подостром течении ЭАА комбинация пепсала с системными ГКС является весьма эффективным, тогда как при хроническом течении заболевания используются системные ГКС в сочетании с цитостатиками.
9. Лечение ЭАА должно быть направлено на индивидуализированное ведение пациентов с учётом коморбидных состояний.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Алгоритм ранней диагностики ЭАА должен обязательно включать комплексный подход к оценке аллергологического анамнеза, региону проживания, экологической обстановке, к клиническим проявлениям заболевания, специфическим аллергологическим обследованиям, иммунологическим методам исследования, проведения КТВР, исследованиям функции внешнего дыхания.
2. При уточнении диагноза по данным КТВР и при формировании «сотового лёгкого» проведение БАЛ не рекомендуется. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного смыва рекомендуется применять в сложных клинических случаях для дифференциальной диагностики ЭАА.
3. Гистологическую верификацию диагноза рекомендовано проводить в сложных случаях дифференциальной диагностики с учётом риска осложнений (пневмоторакс, умеренное кровотечение). Гистологическая диагностика *все чаще заменяется мультидисциплинарным подходом с привлечением специалистов (пульмонологов, фтизиатров, онкологов, ревматологов, рентгенологов и торакальных хирургов)*.
4. Необоснованное назначение антибиотиков, неправильный подбор дозы кортикостероидов, несоблюдение гиповолемического режима приводит к необратимым осложнениям.

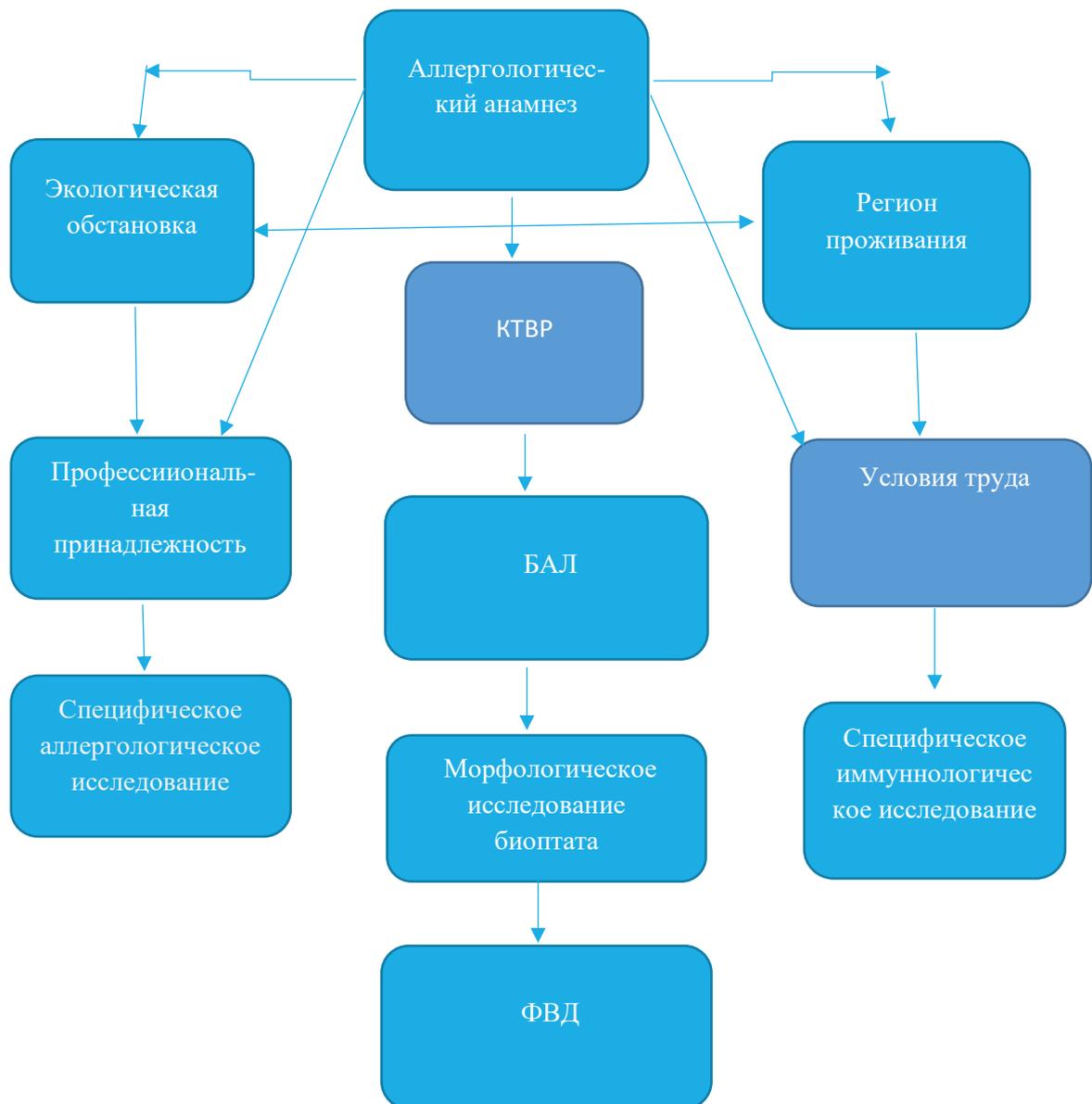


Рисунок 1. - Алгоритм ранней диагностики экзогенного аллергического альвеолита

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния. Практическая пульмонология, 2016; 2: 37-46.
2. Акабировва М. А. Краевые особенности поллинозов у детей в условиях жаркого климата: автореф. дисс. канд. мед. наук.: // М. А. Акабировва; Москва, 2006, - 23с.
3. Аламов Х.Н. Социально-экономическая и культурная жизнь Хатлонской области в период независимости Республики Таджикистан Душанбе автореф. дисс. канд. мед. наук: //Х.Н. Аламов; Душанбе, 2019, - 23с.
4. Аламов, Х Н. Основные перемены в сфере народного образования Хатлонской области в годы независимости / Х. Н. Аламов // Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе, 2016. – №3/6 (211). – С. 50–55.
5. Аламов, Х. Н. Истории развития сельского хозяйства Хатлонской области в годы независимости / Х. Н. Аламов // Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе, 2016. – №3/7 (214). – С. 108– 111.
6. Аламов, Х. Н. Место международных инвесторов в развитии экономики Хатлонской области / Х. Н. Аламов // Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе, 2016. – №3/8 (216). – С. 66–71.
7. Аламов, Х. Н. Из история развития здравоохранения Хатлонской области Республики Таджикистан в годы независимости / Х. Н. Аламов // Вестник Таджикского национального университета.– Душанбе, 2017. – №3/2. – С. 77–79.
8. Амансахедов Р.Б., Лимарова И.В., Перфильев А.В. и соавт. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97(2):79-84.
9. Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. СПб.: Элби-СПб; 2015. 114 с.

10. Антипова А.В. Диагностика экзогенных альвеолитов различной природы (Клинико-инструментальное исследование): автореф. дисс. канд. мед. наук.: // **А.В. Антипова**; Москва, 2010, - 23с.
11. Аскарлова Р.М. Атопическая бронхиальная астма в условиях Таджикистана (особенности клинического течения бронхиальной астмы с множественной сенсibilизацией, диагностики, вопросы терапии): автореф. дисс. доктора. мед. наук.: // **Р.М. Аскарлова**; -Алматы, 1998.- 124 с.
12. Ахмадеева, Э. Н. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике интерстициальных болезней легких у детей / Э.Н. Ахмадеева, 22 Д.Э. Байков, Г.В. Байкова // Сб. тр. конгр. XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания (Казань, 22-25 окт. 2013 г.); Под ред. акад. А.Г. Чу- чалина – М.: ДизайнПресс, 2013. – С. 129-130.
13. Бабаев И.К. Эколого-гигиеническая оценка применения пестицидов в условиях Республики Таджикистан: автореф. дисс. канд. мед. наук: // И.К. Бабаев; Алмата ата, 1996, 2010, - 23с.
14. Бакенова Р.А. Интерстициальные болезни легких: клинико-патогенетическая характеристика и предикторы прогрессирования интерстициального фиброза: автореф. дис... канд. мед. наук: // Р.А. Бакенова; Астана, 2010, 33с.
15. Берхеева, З.М. Многолетняя динамика и структура профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан / З.М. Берхеева, А.М. Гиниятова // Вестник современной клинической медицина. — 2015. — Т 8, вып. 1. — С.10—17.
16. Берхеева, З.М. Случаи нетипичного силикоза в клинической практике / З.М. Берхеева, О.А. Пугачева, К.Р. Сафина // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.16—22.
17. Бобоходжаев О.И. Клинико-иммунологическое обоснование сочетанной терапии больных бронхиальной астмой на курорте Ходжаобигарм. — Дис. . канд. мед. наук. Новосибирск, 1991. - 142 с.

18. Браженко, Н.А. Зависимость типов адаптационных реакций организма от клинических характеристик туберкулеза легких / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Браженко, А.Г. Чуйкова, Е.Н. Михеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 46-48.
19. Власов В.Г. Рентгенологическая характеристика пневмокониозов в современных условиях: дисс ... канд. мед. наук // В.Г. Власов; Томск, 2013, - 23с.
20. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы. Вестник современной клинической медицины 2017; 10(1): 14-21.
21. Визель А.А., Белевский А.С. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза. – 2017; –№2 Практическая пульмонология: 93-98.
22. Восканян А.Г., Восканян А.А. Медико-социальные аспекты борьбы против экзогенно-аллергических и токсических альвеолитов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2-3. – С. 410-414.
23. Гаврисюк, В. К. Очерки клинической пульмонологии [Текст] / В. К. Гаврисюк. — К. : Велес, 2016. — 336 с. ISBN 978–617–7248–35–3
24. Гафуров К. Экзогенный аллергический альвеолит хлопкопереработчиков: автореф. дисс. доктора. мед. наук.: // К. Гафуров; Москва, 1992, - 31с.
25. Демко И.В. Лекарственная аллергия // Сиб. мед. обозрение. 2013. №4. С.83-88.
26. Деревообрабатывающая промышленность Термомодифицированная древесина www.termo-drevesina.ru, www.uraldrev.ru, www.tmd-drevesina.ru, www.t-mw.ru.
27. Дума З. В. Экзогенный аллергический альвеолит деревообработчиков: автореф. дис... канд. мед. наук: // З. В. Дума; Москва, 1991, 33с.
28. Илькович М.М., Орлова Г.П., Васильева О.С., Артемова Л.В. Профессиональные экзогенные аллергические альвеолиты. В книге:

- Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Серия "Национальные руководства". Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015; Гл.10:506-529.
29. Илькович М.М., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В книге: Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016; Гл.3.2.:114-140.
30. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы. Современная медицина 2016;3:68-70.
31. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Под ред. Ильковича М.М. М.: Гэотар-Медиа; 2016. 560 с.
32. Казымова, Д.В. Оптимизация диагностики интерстициальных болезней легких у детей / Д.В. Казымова, Э.Н. Ахмадеева, Д.Э. Байков // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований: сб. материалов XV Междунар. науч.-практ. конф. / под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство ЦНПС. - 2015. – С. 69-70.
33. Казымова, Д. В. Особенности анамнеза жизни и болезни детей с интерстициальными болезнями легких / Д.В. Казымова, Э.Н. Ахмадеева //Международный журнал экспериментального образования: материалы XXIII Междунар. науч. - практ. конф. «Инновационные медицинские технологии» (г. Москва, 10-12 фев. 2015). – 2015. – № 2. – С. 174-175.
34. Казымова, Д. В. Интерстициальные болезни легких у детей: результаты клинического, лабораторных и инструментальных методов обследования / Д. В. Казымова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 5. – С. 13
35. Казымова, Д.В. Нарушение функции внешнего дыхания у детей с интерстициальными болезнями легких [Текст] / Д.В. Казымова, Э.Н. Ахмадеева // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике: материалы III Междунар. науч. - практ. конф. (Чебоксары, 29 янв. 2015 г.)

- / редкол.: О.Н. Широков [и др.] – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс». – 2015. – С. 49-51.
36. Казымова, Д. В. Особенности рентгенологической картины при интерстициальных болезнях легких у детей / Д.В. Казымова, Д.Э. Байков, Э.Н. Ахмадеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 5. – С. 35-39.
37. Камилова М. А., Рашидов В. А. Современные подходы к диагностике профзаболевания пневмокониоза // Молодой ученый. — 2017. — №1.2. — С. 26-27.
38. Кан И. Н., Демко И. В., Кондакова И. В. Трудности дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний лёгких // Вестник клинической больницы – 2009. - №51. – С. 48-51.
39. Капустина, В. А. Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких. Что нового дает пересмотр классификации 2012г. (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества) [Текст] / В. А. Капустина, С. И. Овчаренко // Consilium Medicum. — 2013. – № 3. — С. 33–35
40. Каторгин Н.А., Стаханов В.А., Гедымин Л.Е. Диссеминированный туберкулез легких у молодой женщины: ошибки диагностики. *Лечебное дело*. 2012;(1):85-94.
41. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов легких с использованием специального метода КТ-сканирования / Н.Н. Кизименко [и др.] // Медицинская визуализация. - 2013. - №3. – С. 93-100.
42. Повышение дифференциально-диагностических возможностей компьютерной томографии при диссеминированных процессах легких / Н.Н. Кизименко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 3 (132).
43. Косарев, В. Экзогенный аллергический альвеолит / В. Косарев // Врач. - 2013. - № 2. - С.2-7.

44. Косарев, В.В. Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Рус. мед. журн. - 2013. - №7. - С.388-393.
45. Косарев, В. Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств / В.В. Косарев // Врач. - 2012. - № 11. - С.9-12.
46. Краснова, Т.В. Случай хронической эозинофильной пневмонии: Случай из практики / Т.В. Краснова // Здравоохранение Чувашии. - 2015. - № 3. - С.67-72.
47. Лепеха, Л. Н. Цитологические показатели бронхоальвеолярного лаважа в оценке характера течения экзогенного аллергического альвеолита / Л.Н. Лепеха // Актуальные вопросы фтизиатрии Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - № 11. - С.34-38.
48. Лискина И.В. Особенности смертельных исходов при туберкулезе легких у взрослых пациентов высокоспециализированного медицинского учреждения / И.В. Лискина // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2014. - №3(18). – С.31-38.
49. Литвиненко, Е.А. Оптимизация диагностики интерстициальных заболеваний лёгких методом компьютерной томографии: автореф. канд. мед. наук // Е.А. Литвиенко. - Санкт-Петербург, 2017. - 27с.
50. Литвиненко, Е.А. Повышение качества диагностики интерстициальных заболеваний легких / Е.А. Литвиненко, Н.Н. Кизименко, Е.В. Болотова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 4. часть 1. – С. 96-100.
51. Литвиненко Е.А. Сравнительная эффективность лучевых методов в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких / Е.А. Литвиненко, Н.Н. Кизименко, Е.В. Болотова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10, часть 5. – С. 893-896.
52. Ленинабадская область, Таджикистан: районы и города Источник: fb.ru.
53. **Лукина, О.В.** Значение лучевого исследования в диагностике нарушений кровообращения в легочной ткани у больных хронической обструктивной

- болезнью легких: автореферат дис... док. мед. наук // О.В. Лукина. - Санкт-Петербург - 2013, 33с.
54. Макарьянц, Н.Н. Диагностика и лечение экзогенного аллергического альвеолита: диссерт. докт. мед. наук // Н.Н. Макарьянц. - Москва, 2013. - С. 233.
55. Макарьянц, Н.Н. Применение новых схем в лечении больных ЭАА / Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И, Лепеха Л.Н. // Медицинский совет. – 2013. - №1. – С.8-14.
56. Макарьянц, Н.Н. Использование новых схем терапии больных с острым, подострым и хроническим вариантами экзогенного аллергического альвеолита / Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. - №11. – С.39-44.
57. Макарьянц, Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита / Н.Н. Макарьянц // Врач. - 2013. - № 2. - С.7-12.
58. Трудный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких / Н.Н. Макарьянц [и др.] // *Доктор.Ру.* -2016. - №11(128). – С.59-61.
59. Морозова, О.А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития, клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии: дис... док. мед. наук // О.А. Морозова. – Новокузнецк, 2013. - С. 306.
60. Мустафакулова, Н.И. Особенности течения и терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдулаева, М.С. Партави // Вестник Авиценны. – 2016. - №2. – С.64-70.
61. Мустафакулова, Н.И. Особенности течения интерстициальных заболеваний легких в РТ/ Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдулаева, М.С. Партави // Мат. 63-ей годичной науч.-практ.конф. с международным участием. – Душанбе, 2015. - С. 236-237.

62. Мустафакулова, Н.И. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита на фоне бронхиальной астмы / Н.И. Мустафакулова // Вестник Академии наук Таджикистана. – 2018. - №3. – С.67-71.
63. Мустафакулова, Н.И. Структура и частота осложнений экзогенного аллергического альвеолита в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов, Д.Ю. Абдулаева // Вестник Академии наук Таджикистана. – 2018. - №4. – С.77-81.
64. Нарушение функции легких при различных вариантах течения экзогенного аллергического альвеолита / В.Б. Нефедов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №4.- С.40-45.
65. Никовская, О.А. Ранняя диагностика хронического легочного сердца у пациентов с пневмокониозами, работающих на крупном промышленном предприятии: автореферат дис. ... канд. мед. наук // О.А. Никовская. - Самара, 2009. – 24с.
66. **Ниязов, Ф.И.** Сочетанное применение лазерной и специфической иммунной терапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой: диссерт. докт. мед. наук // Ф.И. Ниязов. - Москва, 2005. - С. 233.
67. Метастазы в кожу у больного раком легкого, первоначально принятого за диссеминированный туберкулез легких / С.Н. Новикова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. - 2015. - №9. – С.59-62.
68. Одинаев, Ф.И. Патогенетические особенности пневмокониоза в условиях горного климата и методы его профилактики: автореф. дис. ... док. мед. наук: // Ф.И. Одинаев. - Москва, 1991. - С. 48.
69. Гипосенсибилизирующая терапия больных атопической бронхиальной астмой с аллергией к клещу / Ф.И. Одинаев [и др.]. - 1991. - С. 57-60.
70. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2015 году: гос. доклад. — Казань: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — 328 с.

71. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: гос. доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. —200 с.
72. Орлова, П.Г. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких / Г.П. Орлова, Е.А. Суркова, С.В. Лапин // Пульмонология. – 2016. - №2. – С.180-185.
73. Орлова, Г.П. Вторичный альвеолярный протеиноз (АП) у больных экзогенным токсическим альвеолитом / Г.П. Орлова, А.А. Сперанская, И.В. Двораковская // Материалы XIII Всероссийского Конгресса с международным участием "Профессия и здоровье": Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9, ч. 3. - С.106-107.
74. Осипов, С.А. Прошлое и настоящее профпатологической службы в Республике Татарстан / С.А. Осипов, И.Ю. Малышева, З.М. Берхеева // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - Т. 8, вып. 1. - С.82-86.
75. Идиопатический легочный фиброз: новые горизонты терапии / Д.В. Петров, Н.В. Овсянников, А.Ю. Кононенко, Н.Г. Пьянникова // Омский научный вестник. – 2015. –С.21-25.
76. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог / Д.В. Петров [и др.] // Практическая пульмонология. - 2016. - №3. – С.55-60.
77. Пневмокониозы в условиях современных промышленных производств / А.Е. Плюхин, Т.Б. Бурмистрова, Л.В. Постникова, А.С. Ковалева // Медицина труда. - 2013. - № 7. - С.22-27.
78. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких / Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров, С.В. Ландфанг, А.А. Рощина // Клиническая медицина. - 2013. - Т.91(7). – С.61-64.
79. Постникова, Л. В. Клинико-рентгнологические особенности современных форм пневмокониозов от воздействия промышленных аэрозолей сложного

- состава: автореф. дисс. канд. мед. наук // Л.В. Постникова. - Москва, 1996. - 23с.
80. Почоджонова, Ш.Ш. Особенности функционального состояния дыхательной системы у горнорабочего и больного пневмокониоза в условиях горного климата: дис... канд. мед. наук // Ш.Ш. Почоджонова. - Москва, 1982. - С. 23.
81. Профессиональные заболевания органов дыхания [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - (Серия "Национальные руководства").
82. Процюк, Р.Г. Милиарный туберкулез у детей и взрослых Часть1. / Р.Г. Процюк, Г.И. Власова // Педиатрия. Восточная Европа. - 2014. - № 2 (6). – С.117-130.
83. Процюк, Р.Г. Милиарный туберкулез у детей и взрослых (клиническая лекция). Часть 2. / Р.Г. Процюк, Г.И. Власова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. - №3(7). – С.153-159.
84. Расулов, У.Р. Особенности клинического течения бронхиальной астмы в условиях Таджикистана / У.Р. Расулов, Р.М. Аскарлова // В: Актуал. вопр. диагностики и лечения больных с заболеваниями внутр. органов. - Душанбе, 1997. - С. 27-36.
85. Респираторная медицина. Руководство. В 3-х т. / Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 3. - М.: Литтерра, 2017. - 464 с.
86. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с силикозом// Популяционное здоровье том 6, № 1. - С. 35-36
87. Силикоз и сердечно-сосудистая патология / Г.Л. Игнатова, Л.А. Степанищева, О.А. Нисковская, Е.Д. Тесленко // Уральский медицинский журнал. - 2009. - №7(61). - С. 103-105.
88. Сивокозов, И.В. Бронхологические методы диагностики саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита с учетом микотической колонизации респираторного тракта: автореф. дис... док. мед. наук // И.В. Сивокозов. - Москва, 2017. - 35с.

89. Сивокозов, И. В. Оценка качества жизни у пациентов с ЭАА [Текст] / И. В. Сивокозов, В. В. Романов, Е. И. Шмелев // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. - 2015. - № 3 (104) — № 4 (105). - С. 50–53.
90. Влияние колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* на клиничко-функциональные проявления саркоидоза органов дыхания / И.В. Сивокозов [и др.] // Очерки клинической пульмонологии. Избранные труды / под ред. Е.И. Шмелева/ – Атмосфера? 2012. - С. 127 – 133.
91. Особенности рентгенологической характеристики клинических форм туберкулеза / Е.А. Сметанина, А.Г. Сметанин, В.А. Стаханов, В.В. Роменский // *Российский медицинский журнал*. - 2016. - Т.22.(4). - С.198-202.
92. Случаи нетипичных легочных заболеваний при воздействии промышленных аэрозолей / П.Н. Любченко [и др.] // *Медицина труда*. - 2014. - № 10. - С.31-35.
93. Тагиров, М. Источник заболевания - птица / М. Тагиров // *Птицеводство, Животноводство России*. - 2015. - № 3. - С.11-12.
94. Тахирова Г. А. Атопическая бронхиальная астма, вызванная клещом *Dermatophagoides pteronyssinus*, в условиях Таджикистан: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Г.А. Тахирова. - Душанбе, 1996. - С.20.
95. Тихонова, Р.З. Ранняя диагностика и прогнозирование бронхиальной астмы у детей с персистирующим аллергическим ринитом: автореферат дис. ... канд. мед. наук // Р.З. Тихонова. - Уфа, 2015.
96. Клинико-морфологические аспекты экзогенного аллергического альвеолита / М.М. Тусунбаев [и др.] // Национальная ассоциация учёных. «Евразийское Научное Содружество». – 2015. - №6-3(11). – С.32-35.
97. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания (класс X «Болезни органов дыхания» МКБ-10): Клинические рекомендации / Г.А. Франк [и др.]. - М., 2015. - 40 с.

98. Фролова, Т.И. Оптимизация диагностики часто встречающихся интерстициональных заболеваний легких: автореф. канд мед. наук // Т.И. Фролова. - Ставрополь, 2013. - 27с.
99. Фролова, Т.И. Клинико-рентгенологические и патоморфологические аспекты интерстициальных заболеваний лёгких / Т.И. Фролова, Е.А. Терман // Пермский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С. 26.
100. Хатлонская область. Энциклопедия подготовлена по материалам русской части Википедии (<http://ru.wikipedia.org>).
101. Чуйкова, А.Г. Состояние гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Чуйкова, А.И. Браженко // Материалы X Междунар. (XIX Всерос.) Пироговской науч. мед. конф. студ. и молодых ученых. – М., 2015. – № 2. – С. 322. 20.
102. Чуйкова, А.Г. Состояние компенсаторно-приспособительных механизмов гомеостаза у больных туберкулезом в начале лечения [Электронный ресурс] / А.Г. Чуйкова, А.А. Герасимова // Медиаль. – 2015. – Т. 15, № 1, VI раздел. – С. 175. – Режим доступа: <http://www.medial-journal.ru>. 21.
103. Чуйкова, А.Г. Влияние последовательной активационной патогенетической терапии на состояние гомеостаза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией / А.Г. Чуйкова // Санкт-Петербургские научные чтения – 2015: тез. VI Междунар. молодежного мед. конгр. – СПб., 2015. – С. 448. 22.
104. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2016. - №26(4). – С.399-421.
105. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2016. - №26(4). – С.399-420.

106. Шеянов, М.В. Поражения легких при ревматоидном артрите: автореф. дис. ... док. мед. наук // М.В. Шеянов. - Москва, 2011. - 50 с.
107. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // *Consilium medicum* - 2003. - Т.5, №4. – С.37-42.
108. Шмелев, М.М. Туберкулез и болезни легких / М.М. Шмелев, Т.А. Стацук, И.В. Сивокозов. – 2016. - № 9. – С. 59-64.
109. Аспергиллез легких среди рабочих высокого профессионального риска. Случай из практики / Л.А. Шпагина [и др.] // *Пульмонология*. – 2014. - №1. – С.113-115.
110. Adegunsoye, A. Therapeutic approach to adult fibrotic lung diseases / A. Adegunsoye, M.E. *Strek Chest*. – 2016. - №150(6). – С.1371–86.
111. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features / A. Adegunsoye [et. al.] // *Respir Med*. – 2016. - N114. – P.53–60. doi: 10.1016/j.rmed.2016.03.012.
112. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [Text] / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell et al.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2013. - Vol.188, №6. – P. 733–748.
113. Annesi-Maesano, I. Respiratory epidemiology / I. Annesi-Maesano, B. Lundback, G. Viegi // *ERS monograph*. Sheffield. - UK: European Respiratory Society, 2014. - 301p.
114. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to metalworking fluids / C.M. Barber [et al.] // *Am J Ind Med*. – 2014. - N57(8). – P.872–880.
115. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial / J. Behr [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2016. - N4(6). – P.445-453.

116. The use of propept probalite increases the value of high resolution CT in diagnosis usual interstitial pneumonia / R. Brownelln [et al.] // *Thorax*. – 2017. - N72(5). – P.424-429.
117. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation / A. Caminati [et al.] // *Eur Respir Rev*. – 2015. - N24(137). – P.436-444.
118. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis / M.C. Castonguay, J.H. Ryu, E.S. Yi, H.D. Tazelaar // *Hum Pathol*. – 2015. - N46(4). – P.607–613.
119. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis With a Usual Interstitial Pneumonia-Like Pattern, Correlation Between Histopathologic and Clinical Findings / S. Chiba [et al.] // *Chest*. – 2016. - N149(6). – P.1473-1481.
120. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings / S. Chiba [et al.] // *Chest*. – 2016. - N149(6). – P.1473-81.
121. Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions [Text] / M. Hayama [et al.] // *Respiration*. - 2015. - Vol. 90, № 2. - P. 129–135
122. Integrin α E b 7 (CD103) expression in bronchoalveolar lymphocytes of patients with hypersensitivity pneumonitis / M. Couto [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health*. – 2015. - N88. - N167–173.
123. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- α -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts / E. Conte [et al.] // *Eur J Pharm Sci*. – 2014. - N58. – P.13-19.
124. Costabel, U Chronic hypersensitivity pneumonitis. / U. Costabel, F. Bonella, J. Guzman // *Clin Chest Med*. – 2012. - N33(1). – P.151–63.
125. Analysis of lung function and survival in RECAP: an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / U. Costabel [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2014. - N31(3). – P.198-205.

126. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders / C. Cramer [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. - N48. – P.818–825.
127. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis / J.H. Chung [et al.] // *Chest.* – 2015. - N147(2). – P.450–459.
128. The code of non-coding RNAs in lung fibrosis / H. Cui, N. Xie, V.J. Thannickal, G. Liu // *Cell Mol Life Sci.* – 2015. - N72(18). – P.3507-3519.
129. Lesson of the month: extrinsic allergic (bronchiolo) alveolitis and metal working fluids / P. Cullinan, E. D’Souza, R. Tennant, C. Barber // *Thorax.* – 2014. - N69(11). – P.1059–1060.
130. Dickson, S.D. Fatal Hypersensitivity Pneumonitis from Exposure to *Fusarium vasinfectum* in a Home Environment: A Case Report / S.D. Dickson, M.S. Tankersley // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 2015. - Vol.166, №2. - P. 150-153.
131. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis / B.M. Elicker, K.D. Jones, T.S. Henry, H.R. Collard // *J Thorac Imaging.* - 2016. - N31(2). – P.92-103.
132. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis / E.R. Fernández Pérez [et al.] // *Chest.* – 2013. - N144(5). – P.1644–51.
133. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis / J.N. Fink [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. - N171(7). – P.792–798.
134. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features / A. Fischer [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015. - N46. – P.976–87.
135. Systematic review and network meta-analysis of idiopathic pulmonary fibrosis treatments / K. Fleetwood [et al.] // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2017. - N23(3-b Suppl.). – P.5-16.

136. Stretch-induced activation of transforming growth factor- α 1 in pulmonary fibrosis / A.R. Froese [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. - N194(1). – P.84-96.
137. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: tolerability and adverse drug reactions / J.A. Galli [et al.] // *Respirology.* – 2017. - N22(6). – P.1171-1178.
138. Glazer, CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease / C.S. Glazer // *Curr Opin Pulm Med.* – 2015. - N21(2):171–177.
139. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis / M.C. Castonguay [et al.] // *Hum. Pathol.* - 2015. - Vol.46, №4. - P.607-613.
140. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark / C. Hyldgaard, O. Hilberg, A. Muller, E. Bendstrup // *Respir Med.* – 2014. - N108. – P.793–799.
141. Harari, S. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences / S. Harari, A. Caminati // *Eur Respir Rev.* – 2015. - N24(137). – P.420-427.
142. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States medicare beneficiaries aged 65 years and older [Text] / H. R. Collard [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2015. - Vol.12, №7. – P. 981–987.
143. Hypersensitivity Pneumonitis / N.A. Franklin [et al.] // *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* - USA: Elsevier Saunders, 2013. - Vol.8. - 1900 p.
144. The relationship between the incidence of summer-type hypersensitivity pneumonitis and environmental factors in southern tochigi prefecture / Y. Iijima [et al.] // *Intern Med.* – 2017. - N56. – P.1023–7.
145. Validation of Inhalation Provocation Test in Chronic Bird-Related Hypersensitivity Pneumonitis and New Prediction Score / M. Ishizuka [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. - N12(2). – P.167-173.
146. Automated computer-based CT stratification as a predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis / J. Jacob [et al.] // *Eur Radiol.* - 2016.

147. Johannson, K. Making an accurate diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis / K. Johannson, C.J. Ryerson // *Can Respir J.* – 2014. - N21. – P.370–372.
148. Metal worker's lung: spatial association with *Mycobacterium avium* / P.L. James [et al.] // *Thorax.* - 2017; Aug 29. pii: thoraxjnl-2017-210-226.
149. Kamangar, N. Hypersensitivity Pneumonitis / N. Kamangar, Z. Mosenifar // *eMedicine.* - 2013; Update: Medscape 2013: available at: www.emedicine.medscape.com/article/299174-overview
150. Bilateral tuberculous pleurisy with subsequent upper lobe predominant pulmonary fibrosis mimicking pleuroparenchymal fibroelastosis / T. Kawaguchi [et. al.] // *Intern. Med.* – 2018. - N57. – P.85–89.
151. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis / R.M. Kern [et al.] // *Chest.* – 2015. - N147(6). – P.1558–1565.
152. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / T.E. Jr. King [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. - N370(22). – P.2083-2092.
153. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management / V. Kouranos, J. Jacob, A. Nicholson, E. Renzoni // *J Clin Med.* – 2017. - N6. – P.62.
154. Lacasse, Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis / Y. Lacasse, M. Girard, Y. Cormier // *Chest.* - 2012. - Jun: 142 (1). – P.208-17.
155. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues / B.T. Larsen [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2017. - N141(7). – P.901-915.
156. Clinical findings and outcomes in patients with possible usual interstitial pneumonia / J.W. Lee [et al.] // *Respir Med.* – 2015. - N109(4). – P.510–516.
157. Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment / Lota [et al.] // *Thorax.* – 2013. - N68(8). – P.780-1.

158. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper / D.A. Lynch [et al.] // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2018. - N6(2). – P.138-53.
159. Cases of atypical lung diseases when exposed to industrial aerosols] / P.N. Ljubchenko [et al.] // *Medicine of labor*. – 2014. - N10. – P.31-35.
160. 8-isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis / F. Malli [et. al.] // *Food Chem Toxicol*. – 2013. - N61. – P.160-163.
161. Meyer, K.C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis / K.C. Meyer, C.A. Decker // *Ther Clin Risk Manag*. – 2017. - N13. – P.427-437.
162. Meyer, K.C. Multidisciplinary discussions and interstitial lung disease diagnosis: how useful is a meeting of the minds? / K.C. Meyer // *Lancet Respir Med*. – 2016. - N4(7). – P.529-531.
163. Immunoproteomics for serological diagnosis of hypersensitivity pneumonitis caused by environmental microorganisms / Millon [et al.] // *Curr Protein Pept Sci*. – 2014. - N15(5). – P.430-6.
164. Hypersensitivity pneumonitis: a perspective from members of the Pulmonary Pathology Society / R. Miller [et al.] // *Arch Pathol Lab Med*. – 2018. - N142. – P.120–126.
165. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification – an alternate approach / M.L. Millerick-May [et al.] // *Respir Med*. – 2016. - N112. – P.97–105.
166. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis / J.J. Mooney [et al.] // *Chest*. – 2013. - N144. - P.586–592. doi:10.1378/chest.12-2623.
167. Mooney, J.J. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis / J.J. Mooney, L.L. Koth // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. - N189(3). – P.371–372.
168. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis / J.J. Mooney [et al.]. // *Chest*. – 2013. - N144(2). – P.586-92.

169. Mooney, J.J. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis / J.J. Mooney, L.L. Koth // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. - N189(3). – P.371–372.
170. Morris, D. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients [Text] / D. Morris, V. Zamvar // *J. Cardiothoracic Surg.* - 2014. - Vol. 9. – P.45.
171. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study / F. Morell [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2013. - N1(9). – P.685–694. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
172. Morisset, J. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis / J. Morisset // *Chest.* – 2017. - N151(3). – P.619-625.
173. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis / Munoz [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. - N44. – P.1658-1665.
174. Nunes, H. Nonspecific interstitial pneumonia: Survival is influenced by the underlying cause / H. Nunes, K. Schubel // *Eur. Respir. J.* – 2015. - N45. – P. 746–755.
175. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials / P.W. Noble [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. - N47(1). – P.243-253.
176. Pulmonary function abnormalities in regard to age at the time of diagnosis of hypersensitivity pneumonitis / U. Nowicka [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology: Neurosci Respiration.* – 2015. - N14. – P.75–84.
177. All-case postmarketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis / T. Ogura [et al.] // *Respir Investig.* – 2015. - N53(5). – P.232-241.
178. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis / R.K. Oliveira [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. - N44(2). – P.415–424.

179. Interstitial lung disease in the elderly / K.S. Pallerson [et al.] // *Chest*. – 2017. - N151(4). – P.834-844.
180. Papaioannou, A.I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: the many aspects of a cohabitation contract / A.I. Papaioannou // *Respir Med*. – 2016. - N117. – P.14-26.
181. Chronic hypersensitivity pneumonitis / C.A. Pereira, A. Gimenez, L. Kuranishi, K. Storrer // *J Asthma Allergy*. – 2016. - N9. – P.171-181.
182. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. / G. Raghu [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2014. - N2(7). – P.566-572.
183. Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis / L. Richeldi [et. al.] // *N Engl J Med*. – 2014. - N370(22). – P.2071-2082.
184. Disseminated tuberculosis in HIV-infected patients from the Regional HIV/AIDS Center Constanța / S. Rugină [et. al.] // *Romania.Germs*. – 2014. - N4(1). – P.16-21.
185. Tukey, M.H. Population-based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications [Text] / M.H. Tukey, R.S. Wiener // *Respir. Med*. - 2012. - Vol.106, №11. - P. 1559–1565.
186. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper / S. Quirce [et al.] // *Allergy*. – 2016. - N71. – P.765-779.
187. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline / L. Richeldi [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. - N192(2). – P.3-19.
188. The Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis (CARE-PF): design and rationale of a national pulmonary fibrosis registry / C.J. Ryerson [et al.] // *Can Respir J*. – 2016. - 2016:3562923.
189. Selman, M. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology / M. Selman, A. Pardo, TE Jr. King // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. - N186(4). – P.314–324.

190. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis [Text] / M.O. Kayatta [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 2013. - Vol.96, №2. - P.399–401.
191. Blanco, M. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease : our experience in the last 15 years [Text] / M. Blanco, G. A. Obeso, J. C. Duran // *Rev. Port. Pneumol.* - 2013. - Vol.19, №2. - P. 59–64.
192. Acute respiratory distress syndrome in disseminated tuberculosis: an uncommon association / S. Sharma [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2016. - N20(2). – P.271–275.
193. Utilite of trans bronchial VS surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease / I.S. Sheth [et al.] // *Chust.* – 2017. - N15(2). – P. 389-399.
194. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review / P. Spagnolo [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2015. - N25(4). – P.237–250.
195. Sandbo, N. Mechanisms of fibrosis in IPF. / N. Sandbo // In: K.C. Meyer, S.D. Nathan, editors. *Idiopathic pulmonary fibrosis.* - N.Y.: Humana Press; Springer, 2014. – P.161-205.
196. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. where we stand and where we need to go / M.L. Salisbury [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. - N196. – P.690–699.
197. Selman, M. Immunopathology, diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis / M. Selman, I. Buendía-Roldán // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2012. - N33. – P.543–554.
198. Problemy ocinky hematotoksychnosti pestycydiv / V.H. Shulyak [et al.] // Aktual'ni pytannya toksykolohii. Bezpeka zhyttyedyal'nosti lyudyny, VIII International Scientific and Practical Conference “Actual Problems of Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy.* – 2016. - N71. – P.765-779.
199. Sforza, G.G.R. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease / G.G.R. Sforza, A. Marinou // *ClinMol Allergy.* – 2017. - N15. – P.6..

200. Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis / K. Suhara [et al.] // *RespirInvestig.* – 2015. – P.13-21.
201. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in hypersensitivity pneumonitis / T. Soumagne, H. Pana-Katatali, B. Degano, J. Dalphin. -C. *BMJ Case Rep.* – 2015.
202. Spagnolo, P. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: facts and promises / P. Spagnolo, A. Tzouvelekis, T.M. Maher // *Curr Opin Pulm Med.* – 2015. - N21(5). – P.470-478.
203. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review / P. Spagnolo [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2015. - N25(4). – P.237–244.
204. Metabolomics and its application to acute lung diseases / K.A. Stringer [et al.] // *Front Immunol.* – 2016. - N7. – P.44.
205. Tabaj G.C., Fernandez C.F., Sabbagh E., Leslie K.O. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): a review. *Respirology* 2015; 20(6): 873-883.
206. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study [Text] / Q. Luo [et al.] // *J. Thorac. Dis.* - 2013. - Vol. 5, № 3. - P. 283–288.
207. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK [Text] / V. Blackhall [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. - Vol.17, №2. - P. 253–257.
208. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti [et al.] // *Chest.* – 2015. - N147. – P.157–164.
209. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. - N193(7). – P.745-752.
210. Trafny, EA. Microorganisms in metalworking fluids: current issues in research and management / EA. Trafny // *Int J Occup Med Environ Health.* -2013. - N26(1). – P.4-15.

211. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis / T. Tsutsui [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2015. - N12. – P.1013-1021.
212. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis / T. Tsutsui [et al.] // *Respir Investig.* – 2015. - N53. – P.217–224.
213. Vuga, L.J. C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) is a prognostic biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis / L.J. Vuga // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – N189(8). – P.966-974.
214. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management / M. Vasakova [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. - N196. – P.680–689.
215. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants / S.L. Walsh [et al.] // *Eur Radiol.* – 2012. - N22(8). – P.1672–1679.
216. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study / S.L. Walsh [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. - N4. – P.557–565.
217. Wells, A.U. Chronic hypersensitivity pneumonitis in the setting of definite IPF: does the current study undermine IPF guideline recommendations? / A.U. Wells // *Lancet Respir. Med.* – 2013. - N1(9). – P.664-665.
218. Wuyts, W.A. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis / W.A. Wuyts, M. Sterclova, M. Vasakova // *Curr Opin in Resp Med. Curr Opin Pulm Med.* – 2015. - N21(5). – P.490-498.
219. VATS biopsy for undetermined interstitial lung disease under non-general anesthesia: comparison between uniportal approach under intercostal block vs. three-ports in epidural anesthesia [Text] / V. Ambrogi, T.C. Mineo // *J. Thorac. Dis.* - 2014. - Vol.6, №9. - P. 888–895.
220. Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts / K. Yamagami [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2015. - N309(3). – P.512-522.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Монография

1 - А. Султанов А.И. Экзогенный аллергический альвеолит в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова., Н.С. Мирзокаримова // Монография. –Душанбе. - 2019. - С. 130.

Статьи в рецензируемых журналах

2-А. Султанов А.И. Факторы риска развития и клинические проявления экзогенного аллергического альвеолита / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева //Ж. Вестник Авиценны. – Душанбе. – 2017. №3. - С.364-368.

3-А. Султанов А.И. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита на фоне бронхиальной астмы / Н.И. Мустафакулова, Абдуллаева Д.Ю. //Вестник АН РТ. – Душанбе. 2018. - №3, - С. 319-32.

4-А. Султанов А.И. Структура и частота осложнений экзогенного аллергического альвеолита в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева // Вестник АН РТ. –Душанбе. - 2018. - №4. - С. 326-33.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

5-А. Султанов А.И. Особенности клинического течения экзогенного аллергического альвеолита / Д.Ю. Абдуллаева, Б. Г. Хомид // Материалы 64-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. В кн.: «Проблемы теории и практики современной медицины». - Душанбе. – 2016. – Т. 1. - С. 71-72

6-А.Султанов А.И. Трудности в диагностике и лечении фиброзирующего идиопатического альвеолита в Республике Таджикистан /Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева //Материалы 65-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с

международным участием. В кн.: «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». – Душанбе. – 2017. - Т. 2. – С. 96-98.

7-А. Султанов А.И. Структура интерстициальных заболеваний лёгких в Республике Таджикистан /Д.Ю. Абдуллаева// Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. В кн., посвященной «Году молодёжи». - Душанбе. - 2017. - С. 10.

8-А. Султанов А.И. Особенности клинических проявлений экзогенного аллергического альвеолита в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдуллаева, Г. Хамид Бахо //Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. В кн. посвящённой «Году молодёжи». - 2017.Т. С. 83.

9-А. Султанов А.И. Экзогенный аллергический альвеолит и коморбидное состояние /Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева //Ж. Вестник АН РТ. – Душанбе. - 2018. - С.65-67.

10-А. Султанов А.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом / Д.Ю. Абдуллаева //Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. В кн., посвященной «Году молодёжи». - Душанбе. - 2018. С.77.

11-А. Султанов А.И. Особенности клинического течения и патогенетической терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита в условиях Республики Таджикистан / Д.Ю. Абдуллаева // Материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. В кн. посвященной «Году молодёжи». Душанбе. - 2018. С.7.

12-А. Султанов А.И. Коморбидность экзогенного аллергического альвеолита и бронхиальная астма /Н.И Мустафакулова., Д.Ю. Абдуллаева //Труды региональной конференции и актуальные вопросы неврологии. Съезд неврологов. - Душанбе. – 2018. - С.364-372.

13-А. Султанов А.И. Ошибки и трудности в диагностике ЭАА / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева// Материалы 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2018. - С. 499-501.

14-А. Султанов А.И. Гемокоагуляционные нарушения у пациентов с ЭАА /Н.И..Мустафакулова //Д.Ю. Абдуллаева Материалы 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2018. - С. 565-566.

15 - А. Султанов А.И. Сложности диагностики при диссеминированных заболеваниях легких /Д.Ю Абдуллаева., М.Н. Зокирова //Материалы IV-ой международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел», 2019. С.92.

16-А. Султанов А.И. Количественный и клеточный анализ бронхоальвеолярного смыва у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом в зависимости от его клинических вариантов /Д.Ю. Абдуллаева М.Н. Зокирова // Материалы IV-ой международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел». - Душанбе. - 2019. С.93.

17-А. Султанов А.И. Состояние иммунного статуса у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом /Д.Ю. Абдуллаева, Ф.А. Абдуллазода //Материалы I-ой международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел». - Душанбе. - 2019. - С.8.

18-А. Султанов А.И. Структура и частота при интерстициальных заболеваниях лёгких в Республике Таджикистан /Д.Ю. Абдуллаева., М.И. Ояхмадов // Материалы IV-ой международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино,

посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел». Душанбе. - 2019. - С.8.

19-А. Султанов А.И. Трудности диагностики экзогенного аллергического альвеолита грибковой этиологии в Республике Таджикистан (случай из практики) / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний и соматических заболеваний». - Душанбе. - 2019. - С. 268.

20-А. Султанов А.И. Особенности течения токсического фиброзирующего альвеолита (случай из практики) / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний и соматических заболеваний». Душанбе. - 2019. - С. 379.