

**Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького
ВПНЗ “Львівський медичний університет”**

*Михайло Регеда, Мар'яна Регеда-Фурдичко,
Ігор Гайдучок, Любомир Фурдичко,
Степан Регеда, Володимир Пиндус,
Наталія Семенців*

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ

Видання третє, доповнене та перероблене

**Львів
2022**

УДК 614-002-056.3-057

Ре 31

Регада М.С., Регада-Фурдичко М.М., Гайдучок І.Г., Фурдичко Л.О., Регада С.М., Пиндус В.Б., Семенців Н.Г. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. Видання третє, доп. та пер. – Львів, 2022.–238 с.

У третьому виданні монографії (перше вийшло у 2001 році, друге у 2007 році) подані результати власних досліджень, вітчизняних і закордонних авторів та доповнені перша глава, написані нові дев'ята, десята, одинадцята глави. Описані питання етіології і патогенезу, клінічної картини, діагностики, лікування та профілактики екзогенного алергічного альвеоліту.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів, лікарів-пульмонологів, алергологів, імунологів, терапевтів та профпатологів, сімейних лікарів.

Рецензенти:

Ю.В. Федоров – доктор медичних наук, професор, Заслужений працівник освіти України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб ВПНЗ “Львівський медичний університет”

В.І Попович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії №1 ВПНЗ “Львівський медичний університет”.

ISBN 966-655-008-8

© Регада М.С., Регада-Фурдичко М.М., Гайдучок І.Г., Фурдичко Л.О., Регада С.М., Пиндус В.Б., Семенців Н.Г., 2022

ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова

- Глава 1** Етіологія і патогенез окремих видів екзогенних алергічних альвеолітів
Роль оксиду азоту в розвитку фізіологічних та патологічних процесах організму
- Глава 2.** Особливості перебігу клінічної картини екзогенних алергічних альвеолітів
- Глава 3.** Характеристика функціонального стану печінки у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт
- Глава 4.** Стан імунологічної реактивності організму пташників при гострій та хронічній формах ЕАА
4.1. Стан Т-системи імунітету
4.2 Стан В-системи імунітету
4.3 Неспецифічні фактори захисту у пташників при гострій і хронічній формах ЕАА
- Глава 5.** Імунологічні дослідження у хворих на ЕАА
- Глава 6.** Біохімічні зміни в організмі хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту
6.1. Особливості ферментативної активності у хворих на ЕАА
6.2 Стан електролітного обміну при екзогенному алергічному альвеоліті
- Глава 7.** Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок при алергічному альвеоліті та його корекція антиоксидантом альфа-токоферолу ацетатом
7.1. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в крові морських свинок при експериментальному АА в різні періоди розвитку захворювання
7.2. Вміст продуктів ПОЛ і ферментативна активність АОС в крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин
7.3. Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС у морських свинок при експериментальному АА

- Глава 8.** Порушення функціонального стану прооксидантно і антиоксидантної систем в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА
- 8.1. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА в різні періоди розвитку захворювання
- 8.2. Вміст продуктів ПОЛ і ферментативна активність АОС в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин
- Глава 9.** Порушення процесів ліпопероксидації та стану антирадикального захисту в крові та в міокарді та корекція їх тіотриазоліном. морфологічні зміни при адреналіновому пошкодженні міокарда
- 9.1 Стан вільнорадикального окиснення і антирадикального захисту в крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту
- 9.2 Стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в крові та в міокарді при експериментальному алергічному альвеоліті і адреналіновому пошкодженні міокарда
- 9.3 Вплив тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда
- Глава 10.** Особливості змін показників імунної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда і корекція їх тіотриазоліном
- 10.1 Стан імунної системи у тварин в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту
- 10.2 Стан імунної системи у тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда
- 10.3 Вплив тіотриазоліну на порушені показники імунної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда

Глава 11.	Розвиток ендогенної інтоксикації у морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда та корекція її тіотриазоліном 11.1 Розвиток ендогенної інтоксикації у тварин при експериментальному алергічному альвеоліті 11.2 Стан ендогенної інтоксикації у тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда 11.3 Вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда
Глава 12	Функціональні дослідження легенів при ЕАА
Глава 13	Дослідження бронхоальвеолярних змивів у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт
Глава 14	Значення інгаляційного провокаційного тесту (ІПТ) з антигеном для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту (ЕАА)
Глава 15	Діагностика екзогенного алергічного альвеоліту за реакціями нейтрофілів крові та шкірними алергічними пробами
Глава 16	Рентгенологічний метод діагностики екзогенних алергічних альвеолітів
Глава 17	Лікування екзогенних алергічних альвеолітів
Глава 18	Експертиза професійних захворювань. Прогноз. Критерії діагностики. Профілактика. Диспансерне спостереження
Список використаної літератури	

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АА	– алергічний альвеоліт
АГ	– антиген.
АСТ	– алергія сповільненого типу.
АСТ	– аспаратамінотрансфераза.
АЛТ	– аланінамінотрансфераза.
Альфа – ГБДГ	– альфа-гідроксибутиратдегідрогеназа.
АНТ	– алергія негайного типу.
АПМ	– адреналінове пошкодження міокарда
БАЗ	– бронхоальвеолярні змиви
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж
Гама – ГЛТ	– гама-глутамілтрансфераза.
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ДК	– дієнові кон'югати
ЕАА	– екзогенний алергічний альвеоліт.
ЕІ	– ендогенна інтоксикаці
ЕП	– еритроцитарний індекс інтоксикації
ІІ	– інтерлейкіни
ІПТ	– інгаляційно-провокаційний тест.
КФ	– кисла фосфатаза.
КФК	– креатинфосфокіназа.
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа.
ЛФ	– лужна фосфатаза.
МДА	– малоновий диальдегід
МСМ	– молекули середньої маси
НСТ	– тест відновлення нітросинього тетразолія.
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ППН	– показник пошкодження нейтрофілів.
ППЛ	– показник пошкодження лімфоцитів.
ПЯЛ	– поліморфно-ядерні лейкоцити.
СОД	– супероксиддисмутаза
СРП	– С-реактивний протеїн.
Т-Р-Е-РОЛ	– теофілінрезистентні лімфоцити.
Т-Ч-Е-РОЛ	– теофілінчутливі лімфоцити.
ФАЛ	– фагоцитарна активність лейкоцитів.
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси.
ЦП	– церулоплазмін.
NO	– оксид азоту
i-NOS	– індубельна синтаза оксиду азоту

ПЕРЕДМОВА

Екзогенний алергічний альвеоліт – це імунно-алергічне захворювання, яке викликане інгаляцією дрібнодисперсних частинок органічного пилу і характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол. Як самостійне захворювання, воно вперше було описане під назвою "легені фермера" або сінна лихоманка у робітників сільського господарства, які контактували з сіном, льоном, зерном. Пізніше, у зв'язку з ростом числа відомих алергенів та прогресивним розвитком пульмонології та алергології, описані інші види ЕАА.

У даний час відомо понад 30 видів екзогенного алергічного альвеоліту, у числі яких "легені пташника" займають одне з провідних місць. Нині існує більше як двадцять професій, серед яких виникає це захворювання.

Середня поширеність ЕАА — до 42 випадків на 100 тис. загального населення. Переважають жителі сільської місцевості.

Хворіють 1-5% осіб, які мають контакт з алергеном. Поряд з цим більшість людей, які отримали експозицію антигенного чинника, не хворіють на ЕАА, що свідчить про вірогідність участі інших (окрім екзогенних) досі не вивчених факторів (Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017).

За даними Muller-Wening D. (1990) різні форми екзогенного алергічного альвеоліту складають 2,3 % від числа захворювань бронхолегеневого апарату. Ця патологія набула соціального значення, оскільки вона призводить до економічних збитків, спричиняє періоди непрацездатності. У зв'язку з цим екзогенний алергічний альвеоліт входить у пакет проблем, які розробляються алергологами, імунологами, пульмологами та профпатологами.

Діагностика цього захворювання є складною через відсутність чітких клінічних ознак хвороби та подібність клінічної картини з пневмонією, бронхітом, бронхіальною астмою, туберкульозом, саркоїдозом. Дуже показовими у цьому відношенні є дані НДІ захворювань легень та туберкульозу (НДР, 1982), які свідчать про те, що первинні діагнози ЕАА у 54 % випадків були помилковими.

В даний час, не дивлячись на інтенсивний розвиток пульмонології та алергології, кількість видів екзогенного алергічного альвеоліту зростає. З цього питання існує мало фундаментальних експериментальних та клінічних досліджень. Крім цього практично відсутні сучасні видання з цієї тематики і, очевидно, через те лікарі практичної охорони здоров'я мають недостатні знання. У зв'язку з цим виникла необхідність на основі результатів власних, вітчизняних та закордонних досліджень написати цю книгу. Вона має за мету дати лікарям-терапевтам, профпатологам, пульмонологам нову інформацію щодо етіології, патогенезу, діагностики, лікування та профілактики екзогенного алергічного альвеоліту.

Третє видання (перше вийшло у 2001 році, друге у 2007 році) зазнало суттєвих змін і доповнень. Написані нові 9, 10, 11 глави, в яких висвітлюються експериментальні дослідження на морських свинках, що присвячені процесам перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи в крові і в міокарді тварин та змін показників імунної системи і ендогенній інтоксикації при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда (АПМ) до та після застосування препарату тіотриазоліну та доповнена 1 глава.

Автори сподіваються і будуть щиро вдячні за те, що ця книга дозволить ширше познайомити практичних лікарів та студентів з актуальною проблемою екзогенного алергічного альвеоліту.

Глава 1

Етіологія і патогенез окремих видів екзогенних алергічних альвеолітів

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) — група алергічних пневмопатій, що виникає внаслідок Інтенсивної тривалої інгаляції органічних антигенів та неорганічного пилу і являє собою дифузний гранулематозний запальний процес альвеол та інтерстиціальної тканини легень (Гаврисюк В.К., Страфун О.В. (2016); Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017; Регеда М.С., Галій-Луцька В.В., 2022).

Всесвітня організація охорони здоров'я (Женева, 2000) приділяє велику увагу професійним захворюванням, серед яких чільне місце займають алергічні хвороби. Ріст захворювань, викликаний впливом професійних факторів, в останні десятиріччя показаний багатьма дослідженнями (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987; Waren P., 1987; Mathys A., 1987; Палеева Н.Р., 1990; Эглите М.Э., Капинова М.Э., Карпачевская С.М., 1991; Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991; Хоменко А.Г., Дума З.В., Ерохин В.В., 1992; Yamashita Youshifumi, 1992; Дейнега В.Г., 1993; Лисицын Ю.В., 1995, Регеда М.С., 1996; 2001, 2007, 2022).

У різних країнах світу частка алергічного альвеоліту становить 0,5-19% серед всіх захворювань алергічного генезу та близько 3% від встановлених діагнозів госпіталізованих пульмонологічного профілю. Первинна захворюваність даної патології у світі в середньому становить 0,3-0,9 випадків на 100 тис. населення: у Японії – 1 на млн населення на рік, у Великобританії – 1 на 100 тис. населення на рік, у Данії – 1-3 на 100 тис. населення на рік, у США – 1,67-2,71 на 100 тис. населення на рік. Варто зазначити, що серед жителів США простежується зростання захворюваності з віком: так,

у віковій категорії 0-9 років поширеність даної патології становила 0,95 на 100 тис., тоді як у віковій групі старше 65 років - 11,2 випадків на 100 тис. населення. Поширеність захворювання серед дітей у світі сягає в середньому 0,36 випадків на 100 тис. дитячого населення на рік (Терехова ЕП., 2015; Fernández Pérez ER, 2018; Leone PM, Richeldi L., 2020; Barnes H, Troy L, 2022).

Проблема патогенезу, діагностики та лікування екзогенного алергічного альвеоліту (ЕАА) набула особливої гостроти і є однією з актуальних у сучасній алергології, пульмонології, профпатології, патофізіології та терапії. Збільшення контингенту осіб, які працюють у птахівництві, підвищує ймовірність виникнення захворювання, відомого під назвою “легені пташника”. Ця патологія набула соціального значення через те, що призводить до економічних збитків, спричиняє періоди непрацездатності. З огляду на це, ЕАА входить у пакет проблем, які розробляються алергологами, імунологами, пульмологами та профпатологами (Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017; Регеда М.С., Галій-Луцька В.В., 2022).

Екзогенні алергічні альвеоліти являють собою групу імунно-алергічних захворювань, які характеризуються дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол і викликані достатньо інтенсивними та тривалими інгаляціями дрібнодисперсних частинок органічного пилу (Путов Н.В., Федосеев Г.Б., 1984; Кокосов А.Н., Борисенко, 1987; Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987; Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991; Лисицын Ю.В., 1995; Регеда М.С., 2000). У літературі зустрічаються інші назви цієї патології: алергічна пневмонія, преципітинова пневмонія, алергічний пневмоніт, екзогенний гранулематоз легенів, дифузна інтерстиціальна пневмонія, гіперчутливий пневмоніт, інтерстиціальний гранульоматозний пневмоніт, дифузна пневмопатія

(Нестеренко В.Н., 1982; Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987). За даними В.В. Ерохина, О.Н. Уваровой, Л.Е. Гедымина (1986); D. Muller-Wtning (1990), різні форми ЕАА складають 2,3 % від числа захворювань бронхолегеневого апарату. Один з найбільш відомих видів екзогенних алергічних альвеолітів – “легені фермера”. У 1932 р. J.M. Campbell вперше описав незвичайну симптоматику цього легеневого захворювання у фермера, який працював з пліснявими сіном в Англії. Y.A. Dickie, J.Rankin у 1958 р. ввели термін “гіперчутливий інтерстиціальний пневмоніт”. Пізніше, у 1969 р. J.Pepys вперше запропонував термін “екзогенний алергічний альвеоліт”, який, згодом, був розповсюджений і прийнятий у Європі. У ньому містилась важлива інформація: вказівка на проникнення антигенів з навколишнього середовища, характеристика алергічного (імунологічного) патогенезу захворювання, а також переважаючу анатомічну локалізацію патологічного процесу. Активне вивчення цієї легеневої патології було розпочато в 60-х роках. У результаті мікробіологічного та імунологічного дослідження екстрактів пліснявого сіна було встановлено, що хворобу “легені фермера” викликають термофільні актиноміцети (Pepys J., Jenkins P., 1963) перш за все *Microspolyspora faeni* (*Thermopolyspora polyspora*, *Thermoactinomyces vulgaris*). Дещо пізніше подібну клініку легеневого захворювання спостерігали в осіб, які постійно контактували з птицею (Reed C.E., Sosman A.E., 1963; Hargreave F.E., Pepys J., 1966). У дощовий сезон алергічним альвеолітом хворіють до 8 % фермерів в Англії і біля 4 % в США (Davies R. – В.кн.: Fishman A., 1980). У даний час відомо до тридцяти видів екзогенного алергічного альвеоліту. Їх число швидко зростає за рахунок відкриття нових видів (таблиця 1). Це свідчить про велику побутову, екологічну та професійну розповсюдженість етіологічних факторів.

Ю.Н.Гончаров, В.Е. Николаев (1988) описали випадок алергічного альвеоліту з гіпереозинофільною лейкемоїдною реакцією після введення фолікуліну жінкам або в осіб, які мали тривалий контакт з фолікуліном. Відомі у літературі випадки “акваріумної алергії” до сухого корму риб, який містить білки таких мікроорганізмів як *Chironomus*, *Daphnia*, *Tubifex* (Knusel J., Wuhtrich B., 1983), а також випадки екзогенних алергічних альвеолітів у робітників тютюнової промисловості. За даними L.Ekenvall (1983), через 6 – 12 годин після контакту з пилом, який утворюється на підприємстві з виробництва білка для тварин, відмічались остуда, підвищення температури тіла, м’язові болі, сухий кашель. Подібну картину спостерігали у 18 робітників фармацевтичних підприємств, які працювали з панкреатичними екстрактами свиней (Wiessman K.J., Vaur X., 1985). Підвищену реактивність легеневої тканини в поєднанні зі специфічною сенсibiliзацією А.К.Henderson, А.F.Ranger (1984) виявили у робітників, які зайняті переробкою морських водоростей. D.Valeyre, G.Perret (1983) спостерігали ЕАА як результат багаторічного використання лаку для волосся. Dlaye N., Adam C., (1980) описали виникнення ЕАА у робітників ковбасного, сирового, шампінйонового виробництва (Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017; Регеда М.С., Галій-Луцька В.В., 2022).

Основні види екзогенних алергічних альвеолітів

Назва хвороби	Джерело патогенного впливу	Етіологічні агенти
1. Легені фермера	Плісняве сіно, силос, зерно	Термофільні актиноміцети: Microspolyspora faeni, Thermoactinomyces candidus, Saccharomonospora viridus, Thermoactinomyces vulgaris
2. Легені пташників	Пил від екскрементів та пір'я птахів (голубів, хвилястих папуг, кур, канарок, качок, лісних птахів)	Білки сироватки птахів, полісахариди, ферменти екскрементів
3. Легені у робітників, що працюють з солодощами	Пліснявий ячмінь, солодощі	Aspergillus clavatus, Aspergillus fumigatus
4. Легені робітників, які обробляють гриби (шампінйони)	Пліснявий компост грибів	Microspolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgari
5. Легені працюючих з миттям сиру	Пліснява сиру	Penicillium roqueforti, Penicillium casei
6. Багассоз (хвороба робітників, які переробляють цукрову тростину)	Пліснява цукрової тростини	Thermoactinomyces sacchari, Thermoactinomyces vulgaris
7. Сабероз (хвороба робітників у виробництві пробок)	Пліснява пробка	Penicillium frequentans
8. Хвороба, яка викликана пшеничними довгоносиками	Забруднена мука	Sitophilus granarius
9. Захворювання, викликані обробкою дерева: кора клену, червоного дерева (секвойоз); деревинної маси червоного кедру (туї)	Тирса, пульпа дерева	Cryptostroma corticale, Aureobasidium pullueans, Alternaria tenuis, Rhizopus nigricans, Aspergillus fumigatus
10. Захворювання, викликане застосуванням аераційних та зволожувальних систем	Забруднені мікроорганізмами вода і повітря	Microspolyspora faeni, Naegleria gruberi, Pullularia, Aspergillus, Mucor, Bacillus subtilis, Fusarium, Flavobacterium, Cephalosporium
11. Літній тип альвеоліту	Сезонне забруднення атмосфери мікробами	Criptococcus neoformans
12. Легені жителя Нової Гвінеї	Солом'яні стріхи	Streptomyces olivaceus
13. Захворювання робітників, які переробляють червоний перець	Плісняві стручки перцю	Mucor stolonifer, Rhizopus nigricans, Pennicillium glaucum

Назва хвороби	Джерело патогенного впливу	Етіологічні агенти
14. Захворювання, пов'язане з виробництвом детергентів	Ферменти детергентів	Bacillus subtilis
15. Легені у працюючих з рибною мукою	Рибна мука	Білок риби
16. Легені нюхачів порошку гіпофізу (при нецукро-вому діабеті)	Порошок гіпофізу свиней і великої рогатої худоби	Білок свиней і великої рогатої худоби
17. Хвороба сортувальників шерсті	Шерсть тварин	Тваринні білки
18. Альвеоліт, викликаний молоком	Молоко	Білки молока
19. Захворювання робітників, що працюють у віваріях	Екскременти та шерсть тварин	Білки та ферменти тварин
20. Альвеоліти, викликані низькомолекулярними сполуками	Хімічні сполуки	Дізоціанати, тримелітиковий ангідрид, солі важких металів
21. Захворювання, викликані застосуванням медикаментів	Лікарські засоби	Солі золота, аміодарон, нітрофуранові препарати, антибіотики, препарати антимітотичної дії

Відомий випадок гострого альвеоліту після прийому алкоголю (Рейдерман М.И., Ткаченко А.М., 1985). ЕАА зустрічається у жителів сільськогосподарських районів, встановлено, що причиною захворювання є алергічна реакція на деякі види грибів, інтенсивний ріст яких відмічається в житлових приміщеннях, при зміні технології збирання сіна (Jelke G., 1986). Kolmodin-Hedman B. (1986) виявив в 10 з 34 фермерів ЕАА, який виник внаслідок впливу запліснявілих деревинних опилок.

К.Wimander, L.Belin (1980), L.Belin (1987) встановили розвиток ЕАА у робітників відділу очищення лісу шведського лісопильного заводу, в результаті сенсibilізуючого впливу деяких фунгіцидних речовин, які застосовуються для виготовлення деревини з метою запобігання його від розмноження грибів, особливо пентахлорфенолів. F.Cox, H.Folgering, L.Grienvén (1988) спостерігали

розвиток ЕАА в 2 жінок і 2 чоловіків, які мали безпосередній контакт з грибами *Pleurotuspstreatus*. С.Steinfort, J.Wiggins, E.Sheffield (1989) описали альвеоліт, який виник у жінки 53 років після тривалого прийому сульфадіметоксипіридазину протягом 12 місяців по 1 г в день, в якій були кашель, задишка. У матеріалах трансбронхіальної внутрішньолегової біопсії виявлено пневмоцити II типу. К.Mayer, J.Liether (1991) відмічали випадок розвитку ЕАА у медичного працівника, який переїхав в нове службове приміщення. Описано алергічні альвеоліти в осіб, які працюють з установками, що кондиціонують та зволожують повітря.

J.Milanowski (1988) показав важливе значення в становленні точної етіології ЕАА проведення мікробіологічного аналізу матеріалів навколишнього середовища (зразки промислового сиру та рослинного пилу). У 20 хворих ЕАА, після контакту з вказаними матеріалами, відмічали приступи загострення хвороби. Крім цього J.Milanowski (1988) підкреслює важливу роль комбінованого та імунологічного дослідження для визначення етіологічного агенту ЕАА.

Роль алергену при ЕАА виконують різні речовини, насамперед спори грибів, які знаходяться в прілому сіні, корі клену, цукровій тростині. Велику роль відіграють рослинний пил, білкові агенти, агенти домашнього пилу, лікарські речовини. Важливе значення має розмір вдихаючих частин і їх кількість; вважають, що частини до 5 мкм можуть досягти альвеол і викликати сенсibiliзацію. У зв'язку з тим, що постійне вдихання тих або інших речовин пов'язано переважно з певною професією або за родом занять захворілих, число цих назв безперервно зростає (Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1984; Кокосов А.Н., Борисенко Л.В., 1987; Хоменко А.Г., 1988; Соколова Т.С., Рошаль Н.И., 1990; Измеров Н.Ф., Панкова В.Б., Попова Т.Б., 1991; Эглите М.Э.,

Карпачевская С.И., 1991; Хоменко А.Г., Дума З.В., Ерохин В.В., 1992; Лисицын Ю.В., 1995).

“Легені пташників” – одне з різновидностей ЕАА, які виникають в результаті вдихання специфічних антигенів, що містяться в пір’ї, пташиному калі, тканинах птиць і виявляється в 5 – 8 % пташників (Лисицын Ю.В., Нугманова Ж.С., Головина А.К., 1989). Основними етіологічними факторами захворювання у пташників є професійні алергени: пух, пір’я, сироватка крові, пташиний кал, мікроорганізми, комбікорм (Эглите М.Э., Устиненко А.Н., Ремез И.М., 1986; Эглите М.Э., 1987; Лисицын Ю.В., Жуматов Ж.Г., Суходоева Г.С., 1988). В даний час відомо біля 300 антигенів, які можуть викликати ЕАА (Molina A., 1982; Fergusson A., 1984; Minarik B., 1984; Кокосов А.Н., Борисенко Л.В., Лисицын Ю.В., 1990, 1995; Регеда М.С., 1996, 2001).

ЕАА виникає внаслідок пошкодження легеневої тканини імунними механізмами на дію екзогенних алергенів (розміром менше, ніж 5 мікронів) і проявляється у вигляді дифуздорозсіяних альвеолітів (Warren P., Peter M., 1987; Kanzow G., Magnussen H., 1987; Fuchs A., Libetrau G., 1988).

Етіологічні фактори ЕАА розподіляються на кілька груп:

1. Термофільні актиноміцети;
2. Пліснява (*Aspergillus*, *Pemellium*, *Alternaria*);
3. Пил рослинного та тваринного походження ;
4. Білкові антигени (пташиний кал, пір’я, домашній порох, підстилка);
5. Харчові антигени (сир, гриби, мука, солодощі);
6. Медикаменти (пеніцилін, нітрофурани, солі золота, ферменти, інсектициди).

А.Г. Хоменко, Ст.Мюллер, В.Шиллинг (1987) виділяють лише 3 основні групи етіологічних агентів екзогенних алергічних альвеолітів:

а) Мікроорганізми (термофільні актиноміцети, гриби, найпростіші, грамнегативні бактерії);

б) Біологічно активні субстанції тваринного та рослинного походження (протеїни, гліко- і ліпопротеїни, полісахариди, ферменти);

в) Низькомолекулярні сполуки (ізоціанат толуола, тримелітиковий ангідрид, важкі метали та їх солі, медикаменти).

Механізм патогенного впливу факторів 1-ї і 2-ї груп зумовлений їх алергізуючими (антигенними) і токсичними властивостями. В цей же час встановлено, що низькомолекулярні речовини набувають антигенності і біологічно стають активними після їх комплексування з білками макроорганізму (сироватки крові, бронхоальвеолярних секретів). До цього у деяких випадках (наприклад, при вивченні тримелітикового ангідриду) було виявлено, що антитіла до такого модифікованого антигену спрямовані не тільки проти гаптену, але і проти нової антигенної детермінанти (Shy R.M., Smyth L.J., 1982). У цьому зв'язку слід згадати про те, що деякі органічні субстанції, роль яких у виникненні екзогенних алергічних альвеолітів вважається з'ясованою, містять компоненти, що реагують з білками нормальної сироватки крові, зокрема з імуноглобуліном G(Ig G) і β -ліпопротеїнами. A.Chin (1983) виявив у нормальних сироватках тварин (кроликів, курей, коней, кіз, мавп, морських свинок) фракцію, яка взаємодіє з терморегулюючим Ig G сироватки людини; реагуюча фракція сироваток тварин відноситься до класу Ig M. Подібні компоненти, які дають преципітацію за псевдоімунологічним типом, були виявлені також у антигену

амбарного довгоносіка *Sinophilus granarius* (Mitsuhashi M., Tamura H., 1983) і поліенфольних танінів екстрактів бавовни. Антигени, які входять до складу повітряного пилу часто бувають специфічними для окремого виробництва, що відображається на характері екзогенних алергічних альвеолітів, які перебувають у стадії розвитку (“легені фермера”, “легені сировара”, легені у робітників, що працюють з солодощами). У багатьох людей алергізація антигенами може відбуватись у домашніх умовах в зв’язку з їх улюбленим захопленням та звичками, наприклад, при розведенні кімнатних птахів. У НДР кожна третя дитина і відповідно її батьки мають контакт з хвилястими папугами (таблиця 2).

Таблиця 2

Контакт з птахами у домашніх умовах в дітей віком 6 – 16 р.

Вид птахів	Число дітей, які контактують з птахами	%
Хвилясті папуги	327	29,0
Кури	47	4,2
Голуби	14	1,2
Канарейки	6	0,5
Інші лісові птахи	5	0,4

У США число кімнатних птахів становить 25 – 30 млн. (Marks L., 1984). Ці дані підкреслюють значимість контингенту осіб, які піддаються алергізуючому впливу антигенів тваринного походження. В останні десятиріччя з’являється все більше повідомлень про екзогенний алергічний альвеоліт, який викликаний забрудненням навколишнього середовища – повітря, води, ґрунту (Scribner G.H., Barboriak J., 1980; Grimm J., 1982; Kawai T., 1983; Staib F., 1984; Shimazu K., Ando M., 1984). У виникненні цих захворювань важливу

роль відіграють різні мікроорганізми: аспергіли (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus*), термофільні актиноміцети, кандиди, альтернارئі (*M. Faeni*, *T. vulgaris*, *Trichosporon cutaneum*), різні грамнегативні бактерії. Описано декілька випадків екзогенного алергічного альвеоліту у робітників, які працювали з важкими металами.

За допомогою мікробіологічного та імунологічного дослідження доказана участь у патогенезі захворювання мікробного фактору – аспергіл, кандидат, *Micropolyspora faeni*, *Aurobasidium pullulans* (Mac Lead J.M., Rhing J., 1982; Liebrau G., 1983). За даними A.Thelin, Tegler O. (1984), виникнення симптомів подразнення дихальних шляхів у $\frac{1}{3}$ обстежених пташників і стискання у грудній клітці у 10 % обстежених пов'язують з високим рівнем бактеріальних ендотоксинів у повітрі птахоферм. Таким чином, у патогенезі ЕАА можуть брати участь як складні високомолекулярні субстанції так і відносно прості за структурою молекули. Найбільш вивченими за антигенним складом є етіологічні агенти, які викликають захворювання “легені пташника”, “легені фермера”. З літератури відомо, що важливу роль у патогенезі хвороби “легені фермера” відіграють термофільні актиноміцети: *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces candidus*, *Sacharomonospora viridis*, *Thermoactinomyces sacchari*, (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987). Більше як 35 антигенних субстанцій виділено лише з *Micropolyspora faeni*. Вони є протеїнами, полісахаридами і у них виражена висока активність (Blyth W., 1997; Nicollet J., Bannerman E., 1977). Велику кількість досліджень присвячено виділенню окремих фракцій пташиних антигенів з різних джерел: сироватки, кишечника, екскрементів птахів. Дослідженнями L.Berrens., C.Guikers (1974) показано, що екстракти екскрементів

голубів мають виражену протеолітичну та естеролітичну активність. Н.Theise (1983) за допомогою імуноелектрофорезу виявив в екстракті кишечника голубів 10 антигенних фракцій. Вони були класифіковані на великі, малі та проміжні. Автор дослідив 21 сироватку хворих ЕАА і 9 – пташників, які не мали ознак захворювання. Результати показали, що антигени у великій кількості виявляли в основному при захворюванні. Не дивлячись на надзвичайний поліетіологічний характер ЕАА, а також хімічну, біологічну та імунологічну багатокomпонентність агентів можна виділити основні властивості, які мають більшість із них і відіграють важливу роль у патогенезі цих захворювань.

Пил, що здатний викликати ЕАА має такі властивості:

1. Здебільшого є корпускулярної природи, розміром частин менше як 5 мкм;
2. Стійкий до перетравлення лізосомальними ферментами фагоцитів;
3. Чужерідністю, необхідною кількістю і конфігурацією детермінантних груп;
4. Властивістю безпосередньо, без втягування антитіл, активувати комплемент за альтернативним шляхом, викликати при цьому звільнення його біологічно активних ферментів;
5. Здатністю активувати макрофаги в основному двома шляхами – за рахунок активації комплементу і прямим альтернуючим впливом сильними протеолітичними ферментами;
6. Ад'ювантним ефектом (властивістю неспецифічно підсилювати імунну відповідь), особливо виражених для Т-і В-лімфоцитів (Vice D.E., Mc Carron K., 1977; Smith J., Snyder H., 1980), здійснюване переважно через пептидоглікани. Власне такі біологічні особливості алергенів сприяють тому, що вони

досягають дистальних відділів легенів, тривалий час у них персистуються, при цьому викликають виражену та тривалу імунну відповідь, яка проявляється розвитком реакцій легеневої тканини під впливом імунних та неімунних механізмів. Різні види пилу, що ініціювали ЕАА (термофільні актиноміцети, антигени птахів, рослинний пил), містять субстанції, які здатні безпосередньо, без залучення антитіл, активувати комплемент по непрямому та так званому альтернативному шляхах (Edwards J.H., 1976). Активізація комплементу призводить до утворення його фрагментів (C_{3a} , C_{5a}), які діють як медіатори запалення. Вони є анафілатоксинами, які викликають виділення гістаміну та інших вазоактивних речовин. Як відомо, анафілатоксини беруть участь у синтезі простагландинів, лейкотрієнів та інших похідних арахідонової кислоти, які відіграють важливу роль у індуванні алергічних реакцій. Разом з тим, ці фрагменти мають високу хемотаксичну активність по відношенню до поліморфно-ядерних лейкоцитів та макрофагів. Підвищена судинна проникливість, виділення лізосомальних ферментів, та клітинна міграція сприяє виникненню запальних реакцій. Цей не імунний механізм активації комплементу у певній мірі є першим стимулом для запуску наступних імунологічних реакцій (Stankus P.R., Salvaggio J., 1981). Більшість етіологічних агентів мають високу антигенність і викликають утворення відповідних антитіл у значних кількостях навіть при першій інгаляції. Повторний вплив антигена-індуктора сприяє взаємодії його з утвореними антитілами, при цьому формуються імунні комплекси, які здатні фіксувати комплемент і активувати його по прямому шляху, з C_1 (другий стимул). Це супроводжується утворенням ферментів комплементу, які мають анафілатоксичну та хемотоксичну

активність, що в кінцевому результаті призводить до виникнення гострої запальної реакції легеневої тканини та підвищення температури тіла. Клінічно це проявляється гострим приступом захворювання. Утворення імунних комплексів та виділення фрагментів комплементу призводить також до активації макрофагів, які мають на своїй поверхні рецептори до фрагментів комплементу і імуноглобуліну G. За допомогою медіаторів – інтерлейкіну-1 викликається активація Т-лімфоцитів. Це складний багатоступеневий процес, який до кінця ще не з'ясований. Спочатку активують Т-хелперні лімфоцити, які призводять до стимуляції В-лімфоцитів та формування за допомогою специфічного медіатора Т-хелперів (інтерлейкіну-2) популяції Т-лімфоцитів, що мають цитотоксичну властивість. Ця популяція Т-клітин згодом вступає у взаємодію з антипротеолітичною системою легеневої тканини. Таким чином в патогенезі ЕАА беруть участь два типи імунологічного реагування, які опосередковані імунними комплексами і клітинною імунною відповіддю (Регеда М.С., 1994 – 2000).

За класифікацією P.G.Gell, R.A.Coombs (1968) це III і IV типи. Імунні реакції III типу опосередковані Ig G і Ig M-антитілами, які здатні до утворення комплексів з антигеном, що призводить до характерного біологічного ефекту. В останні десятиріччя є достатньо фактичного матеріалу, який свідчить про важливу роль у розвитку цього захворювання негайних імунних реакцій (тип I), опосередкованих антитілами-реагінами (Ig E). Взаємодія цих антитіл з клітинами-ефекторами призводить до виділення медіаторів запалення (гістамін, серотонін, ацетилхолін, брадикінін) та розвитку клінічної картини ЕАА.

У вивченні патогенетичних механізмів ЕАА значний вклад внесли дослідження із застосуванням експериментального моделювання даних захворювань на тваринах. Для цього використовувалось багато тварин (кроликів, морських свинок, мишей, хом'яків, собак, мавп). Вважається, що оптимальна модель ЕАА з формуванням характерних морфологічних змін повинна обов'язково включати три компоненти: антиген, частину і ад'ювант (Finki J.N., 1984). Н.В. Richerson, D.W. Rachards (1981) демонстрували цікавий ефект, одержаний при індукуванні ЕАА у кроликів. Авторам вдалося багаторазовими інгаляціями сироватки голубів викликати типовий гострий альвеоліт, який був підтверджений клінічними, гістологічними та імунологічними реакціями, що тривали протягом 2 – 3 тижнів. Проте не спостерігалось переходу гострої фази в хронічну навіть на фоні постійних інгаляцій антигену (сироватка голубів). Функціонування імунних і неімунних механізмів знаходить своє відображення у ряді загальних феноменів, які характерні ЕАА за умови типових їх проявів.

1. Клінічні явища гострого приступу захворювання спостерігаються через декілька годин (2 – 12) після повторної інгаляції антигену, які виражаються як локальною реакцією легенів так і загальними порушеннями.
2. У патологічний процес насамперед втягуються периферичні відділи легенів (альвеоли, інтерстиціальна легенева тканина).
3. Спостерігаються функціональні зміни за обструктивним та рестриктивним типами.
4. При гістологічному дослідженні виявляються альвеолярні і інтерстиціальні (переважно мононуклеарноклітинних) інфільтрати, утворення гранульом.

5. Виявляються значні імунологічні реакції як гуморальні так і клітиноопосередковані.
6. Спостерігаються суттєві зміни локальної легеневої імунної відповіді, особливо її клітинної (лімфоцитарної ланки).

Як уже підкреслювалось, патогенез ЕАА має виражену імунологічну основу, яка включає гуморальні і клітинні механізми. Важливе значення в патогенезі ЕАА приділяється виявленню ролі гуморальної специфічної регуляції. Це було пов'язане перш за все з тим, що антитіла (до антигенів *Micropolyspora faeni* голуб'ячих антигенів) постійно виявляються при відповідних ЕАА. Крім цього, було встановлено, що типова гостра симптоматика захворювання мала чітку залежність від часу експозиції антигену і виникає через 2-12 годин. ЕАА розглядається як захворювання, яке характеризується імунокомплексним механізмом пошкодження тканин (Регада М.С., 1994 – 1996). Про це свідчать такі аргументи:

1. Виникнення симптомів через 2 – 12 годин після інгаляції відповідного антигену (алергену), що нагадує реакцію Артюса, опосередковану імунними комплексами. В шкірно-провокаційних тестах подібна реакція виникає з таким інтервалом (Perus J., 1969).
2. Виявлення специфічних циркулюючих антитіл до антигенів – етіологічних факторів захворювання (Barboriak J., Sosman. A., 1965).
3. Зниження рівня сироваткового комплементу у хворих ЕАА у результаті його фіксації утвореними комплексами антиген-антитіло (Marx J.J., 1978).
4. Наявність гострого запалення у легенях, яке на ранніх стадіях характеризується нейтрофільною і мононуклеарною периваскулярною інфільтрацією, внутрішньоклітинним

виявленям фрагментів компоненту (C₃) і імуноглобулінів (Roska A.K., Garancis J.C., 1979).

5. Безпосереднє виявлення імунних комплексів у циркулюючій крові та у легенях при ЕАА (Mc Sharry C.P., Vanham S.W., 1981).

Цей механізм пов'язують з імунними комплексами. Власне має значення і характер утворення цих комплексів. Великі імунні комплекси з молекулярною масою більш як 10⁶ дальтон піддаються фагоцитованню і руйнуванню у клітинах ретикулоендотелію. “Малі” імунні комплекси, які утворені з надлишком антигену або антитіл, продовжують персистувати і є потенційно патогенні (Daniel R.P., Henson P.M., 1981). Роботою А.Г.Хоменка (1985) показано, переважання антигенів у сироватці крові пташників, хворих на ЕАА над антитілами. У них захворювання, як правило, перебігало з наявністю гострих приступів по типу flu-like-синдрому (ядуха, кашель, підвищення температури, міалгії) який виникає через декілька годин після контакту з птицею. В іншому випадку були виявлені високі титри антитіл за відсутності або незначних титрах антигенів. Для таких хворих характерним є хронічний перебіг захворювання без гострих епізодів. Імунно-комплексний механізм пошкодження тканин безумовно і нині залишається у патогенезі ЕАА. Цей механізм до деякої міри описано таким чином: алерген, потрапляючи в організм, викликає сенсibiliзацію, яка проявляється утворенням антитіл до даного антигену. Основну роль відіграють преципітуючі антитіла, які утворюють з алергеном імунні комплекси, що фагоцитуються та метаболізуються здебільшого без шкідливих для організму наслідків. Разом з тим, в деяких випадках ці комплекси відкладаються в стінках альвеол і дрібних бронхіолах, викликаючи запалення, яке проявляється у вигляді бронхіоліту та альвеоліту. Остання умова створюється у випадку включення реакінового (I

типу) алергічного механізму. При цьому з тучних клітин або базофілів виділяються вазоактивні аміни; з них основну роль відіграють аміни, які виділяються з тромбоцитів під впливом тромбоцитаактивуєчого фактору; вони викликають підвищення судинної проникності, сприяючи включенню імунно-комплексного механізму пошкодження тканин. До цих механізмів здебільшого приєднується реакція сповільненого типу, яка супроводжується утворенням гранульом. Її приєднання зумовлене особливостями алергену. У деяких випадках алергени можуть фіксуватись на клітинах легеневої тканини і замінюють їх антигенні властивості, що може викликати включення цитотоксичного механізму пошкодження (Kust M., Sudow J., 1981; Matthys H., 1981; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., 1984; Кокосов А.Н., Борисенко Л.В., 1987; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., Хоменко А.Г., 1988; Соколова Т.С., Рошаль Н.И., 1990; Лисицын Ю.В., 1990; Пыцкий В.Н., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991, Регеда М.С., 1993 – 1996).

У розвитку альвеоліту можуть приймати участь і псевдоалергічні механізми. Встановлена можливість активації комплементу за альтернативним або навіть за класичним шляхом алергенами з деяких грибів або екстрактами з пороку запліснявілого сіна, антигенного впливу тютюну та інших джерел алергенів (Пыцкий В.Н., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1984; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., 1984; Хоменко А.Г., Жалолов Л.И., Дмитриева Л.В., 1989). В експерименті була встановлена участь в патогенезі ЕАА реакції, яка викликана активованими альвеолярними макрофагами (Гогин Е.Е., Тихомиров Е.С., Алексеев В.Г., 1982; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., 1984; Магалиф Н.И., Мюллер З.М., Зариня З.М., 1986). На базі даних, отриманих авторами, показано, що у хворих на ЕАА алергічна реакція перебігає переважно за III типом і характеризується

наявністю специфічних преципітинових антитіл, які відносяться до імуноглобулінів G з утворенням імунних комплексів (Каганов С.Ю., Нестеренко В.Н., 1985). Відомо, що в сироватці крові 80 % хворих з “легенями фермера” були знайдені преципітуючі антитіла до антигенів гниючого сіна. Патогенна роль антитіл з “легенями фермера” в даний час заперечується, так як у великого проценту практично здорових фермерів, які мають контакт з гниючим сіном, також виявлено преципітуючі антитіла (Kust M., Sydow J., 1981; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., 1984).

В патогенезі ЕАА поряд з імунопатологією, викликаною утворенням імунних комплексів, важливу роль відіграють клітинно-опосередковані реакції, можлива сенсibiliзація за негайним типом. Разом з тим до цього часу немає повного уявлення про ступінь та характер участі кожного з імунопатологічних механізмів у розвитку хвороби. Недостатньо вивчені питання місцевої імунопатології, що також має велике значення в патогенезі ЕАА, оскільки проникнення етіологічного агенту відбувається через респіраторний тракт і реакція легень в багатьох випадках буде визначати початок і подальший розвиток хвороби. Залишаються також не в'ясненими різні аспекти взаємозв'язку і взаємодії локальних системних процесів при ЕАА. Практично не вивчені питання імунопатогенезу із врахуванням стану імунної системи (Chrussanthropoulos F., 1983; Bauer Y., Vogelmeier C., 1988; Sugihara Keiko, Manaba Toshiaki, 1989; Salvaggio J., (1990); Лисицын Ю.В., 1990). Дослідженнями Davies D. (1980), Fergusson R., Лисицына Ю.В., Нугмановой Ж.С., Головиной А.К. (1989) показано, що розвиток хронічного ЕАА зумовлений клітинно-опосередкованими механізмами, де найбільшу роль відіграють місцеві процеси, а не системні реакції. Місцеві зміни в прикореневих лімфовузлах легень не співпадають з такими в периферичній крові.

Роботами Ильиной И.Н. (1981), Нугмановой Ж.С., Лисицына Ю.В., Андреевой Н.А. (1989) показано, що важливе значення в патогенезі ЕАА має вивчення локального легеневого імунітету. Дослідження бронхіального лаважу доказує участь легень в імунітеті при ЕАА. L.Vinarik, V.Votrubava, V.Pokorna (1987) вважають, що важливу роль в розумінні патогенезу ЕАА відіграють наявність бактеріальної флори у харкотинні хворих ЕАА. У розвитку ЕАА можуть приймати участь алергічні реакції як негайного, так і сповільненого типів. У зв'язку з цим запропоновано (Golstein A., 1978; Linderman H., 1982) використовувати в імунологічній діагностиці проведення шкірних проб, визначення вмісту Ig E, реакції бластної трансформації лімфоцитів під впливом специфічних алергенів. К.Бергман (1984), С.Ю. Каганов, В.Н.Нестеренко, М.В.Костюченко (1985) розглядають ЕАА як складний імунологічний процес з гуморальним та клітинним опосередкуванням. Доказом участі в патогенезі імунно-опосередкованих реакцій є наступні дані:

Спостерігається специфічна, викликана відповідним антигеном продукція лімфокінів – медіаторів клітинного імунітету (Hansen P., Penny R., 1974);

Типовий для клітинно-опосередкованого імунітету характер морфологічних змін і їх динаміка при ЕАА з утворенням мононуклеарноклітинних інфільтратів та гранульом (Harris J.O., Vice D., 1976);

Можливість здійснювати пасивне перенесення ЕАА (в експерименті) сенсibilізованими клітинами тваринного донора, викликаючи у інтактних тварин-реципієнтів характерні для захворювання імунної та морфологічної відповіді (Peterson L.B., Thrall R.S., 1977)

Дослідженнями V.L.Moore, J.N.Fink (1975) показано наявність специфічних антитіл в осіб, які піддавались антигенній експозиції, але у них була відсутня респіраторна симптоматика і навпаки не виявлялись специфічні антитіла у хворих в яких уже був діагностований ЕАА. З цього приводу був зроблений такий висновок: антитіла при ЕАА вказують лише на недавню експозицію з антигеном, який є індикатором специфічної сенсibilізації, але не бере участі в патогенезі цих захворювань (Burrel R., Rylander R., 1981). Відсутність антитіл у клінічних верифікованих випадках захворювання не можливо пояснити однозначно. Здебільшого всі дослідження, як відомо відрізняються відносно низькою чутливістю (Moore V.L., Fink J.N., 1975). Використання більш чутливих імунологічних тестів (імуноферментний метод, радіоімунологічний аналіз) значно знизило число таких “псевдонегативних результатів” (Andersen P., Christensen K.M., 1982). У цьому контексті слід відмітити, що на сьогоднішній день існує однозначна думка про те, що визначення специфічних антитіл до відповідних антигенів при ЕАА є обов’язковим для діагностики і служить одним з критеріїв її, а також для розуміння патогенетичних механізмів формування захворювання.

Небагаточисленні та неоднозначні дані про генетичні механізми ЕАА (Хоменко А.Г., Жукова Г.Н., Ильина И.Н., 1984). У хворих на “легені фермера” виявлено підвищення антигенів НІАВ88 і НІА. S.Miller (1988), A.Fuchs, G.Liebetau (1989) відмічають, що фактором розвитку ЕАА може бути схильність фенотипу НІА, зокрема наявність АГВ88, а також часті передуючі захворювання легень іншого генезу. Існують міркування про те, що виникає недостатність Т-лімфоцитів, а також про порушення складу тканинних ферментів в легеневій тканині. Таким чином, на основі

фактичних даних, які є у літературі, можна висловитись про те, що у патогенезі ЕАА беруть участь щонайменше три типи імунних механізмів:

1. Механізм продукції антитіл з утворенням імунних комплексів зі всіма характерними феноменологічними особливостями;
2. Клітинно-опосередкована відповідь з активізацією Т-лімфоцитів;
3. Локальні механізми імунної відповіді, які відрізняються значною автономією і, очевидно, першими включаються у патогенез, так як бронхіальні шляхи є місцем входу антигену, а легені – первинним органом – мішенню.

Роль оксиду азоту в розвитку фізіологічних та патологічних процесах організму. Відкриття властивостей оксиду азоту (NO) як поліфункціонального фізіологічного регулятора стало одним із багатьох видатних досягнень кінця ХХ століття. Наукова зацікавленість унікальними і різнополярними властивостями NO була настільки великою, що в 1992 році NO був проголошений Молекулою Року (О.Б. Пікас, 2006; С.И. Каштанов, 2000; Регеда М.С., Регеда М.М., Фурдичко Л.О., 2012).

Оксид азоту являє собою унікальний за своєю природою і механізмом дії вторинний месенджер у більшості клітин організму. Вільно проникаючи через біологічні мембрани і легко реагуючи з іншими молекулами, він бере участь не тільки у реалізації численних фізіологічних процесів, а також зумовлює багато патологічних станів живого організму. Часто фізіологічні та патологічні ефекти оксиду азоту проявляється одночасно.

Оксид азоту (II)-NO є важливим біологічним медіатором фізіологічних процесів організму людини. Сьогодні важко визначити функцію організму, у якій не брав би участь NO, адже він регулює

кров'яний тиск, відіграє важливу роль в антимікробному захисті та у внутрішньоклітинній сигнальній трансдукції (И.Ю. Малишев, 2000; Каштанов С.И., Звягинцева М.А., 2000).

У механізмі утворення NO основну роль відіграє амінокислота L-аргінін у присутності оксидазотних синтетаз (Nitric Oxide Synthase - NOS) NOS. Існує кілька NOS. Під впливом великої кількості кальцію активується ендотеліальна NOS (e-NOS), завдяки якій проходить синтез ендотеліального NO, що дифундує у гладком'язові судинні клітини, де зв'язує гемрозчинної гуанілатциклази, активуючи її.

У цитоплазмі клітин постійно знаходиться конститутивна NOS (c-NOS), значна інактивація якої проходить при низьких концентраціях вільного кальцію c-NOS-основний фактор захисту організму від інфекції, ішемії, збільшеного тромбоутворення та багатьох інших пошкоджень, а NO, який синтезується під впливом c-NOS є переносником фізіологічних відповідей в організмі (Пікас О.Б., Петренко В.І., 2006).

Не завжди є присутньою в клітинах індукбельна NOS (i-NOS), вона не працює постійно як c-NOS, а синтезується тільки при патологічних станах під впливом ендотоксинів, цитокінів та активує при цьому процеси перекисного окислення ліпідів. i-NOS забезпечує тривале виділення NO судинним ендотелієм, а NO захищає (неспецифічно) організм від бактерій, вірусів, ракових клітин або самотійно або разом з іншими високоактивними вільними радикалами посилює розвиток ряду патологічних процесів.

Механізм пригнічення гіперпродукції NO і пов'язані з цим порушення лежать в основі процесів адаптації, оскільки адаптація стимулює синтез NO в організмі, а при збільшенні кількості NO його роль у процесах адаптації втрачаються, і стає основним у патогенезі патологічного стану та важливим пошкоджувальним фактором для

організму. У гіперпродукції NO може відігравати роль також с-NOS, а при надлишку NO за принципом негативного оберненого зв'язку інактивуються залізовмісні білки, до складу яких входять дихальні ферменти мітохондрій та пригнічується ріст і розмноження клітин.

Внаслідок швидкого переходу в нітрати і нітрити вільний радикал NO має короткий період напівжиття (5-30 сек), що пояснює важкість його виявлення в біологічних рідинах, а фізіологічні процеси, пов'язані з NO, здійснюються в результаті циклічних перетворень великої кількості нітро- і нітрозосполук та проміжних речовин (Регада М.С., Регада М.М., Фурдичко Л.О., 2012).

Існує кілька шляхів метаболізації NO: утворення нітрозотіолів, пероксинітриту та зв'язування газу із гемовмісним ферментом гуаніл-атциклазою, утворюючи NO (нітрити) і NO (нітрати). При порушенні метаболізму NO пероксинітрит розпадається утворюючи диоксид азоту і гідроксильні радикали (Пікас О.Б., Петренко В.І., 2006).

Пероксинітрит є надзвичайно токсичною речовиною, яка окислює сульфгідрильні групи цитоплазматичних білків, ліпопротеїди і ДНК та виявляє цитотоксичний і мутагенний ефекти. Нітрити також токсично діють на організм людини, де вони можуть перетворюватися в NO, який окислюючись переходить в NO і може взаємодіяти з білками, до складу яких входять SH-групи (цистин, цистеїн) і OH-групи (тирозин) та з ненасиченими жирними кислотами, які є структурними елементами клітинних мембран. При гіпоксії синтез NO підвищується, ініціюючи апоптоз, а при адаптації до гіпоксії збільшується депо NO в судинній стінці у вигляді двох форм: динітрозильних комплексів заліза і Б-нітрозотіолів. В ендотелію судин утворюється NO, який утримує тонус стінки артеріальних судин на низькому рівні. При стресах NO виявляє

також захисні властивості, формуючи при цьому швидку і тривалу адаптацію. Система NO – це одна із стрес-лімітуючих систем, в якій тривала адаптація сприяє збільшенню продукції NO в органах. За деякими джерелами літератури стреси призводять або до накопиченню NO, або до його зниження, який відновлюється лише після адаптації. Особливо це чітко виявляють у печінці і в мозку. При короткочасних стресах та імунних стресах кількість NO в основному підвищується, а при тривалих і важких стресах – зменшується.

Значне накопичення NO в організмі порушує тонус судин і пошкоджує їх при цукровому діабеті, що відіграє важливу роль у розвитку ускладнень цієї хвороби, у виникненні багатьох запальних та автоімунних захворювань, пухлин, шоку. При цьому пригнічується проліферація та збільшується апоптоз лімфоцитів і макрофагів, що веде до виникнення вторинних імунодефіцитів.

Важливе значення у виконанні багатьох функцій організму відіграють легені, а саме - респіраційної, не респіраційної та бар'єрної, основною з яких є респіраційна, яку ще називають газообмінною і яка забезпечує перенесення кисню і вуглекислого газу між зовнішнім і внутрішнім середовищем (кров'ю). Нереспіраційна функція легень полягає у біосинтезі ліпідів та біогенних речовин, виділенні метаболітів, у регуляції водного та жирового обміну, кислотно-основної рівноваги крові і гемостазу. У процесі дихання людина виділяє численну кількість газоподібних продуктів (аміак, кетони, альдегіди, сірководень, жирні кислоти, оксид азоту (II), більшість з яких визначається у конденсаті видихнутого повітря (КВП).

NO - є важливим медіатором дихальної системи (Мальшев И.Ю., 2000). За повідомленнями літератури у здорових людей NO утворюється у верхніх дихальних шляхах, причому у носовій

порожнині його утворюється більше - до 90%, якого біля 50-70% газу самопоглинається і потрапляє у легені. У дихальних шляхах встановлено три типи NOS: і- NOS, с- NOS та е- NOS. NO продукується с- NOS та і- NOS. С- NOS локалізується в ендотелію легеневих судин і в епітеліальних клітинах, а і- NOS знаходиться в епітелії дихальних шляхів, у запальних та імунокомпетентних клітинах (макрофагах, нейтрофілах, опасистих клітинах), в ендотелію і в міоцитах.

При фізіологічних умовах завдяки і NO, який синтезується с- NOS підтримується тканинна рівновага між його синтезом і перетворенням у метаболіти, а NO, який синтезується і- NOS посилює запальні зміни в дихальних шляхах.

На синтез NO у дихальній системі впливають цитокіни та ендотоксини, в результаті дії яких пригнічується активність с-NOS та активність розчинної гуанілатциклази, що приводить до зменшення продукції ц-ГМФ, збільшення внутрішньоклітинного вмісту кальцію та веде, відповідно, до спазму дихальних шляхів. Концентрація NO залежить від кліренсу в альвеолах, причому в різних респіраційних відділах його кількість неоднакова: в носовій порожнині, в носоглотці та у навколоносових пазухах кількість газу значно вища, ніж в інших дихальних відділах.

У літературі існують відомості проте, що в бронхах концентрація NO становить приблизно 7 (від 3 до 11) ppb (part per billion - молекул на 1млрд молекул води), а концентрація його у порожнині носа і в носоглотці дорівнює 1000 ppb. У здорових осіб є вікові особливості рівня метаболітів NO (нітритів/нітратів) у КВП. У дітей концентрація їх вища на 89% порівняно з дорослими (у дітей - 2,8 мкмоль/л, у дорослих - 1,5 мкмоль/л (Пікас О.Б., Петренко В.І., 2006).

При запальних процесах в органах дихання внаслідок активації і-NOS накопичується надлишок NO у видихаючому повітрі, що призводить до збільшення його продуктів метаболізму у КВП - пероксинітритного аніону пероксинітритної кислоти, які утворюють гідроксильний радикал. Накопичення токсичних вільних радикалів у легенях викликає реакцію переокислення ліпідів у клітинних мембранах, посилення та поширення запального процесу у дихальних шляхах внаслідок збільшеної проникності судин. При активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) NO бере участь в утворенні вільних радикалів, які токсично пошкоджують дихальні шляхи і відповідно посилюють запалення у бронхолегеневій системі.

Згідно з повідомленнями літератури багато вчених вивчали метаболічні перетворення NO при бронхолегеневих захворюваннях. Було встановлено, що накопичення NO призводить до розслаблення бронхів і підтвердилося експериментами на ізольованих трахеї і бронхах. У дітей при бронхіальній астмі синтез NO у видихнутому повітрі знижений, а у дорослих встановлена велика кількість NO порівняно із здоровими особами. За вислідами інших авторів при бронхіальній астмі і хронічному бронхіті синтез NO знижений, що пов'язується із слабкістю NOS і сприяє бронхообструкції.

При бронхіальній астмі NO синтезується епітеліальними клітинами, у яких при загостренні захворювання підвищується також і-NOS, що призводить до збільшення високотоксичного пероксинітритну, який є проміжним продуктом метаболізму. У хворих, які не отримували інгаляції з глюкокортикоїдами кількість NO дорівнювала 280 частин на білльон, а на фоні призначення кортикостероїдів його кількість практично дорівнює кількості у здорових людей (~100 частин на білльон).

У літературі відзначено, що у дітей з важким перебігом бронхіальної астми без попередньої глюкокортикоїдної терапії рівень метаболітів NO у КВП істотно вищий, ніж при їх застосуванні. Чим важчий перебіг захворювання, тим більший рівень NO. Відомо, що під час загострення бронхіальної астми і хронічного бронхіту підвищується рівень NO в бронхоальвеолярній речовині (БАР), а в період ремісії зменшується секреція NO в БАР.

Встановлено також, що оксид азоту (II) бере участь у забезпеченні синхронного руху війок у верхніх дихальних шляхах та необхідний для підтримання повітропровідності кондуктного відділу легень.

Останнім часом оксид азоту визнають одним із найбільш різносторонніх факторів, які проявляють свій регулюючий вплив на імунну систему, маючи дію як між, так і внутрішньоклітинної молекули, що запускає імунну відповідь. NO втягується в патогенез і контроль інфекційних, пухлинних, аутоімунних процесів та хронічних дегенеративних захворюваннях. Проте на сьогодні простої і однозначної картини впливу оксиду азоту на імунну систему немає. Часто захисна і токсична дія NO може спостерігатися одночасно.

Продукуючись цілим рядом клітин, які втягуються в імунні та запальні реакції (макрофаги, дендритні клітини, лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, клітини Купфера, гепатоцити, мікроглія, ендотеліоцити, епітеліоцити, фібробласти, шванівські клітини та ін.), оксид азоту відіграє роль ефектора в імунокомпетентних клітинах, впливаючи на процеси їх дозрівання, диференціювання, проліферації та апоптоз. Згідно даних автора (А.Ф. Ванін, 2000), NO може активно впливати на: процеси селекції і розвитку Т-лімфоцитів в тимуса; міграцію та рециркуляцію лімфоцитів і рівновагу їх популяційно-клонального складу;

підтримання балансу Т-хелперно-супресорної ланки імунної системи; сповільнення процесів вікової інволюції тимусу; сприяння продукції НК- клітинами ІФНу і підтримання їх цитолітичних властивостей; зменшення або збільшення синтезу цитокінів, тим самим стимулюючи або пригнічуючи цитотоксичну функцію імунокомпетентних клітин. Питання синтезу первинними Т- і В-лімфоцитами NO²- ізоформ на даний час є відкритим. Алергічні та запальні процеси, обумовлені дією цитокінів, індукують підвищений NOS-залежний синтез NO в цілому організмі з переважанням індукцибельної ізоформи NOS .

Загальновідомим є той факт, що основою ушкодження ендотелію різної етіології є запальний процес. Активованій за цих умов ендотелій виділяє медіатори запалення, що веде до припливу молекул клітинної адгезії. Багатостадійний етап адгезії є можливим завдяки експресії на ендотеліальних клітинах рецепторів для селектинів та інтегринів, які присутні у всіх імунокомпетентних клітинах. Саме ця здатність ендотеліальних клітин під впливом їх активованого рецепторного апарату призводить до посилення експресії молекул клітинної адгезії і забезпечує процес міграції імунокомпетентних клітин через ендотеліальний бар'єр у тканини, в яких розвивається запальний процес. Ендотеліоцити під дією ФНПа виділяють ІЛ-1, який, зв'язуючись з ендотеліальною мембраною, посилює активацію Т- лімфоцитів, що взаємодіють з ендотелієм у вогнищі запалення. Наявність на ендотеліальних клітинах HLA-DR детермінант дозволяє експресувати на поверхні Іа-детермінанту, яка є сигнальною молекулою для Т- лімфоцитів при розпізнаванні антигену, особливо при зростанні антигенного навантаження та динамічній зміні їх складу. При надмірно тривалій та інтенсивній активації ендотеліоцити втрачають ангиагрегаційні і протизапальні

якості, створюють протромбогенну поверхню і сприяють прогресуванню запалення, що в подальшому веде до розвитку дистрофічних та некротичних змін.

Дефіцит ендотеліальної NOS в умовах запального процесу пригнічує здатність прозапальних медіаторів подавляти експресію прозапальних генів, а саме транскрипційного фактора NF- κ B, ініціюється взаємодія адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1 і E-селектину) із лігандами, що унеможлиблює протистояння розвитку запалення. Крім того, ФНГ α може пригнічувати, або ж перекручувати судинні реакції за допомогою деяких механізмів: підвищення продукції супероксид аніону і активацію експресії проапоптозних генів, зменшення експресії субодиниць NO-синтази, що пов'язано із збільшенням iNOS в ендотелії і гладеньком'язових клітинах.

Хронічне пригнічення синтезу NO (у експерименті) провокує ранні прояви запальних змін у судинній стінці з різним ступенем вираженості і подальшим розвитком атеросклерозу (Манухина Е.Б., 2000).

Основним фактором запалення, що пошкоджує систему eNOS є оксидантний стрес. Збільшення за цих умов продукції вільних радикалів призводить до зниження синтезу NO і розвитку ендотеліальної дисфункції. Вільні радикали, особливо пероксиди, збільшуючи вміст внутрішньо-клітинного кальцію, тим самим активуючи NOS, що приводить до синтезу високого рівня NO і, як наслідок до утворення ONOO⁻, і здатності індукувати апоптоз. Високі концентрації ONOO⁻ активуючи окислення ЛПНЩ, тим самим запускають ще один механізм пошкодження системи ендотеліальної NOS.

Суттєвим фактором ризику при атеротромботичних захворюваннях є обмежена доступність важливого для NOS

кофактора – тетрагідробіо-протерину (BH_4), за відсутності достатньої концентрації якого міняються функції NO-синтаз у судинах.

Механізм впливу NO на протікання алергічного запального процесу включає його дію на ліберизацію гістаміну із опасистих клітин, гістаміннезалежний та гістамінзалежний судинні ефекти. Дія оксиду азоту на опасисті протеїни, що призводить до пригнічення викликаного антигеном дегрануляції клітини може бути обумовлена хімічною модифікацією протеїнів, що призводить до пригнічення викликаного антигеном дегрануляції і вивільненням медіаторів і цитокінів, включаючи гістамін. Стосовно судинного ефекту гістаміну, NO є вторинним месенджером, який впливає і на супутні розлади гемостазу при алергічному запальному процесі (пригнічення стимульованого гістаміном синтезу ендотеліальними клітинами фактору Віллебранда).

Збільшення продукції NO, маючи важливе адаптативне значення для організму, може перетворюватись із ланки адаптації в патогенетичну і стати небезпечним пошкоджувальним фактором для організму.

Відомо, що в умовах окисного стресу оксид азоту взаємодіє з супероксидним аніоном, у результаті чого утворюється пероксинітрит. Саме з ним пов'язана пошкоджуюча дія NO на біологічні макромолекули. Зокрема, білки та ліпіди, що у свою чергу, призводить до зрушення рівноваги між процесами інактивації активних форм кисню, яке зумовлює порушення структури і функції клітинних мембран та закінчується загибеллю клітини (Регеда М.С., 2012).

Цитокіни в нормі та при патології. Цитокінами називають велику групу біологічно активних пептидів, яким властива гормоноподібна дія, що полягає у забезпеченні взаємодії клітин імунної, кровотворної, ендокринної та нервової систем. Сукупність

цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий «цитокіновий каскад». Умовно виділяють цитокіни першого покоління (так звані доімунні цитокіни), які продукуються клітинами природженої резистентності, і цитокіни другого покоління - продукти секреторної активності імунокомпетентних клітин. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першого покоління (ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає у ролі центрального регуляторного цитокіну, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферону- γ (цитокінів другого покоління). У свою чергу, вивільнені цитокіни другого покоління здійснюють коригуючий вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дозволяє залучати до імунної відповіді постійно зростаючу кількість клітин.

Основними продуцентами цитокінів є Т-хелпери і макрофаги. Цитокіни виявляють свою дію шляхом впливу на рецептори мембран клітин-мішеней. У процесі росту і диференціювання клітин крові, а також при розвитку імунної відповіді відбувається модуляція (індукція, посилення, послаблення) експресії цитокінових рецепторів, у зв'язку з чим на різних стадіях змінюється чутливість клітин-мішеней до дії певних цитокінів. Модуляторами експресії таких рецепторів часто слугують самі цитокіни, причому в деяких випадках цитокіни здатні змінювати експресію власного рецептора (Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В., 2006).

ХВОРОБА, ЗУМОВЛЕНА ВИКОРИСТАННЯМ ЗВОЛОЖУВАЧІВ ТА АЕРАТІВ

До цієї групи входять різні захворювання, які мають багато спільних клінічних ознак і викликані забрудненням води та повітря. Для позначки цих захворювань використовують такі терміни:

лихоманка, яка пов'язана з підвищеною вологістю; “вентиляційні легені”; лихоманка, викликана водою бані.

Лихоманка, пов'язана з підвищеною вологістю на робочому місці і спеціальним мікрокліматом, вперше була описана ще у 1956 р. С. Pestalozzi (*T. vulgaris*, *S. Viridis*), *Naegleria griberi*, *Pullularia*, *Flavobacterium*, *B. Subtilis* (Banazzak E.F., Thiede W.N., 1970; Cockroff A., Edwards J., 1981). Разом з тим багато дослідників вважають, що провідним патогенетичним агентом у таких випадках є ендотоксини грамнегативних бактерій (Rylander R., Haglind P., 1978; Muittari A., Kmisisto P., 1982). Ці захворювання надзвичайно важко діагностувати. Їх виявлено у робітників друкарень, медичного персоналу, що працюють в операційній (Cockroff A., Edwards J.). Гострий приступ захворювання при цій патології виникає через декілька годин після контакту з джерелом забруднення і виражається грипоподібними ознаками – остуда з підвищенням температури тіла до 40°C, кашель, задишка, біль в кінцівках. Характерним є виявлення гострих проявлень при першому (після перериву) контакті з джерелом патогенного впливу (“хвороба понеділка”). Всупереч цьому, при щоденній експозиції (наприклад, на робочому місці) гострі епізоди спостерігаються лише у перші дні і зникають до кінця тижня.

У деяких наукових працях вказується на ще одну особливість цих захворювань – відсутність легеневих функціональних змін, а також рентгеноморфологічних порушень. З цією думкою важко погодитися, оскільки висновок, зроблений на основі спостережень гострих форм захворювання, коли експозиція із спеціальними джерелами патогенної дії усувається на ранніх стадіях захворювання. Разом з тим, відомі публікації про хронічні форми цих захворювань, які супроводжувались значними змінами структури та функції легень. При даних захворюваннях виявляють преципітуючі антитіла

до мікрофлори. Як тест-антигени при виявленні антитіл використовувались культуральні екстракти, фільтрати мікроорганізмів або забруднена вода випаровувачів. Інші імунологічні феномени при цих захворюваннях не вивчались (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В.. 1987).

ЕКЗОГЕННІ АЛЕРГІЧНІ АЛЬВЕОЛІТИ, ВИКЛИКАНІ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ СПОЛУКАМИ

До цієї групи відносяться ЕАА, викликані застосуванням медикаментів. Механізм дії лікарських препаратів тваринного походження (пітуїтрин, адіурекрин), які використовуються у вигляді інгаляцій для лікування нецукрового діабету не відрізняється від інших складних антигенів-індукторів ЕАА (Илькович М.М., 1982; Терзиева В., Маринов Н., 1983; Thelin A., Tegler O., 1984). ЕАА може бути зумовлений лікарськими препаратами з низькою молекулярною масою (пеніцилін, стрептоміцин, антимітотичні препарати, метотрексат, азатіоприн, G-меркаптопурин (Hugues F.C., Mougeot G., 1983). Дослідженнями G.M.Akoun, C.M.Mayand (1984) встановлено 5 випадків ЕАА, викликаних застосуванням медикаментів (аміодорон, нітрофурантоїн, ацебуталол, солі золота). У всіх хворих є високий рівень клітинно-опосередкованих імунних реакцій з перевагою Т-лімфоцитів з супресорною активністю. G.Libetrau (1984) описав альвеоліт, який виник в результаті використання препаратів золота для лікування ревматоїдного артриту. Патогенез розвитку ЕАА, зумовлений медикаментами, очевидно, пов'язаний не тільки з імунними механізмами, але і з токсичним впливом препаратів. Подібний механізм патогенних реакцій формується і у тих випадках виникнення ЕАА в результаті дії солей важких металів кобальту (Hartmann A., Wuthrich S., 1982). У літературі відомі алергічні

ураження легенів, які виникають внаслідок впливу деяких сполук діізоціанату (діізоціанат толуолу, діізоціанат гексаметилену, діізоціанат дифенілметану). Вони широко використовуються в автомобільній та лакофарбовій промисловості, у виробництві ізоляційних матеріалів. Для всіх видів легеневої патології, зумовленої впливом низькомолекулярних сполук характерним є наявність різних токсичних уражень як локальних, так і загальних.

„ЛІТНИЙ ТИП ЕКЗОГЕННОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

Цей тип альвеоліту вперше описав японський автор Kawai T. (1984). Для цього захворювання характерним є масовість та “епідемічність” розповсюдження. Названий вид альвеоліту відрізняється вираженою сезонністю. Спостерігається літом протягом багатьох років і досить часто в одних і тих осіб. Вважається, що основною етіопатогенетичною основою виникнення захворювання є сезонні забруднення повітря мікробами (*Criptococcus neoformans*). Поряд з уже відомою клінічною картиною ЕАА, нерідко спостерігаються геморагічні та некротичні ангіни. При ЕАА цього типу в уражених ділянках домінують Т-супресорні клітини (Wakayama F.C., Yasuoka T., 1983). Автори вважають, що збільшення числа цих клітин свідчить про хороший прогноз захворювання, так як супресорна активність регулює ступінь утворення гранульоми (Moore V.L., Mondoloch V.H., 1983).

Порівняно недавно описали R.F.Kroide, M.Amthor (1984) у робітника овочесховища сезонне виникнення (в кінці вересня) гострих проявів типового ЕАА. Були виявлені мікроорганізми-індуктори захворювання: *Alternaria tenuis*, *Penicillium notatum*. У даному випадку сезонність була пов’язана з вегетативним циклом пліснявілих грибів.

Існує ще один вид алергічної патології (бісіноз), викликаний рослинним порошком. Бісіноз – професійне захворювання легенів, яке спостерігається у робітників, що зайняті обробкою природних барвистих речовин (бавовни, льону). Симптоми захворювання виявляються у робітників зі стажем роботи не менше 4 років. Дослідження аутопсійного матеріалу (43 випадки) виявило, що при бісінозі вміст у бронхах хрящової, гладком'язової і залозистих тканин значно вищий ніж у нормі, на всіх рівнях бронхіального дерева. Зміни у тканинах легенів (гранульоми, фіброз) таких як при ЕАА не спостерігалось (Edwards С., Carlile А., 1984). Клінічними ознаками бісінозу є відчуття стискання у грудній клітці, сухий кашель, затруднене дихання, підвищення температури тіла, головний біль, сухість та подразнення у горлі. Ці симптоми з'являються у перший (після перериву) робочий день (“синдром понеділка”) через декілька годин після початку роботи. На наступний день ці явища зменшуються і до кінця тижня зовсім зникають.

Порушення легеневої функції при обстеженні 363 робітників бавовнопереробного підприємства виявлялись значно частіше, ніж у контрольній групі (87 і 18 % відповідно). Найбільш виражені порушення мали обструктивний характер, однак мав місце рестриктивний компонент функціональних розладів (Schachter Е.М., Maunder L.R., 1984). Ряд дослідників пов'язують патогенез бісінозу з дією ендотоксину. Було встановлено, що екстракти бавовняного пилу викликають активізацію комплементу прямим або альтернативним шляхом (Т.С.Мунді, R.J. Воакл, 1983). Імунні механізми у патогенезі даного захворювання відіграють також важливу роль. За допомогою імуноелектрофорезу водних екстрактів бавовняного пилу було виділено більш як 40 різних антигенів. У 4 із 11 хворих бісінозом було виявлено специфічні Ig Е і Ig G-антитіла. Клінікоморфологічний аспект бісінозу також є повністю не з'ясований.

Глава 2

Особливості перебігу клінічної картини екзогенних алергічних альвеолітів

Перше повідомлення про клінічний синдром, який зумовлений інгаляцією органічного пилу у сільських жителів, належить В. Rammazini з Карлі (Модена); воно було опубліковано в Падуе (Італія) у 1705 р. Це повідомлення не привернуло уваги сучасників і не згадувалось більше як 250 років. У 1819 р. J.Vostok у Лондоні зробив повідомлення про "сінну лихоманку". Цей клінічний синдром включав підвищення температури через декілька годин після контакту зі свіжоскошеним сіном. У 1873 р. H. Bleckley опублікував подібні клінічні прояви після контакту з органічним та сільськогосподарським пилом. Аналогічні хворі були описані у російській літературі у 1889 р. Л. Силиц. Пізніше J.Campbell (1932), а згодом W.Pickles (1944) запропонували назвати захворювання, викликане органічним пилом, яке виникло через 2-8 годин після контакту з ним, — "легені фермера". Захворювання, зумовлене інгаляцією органічних частин від різних птиць було описано як "легені голубовода", "легені пташника" (Reed C., Sosman A., 1965; Hargreave F., 1966).

У 1976 р. J.Perus вперше дав назву захворюванням легенів, які викликані органічним пилом, а також іншими речовинами,—"екзогенний алергічний альвеоліт". J.Scadding (1974) і R.Seal (1975) назвали такі захворювання "бронхіоальвеолітом", J.Killough (1974) — "гіперчутливим пневмонітом", D.Empley (1976) — "інтерстиціальним гранульоматозним пневмонітом". Найбільш розповсюджений особливо у Європі, став термін "екзогенний алергічний альвеоліт" в зв'язку з серією публікацій К. С. Bergman (1978). Клінічні прояви

ЕАА, не дивлячись на велику різноманітність етіологічних факторів, мають загальні властивості, зумовлені єдиним механізмом патогенезу, основу якого складають реакції утворення специфічних імунних комплексів (антиген-антитіло) і викликані нею ефекти.

При гострій фазі альвеоліту клінічні симптоми спостерігаються через 4-8 годин після експозиції з антигеном. Відмічаються підвищення температури до 38-39°C, м'язовий біль, головний біль, кашель, затруднене дихання, ядуха. Вислуховуються вологі хрипи (дрібно і середньоміхурцеві) над всією поверхнею легень (Geisler L.S., 1980). В цей час спостерігається лейкоцитоз (до 25000) із значним нейтрофіліозом, еозинофілія. Виявляють зміни на рентгенограмі: міліарні, модулярні або дрібноп'ятнисті утворення (Geisler L.S., 1980; Fink J.N., 1984). Тривалість гострого приступу складає 12-24 г. Всі об'єктивні показники (функціональні, рентгенівські, фізикальні, картина крові) за цей час нормалізуються. У випадку повного усунення впливу антигену гострий приступ не повторюється. При повторенні інгаляцій антигену-індуктора на фоні безсимптомних інтервалів виникають рецидиви. У разі збільшення тривалості контакту з антигеном гострі ознаки можуть змінюватися задишкою, зменшенням маси тіла, підвищеною втомлюваністю, що є характерним для хронічного перебігу захворювання (Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017; Регеда М.С., Галій-Луцька В.В., 2022).

Хронічний перебіг альвеоліту може бути результатом часто повторюваних гострих приступів на фоні тривалого антигенного впливу. Однак відомий і інший шлях хронізації хвороб: прихований латентний, виникає хронічна форма, або без попередніх гострих епізодів. Хронічна форма характеризується прогресуючими ознаками — задишкою, яка виникає спочатку при фізичному навантаженні., а потім у стані спокою, кашлем, зниженням працездатності, втратою

апетиту. При фізикальному обстеженні у легенях вислуховуються слабкі крепітуючі хрипи (Fink J.N., 1984). Визначаються симптоми емфіземи легенів. При рентгенівському дослідженні привертають до себе увагу підвищена прозорість легенів та фіброзні зміни.

Musur M. (1984) описав два клінічні випадки ЕАА у пташників, які загрожували життю. У чоловіка 58 років і у жінки 64, які протягом тривалого часу займались розведенням птиць, поступово посилювались кашель і задишка, зростали ознаки дихальної недостатності. Тільки проведені реанімаційні заходи дозволили вивести хворих з термінального стану. Після припинення контакту з курами клінічні прояви ЕАА поступово зменшувались, а згодом зникали.

C.Chryssantopoulos, J.N,Fink (1983), Терехова ЕП. (2015), Охотнікова ОМ, Усова ОІ (2017), Регеда М.С., Галій-Луцька В.В. (2022) виділяють основні ознаки гострої і хронічної форм ЕАА.

Гостра форма:

1. Симптоми виникають через 4-6 г після експозиції антигену.
2. Остуда, лихоманка, кашель, задишка, нудота, міалгії, схуднення.
3. Хрипи у легенях з обидвох сторін, тахіпное, тахікардія.
4. Лейкоцитоз, інтерстиціальні інфільтрати.
5. Безсимптомний період при виключенні експозиції з антигеном.
6. Нормальна легенева функція і відсутність рентгенівських змін.
7. Поява симптомів при поновленні антигенної експозиції.

Хронічна форма:

- 1.Пролонгована антигенна експозиція низької інтенсивності.
2. Відсутність гострих епізодів.
- 3.Прогресуючий перебіг захворювання з постійними респіраторними ознаками.
- 4.Тривалі (стійкі) міалгії.

5 Зниження апетиту, схуднення.

6.Інтенсивний вплив антигену може викликати приступ захворювання.

7.Зміни у легеневій тканині не підлягають зворотньому розвитку.

G.Boyd, C.P. Mc Sharry (1982) виділяють 3 клінічні варіанти захворювань ЕАА.

1 група — гостре прогресуюче захворювання. Покращення загального стану досягається тільки шляхом повного припинення антигенної експозиції. Цей тип захворювання завжди приводить до госпіталізації.

2 група — гостре інтермітуюче непрогресивне захворювання. Загальна картина стабільна без погіршення легеневого статусу. Ці хворі повторно поступають у стаціонар з класичними ознаками (flu-like), пов'язаними з впливом антигену. Інтенсивність симптомів висока, але вони є короткочасні і через 24-48 г нормалізуються.

3 група — не гостре рецидивуюче захворювання. Симптоми носять хронічний неспецифічний характер, інтенсивність реакції після експозиції антигену виражена дещо менше в порівнянні з двома попередніми групами. Цей тип, як правило, виникає у дитячому віці.

G.Koning, X.Baur (1985) провели аналіз даних з характеру ЕАА у 21 хворого. У 90% випадків переважав інтермітуючий перебіг захворювання, яке характеризується періодичними гострими явищами (приступи ядухи, остуда, висока температура). Виявлено у 86% випадків порушення легеневої функції рестриктивного характеру, а зменшення дифузної ємності легенів спостерігається у 71% випадків. Рентгенологічно у 24% хворих відмічалось виражене і у 57% хворих незначні підсилення інтерстиціального легеневого малюнку. Специфічні преципітуючі антитіла виявлені у 80% хворих на ЕАА.

У дослідному інституті легеневих захворювань і туберкульозу (НДР) спостерігали 339 хворих на ЕАА, викликаний контактами з різними видами птиці. Майже у $\frac{1}{3}$ хворих відмічалися гострий перебіг захворювання і більш ніж у $\frac{2}{3}$ хворих — хронічний (таблиця 3).

Таблиця 3.

Розподіл пташників на гостру та хронічну форми ЕАА

Антигени птиць	Число хворих	Форма захворювання			
		гостра		Хронічна	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Голуба	122	40	32,8	82	67,2
Голуба та ін. птиць	81	31	38,3	50	61,7
Хвилясто- го папуги	86	19	22,1	67	77,9
Кур	42	7	16,6	35	83,4
Канарейки	6	3	50	3	50
Всього	339	100	29,5	239	70,5

Основними проявами захворювання були — задишка (85%), кашель (76%). Спостерігались також підвищення температури, остуда (61%), пітливість (36%), слабкість (34%), грипоподібна симптоматика (29%), головний біль (31%), схуднення (25%), ціаноз (22%), назальні ознаки. Виявлено рестриктивні зміни легеневої функції і майже у 40% обстежених хворих спостерігались явища бронхіальної обструкції. У 20% хворих відсутні рентгенівські прояви

A. Biseti, G. Barbolini (1978), C. Saltini, Z. Zucchu (1983), S. Moncare

(1984). Під спостереженням знаходились 107 сільськогосподарських робітників. Гострий початок захворювання спостерігався у 30 хворих (28%), у 19 з них повторне загострення мало місце до того часу, як був поставлений діагноз. У 58 хворих (54%) відмічався поступовий розвиток хвороби з хронічним перебігом. Задишка була у всіх 107 хворих, кашель — у 102, підвищення температури – у 97, схуднення – у 70. Всі згадані симптоми виявлені у 62 (58%), м'язовий біль – у 24 з 46 опитаних про цей симптом (таблиця 4). Гіперреактивність бронхів виявлялась за допомогою провокаційного тесту з гістаміном, вона була у 18 з 22 хворих при першому обстеженні і у 4 – в процесі спостереження в більш віддаленні строки.

Тривалість антигенної експозиції має значення для клінічного перебігу ЕАА. Гостра форма захворювання виникає після періодичного, короткотривалого але досить інтенсивного впливу антигену. При тривалій інгаляції цього антигену у малих дозах гострі епізоди відсутні, що сприяють латентному хронічному розвитку альвеоліту. Для хвороб голубоводів характерним є гостра форма захворювання, яка може переходити у хронічну. У цілому гострі форми ЕАА при добре зібраних клініко-анамнестичних даних порівняно легко діагностуються. Всупереч цьому хронічні форми захворювання тривалий час залишаються не діагностованими.

Екзогенний алергічний бронхіолоальвеоліт, який проявляється приступами бронхіальної астми описаний R.D.Fairshter, J.P. Martinez (1982) у голубовода що займався протягом 20 років розведенням та продажем голубів у великих кількостях. На протязі останніх 12 років у нього відмічалась хронічна обструкція дихальних шляхів з періодами загострення.

Таблиця 4.

**Клінічна характеристика 107 хворих алергічним альвеолітом
(легені фермера)**

Характеристика груп хворих	Число хворих	стать		Середній вік	Сезонні загострення	Середньомісяцеві загострення	Преципітин-позитивні	Дифузні зміни на рентгенограмах, %
		Чоловіки	Жінки					
Одне загострення	30	14	16	46	1.0	1.9	63	96
Повторне загострення	19	5	14	49	1.6	4.0	84	84
Поступовий початок	58	22	36	51	2.3	4.7	74	91
Гострий початок	30	13	17	51	1.8	3.4	93	97
Менш гострий початок	77	28	49	49	1.8	3.9	69	91
Гіперреактивний початок	22	7	15	50	1.9	2.0	68	82
Слабовиражений початок	77	29	48	49	1.8	3.7	74	95
Курці	18	17	1	44	1.6	2.6	56	89
Особи, що не палять	89	24	65	50	1.8	4.0	76	93
Всього	107	41	66	49	1.8	3.8	73	93

М. G. Haggies, H. Veard (1984) спостерігали екзогенний алергічний бронхіоліт, викликаний контактом з птицями. У пацієнта були важкі системні прояви (артралгії, схуднення, задишку). Спостерігалось поєднання хрипів та задишки, типових для альвеолітів; в цей же час функціональні дані свідчили про виражені явища обструкції. Незвичайність випадку полягає в поєднанні слабовираженого альвеоліту і важкого бронхіту.

В літературі є вказівки на те, що ЕАА характеризується сезонністю. Так А. Frank (1982) прийшов до висновку, що кліматичні та господарські умови альпійського регіону впливають на перебіг та прояв хвороби "легені фермера". В зв'язку з нестабільністю контакту з антигеном захворювання виникали періодично в основному зимою і зникали практично літом. Не дивлячись на випадковий контакт з антигенами частіше спостерігались субклінічні форми захворювання, які разом з тим служили стимулятором для розвитку хронічного ЕАА.

R.F.Kroidl, U.Amthor (1984) описали ЕАА у робітника фруктосховища. У хворого регулярно протягом 7 років на початку сезону збирання яблук (кінець вересня) відмічались лихоманка, сухий кашель, зниження працездатності. У цього хворого виявлено інфільтрат у середній частці легенів. Гістологічні зміни за результатами трансбронхіальної біопсії нагадували альвеоліт; виявлено преципітини до *Penicillium notatum*. У робочому приміщенні фруктосховища також виявлені плісняві гриби виду *Penicillium*. Сезонність захворювання у цьому випадку пов'язана з вегетативним циклом *Penicillium* (утворення спор) та інтенсивною експозицією.

Подібний випадок спостерігали Х. Вауг, Е. Дехгеймер (1984) у фермера, в якого щоденно протягом 7 років у сезон сушки сіна через декілька годин після роботи з ним виникала типова грипоподібна симптоматика. Вона проявлялась підвищенням температури тіла, кашлем, міалгіями, головним болем. Як правило ці явища зменшувались під ранок наступного дня. За допомогою методу імуноелектрофорезу були виявлені антитіла до 10 компонентів *Aspergillus*. У Японії був описаний (1973 р.) літній тип альвеоліту (Kaway T., Tamuka M., 1984). Автори підкреслюють, що максимальна

захворюваність припадає на літні місяці (липень-серпень). Вік хворих складає 30-40 років. Частіше це захворювання спостерігається серед жінок. Дуже характерним є сезонні рецидиви гострих приступів. Зв'язок захворювання з професією не було виявлено. У 30% випадків реєструвалась позитивна відповідь на звичайну провокацію — при поверненні-хворого додому відмічалась характерна клінічна триада симптомів: кашель, задишка, ремітуюча лихоманка. На рентгенограмах виявлені дифузні або нодулярні зміни у легеневій тканині. В крові спостерігається лейкоцитоз. У біоптатах легенів виявлені епітеліоїдно-клітинні гранульоми без центрального, некрозу (у 63.3 % випадків). *Ізоляція* хворих від домашнього оточення призводила до зникнення симптомів. Ефективні результати лікування одержані при використанні кортикостероїдних препаратів. Сприятливий прогноз альвеоліту літнього типу деякі автори пов'язують з високою супресорною активністю — Т/лімфоцитів, які виявляли у рідині бронхоальвеолярного лаважу (Nakayama F.S., Yasuoka T., 1983). З цього приводу висловлено думку про зв'язок захворювання з сезонним забрудненням повітря мікробами *Criptococcus neoformans* та їх токсикоалергічним впливом. Подібний патогенетичний механізм у великій мірі визначає клінічну картину іншої групи ЕАА. Власне мова йде про захворювання виникнення якого зумовлено використанням зволожувачів, аераторів, кондиціонерів. Здебільшого захворювання має гострий початок. Клінічні ознаки виникають через 4-6 годин після певної експозиції. У хворих спостерігається підвищення температури тіла до 39°C, сухий кашель, задишка, біль у кінцівках, лейкоцитоз. Усі згадані клінічні симптоми нагадують гострий епізод класичного ЕАА ("легені фермера", "хвороба пташників"). Цей вид ЕАА характеризується появою ознак у перший день виходу на робоче місце після відпустки

або вихідних днів. В зв'язку з тим альвеоліт одержав назву "синдрому понеділка". На відміну від гострої форми "зволожувальної лихоманки", хронічна форма розвивається протягом декількох місяців або років і зустрічається у 20 разів рідше. Для цієї форми характерним є схуднення, задишка, що виникає при фізичному навантаженні, кашель. В основному захворювання має прогресуючий характер і часто супроводжується розвитком легеневого фіброзу. При рентгенологічному дослідженні легенів виявляються інфільтративні та гранулематозні зміни. Описані також випадки захворювання "вологої лихоманки" у робітників друкарень (С. А. Pickering, 1982). Для діагностики даного захворювання необхідно провести наступні обстеження:

1) У незрозумілих або сумнівних випадках наявності у хворих лихоманки, кашлю, задишки слід запитати у пацієнтів про можливий зв'язок, контакт із зволожувачами, кондиціонерами на роботі або вдома. З'ясувати професійний анамнез;

2) Під час гострого приступу і у міжприступний період визначити число лейкоцитів;

3) Дослідити імуноглобуліни G, A, M, E;

4) Провести ргісік-тест зі стерильною профільтрованою водою з підозрілого приладу у хворого і здорових експонованих осіб;

5) Визначити у сироватці крові хворого наявність преципітуючих антитіл до профільтрованої води приладу, або до виділеної з неї мікрофлори;

6) Здійснити інгаляційний провокаційний тест. Позитивна відповідь цього тесту і при наявності вище зазначених ознак дає можливість правильно поставити діагноз.

За останнє десятиріччя надходить все більше повідомлень про те, що ЕАА виникають внаслідок застосування медикаментозних або

хімічних сполук, які використовуються у промисловості. Здебільшого це антибактеріальні препарати (пеніцилін, стрептоміцин), засоби антимітотичної дії (азатіоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин). Відомі випадки альвеолітів, які розвинулись в результаті застосування аміодарону, ацебуталолу, нітрофурантоїну (Hamm H., Aumiller J., 1985; Berdrossian C.W., Sussan J., 1984). Легеневі зміни можуть виникати при застосуванні високих та низьких доз препаратів протягом декількох тижнів або місяців. Причому шляхи введення цих засобів можуть бути різними: парентеральні, пероральні, інгаляційні. Відомі декілька летальних випадків в результаті впливу аміодарону на легені.

J. Liebetrau, Ebner S. (1983), W.Reinl (1984) спостерігали розвиток альвеолітів внаслідок дії тяжких металів. Крім цього ЕАА може формуватись у робітників, які багато років працювали токарем, шліфувальником з обробки чорних металів.

J.Dutkiewich, E. Kus (1985) описали 2 випадки захворювання на екзогенний алергічний альвеоліт, який спостерігався у фермерів зернового господарства. Виявлена сенсibiliзація до антигенів (ліпополісахаридної і протеїнової фракції) грамнегативної бактерії *Erwinia Herbicola*. Ця бактерія виявлена у всіх досліджених пробах зерна. Інколи спостерігаються поєднання ЕАА та бронхіальної астми.

На основі багаточисельних публікацій з приводу даного питання дає підставу вважати, що екзогенні алергічні альвеоліти у дітей спостерігаються відносно часто, проте воно рідше діагностуються (Lindemann H., 1983). У дітей це захворювання здебільшого перебігає атипово, злякiсно, з глибокими та респіраторними ураженнями, які мають тенденцію до ранньої інвалідності. Описані смертельні випадки у дітей, в результаті контакту хворої дитини з хвилястими папугами.

Глава 3

Характеристика функціонального стану печінки у хворих на ЕАА

Відомо з літературних джерел (Беклемишев Н. Д., Суходоева Г. С., 1979; Платков Е. М., 1988; Пыцкий В. Й., Адрианова Н. В., Артомасова А, В, 1991), що при різних формах алергічних захворювань (бронхіальна астма, анафілактичний шок, сенсibiliзація) може відбуватись пошкодження багатьох органів, серед яких одним з найбільш ранимих є печінка. Нами досліджувався функціональний стан печінки у хворих на ЕАА. По-перше тому, що у доступній нам літературі ми не знайшли таких досліджень. По-друге надзвичайно важливим з'ясувати чи дійсно при ЕАА у хворих може відбуватись алергічне пошкодження печінки та порушення її функціонального стану. З цією метою вивчали скарги у хворих, дані анамнезу, об'єктивний стан та використовували додаткові методи дослідження функціонального стану печінки хворих при даній легеневій патології. Під спостереженням знаходились 38 хворих на ЕАА (Регеда М.С., 2001).

Не викликає будь-якого сумніву цей факт, що печінка є центральним органом хімічного гомеостазу організму, де створюється єдиний обмінний та енергетичний пул для метаболізму білків, жирів і вуглеводів і до основних її функцій відносять обмін вітамінів, ферментів, білків, ліпідів, вуглеводів, водний і мінеральний обмін, секреція жовчі, детоксикуюча функція (Подымова С. Д., 1984; 1993). Із викладеного матеріалу видно, що тільки комплексний підхід досліджень печінки у хворих дає можливість правильно оцінити її функціональний стан.

Клініко-анамнестичне обстеження 38 хворих (20 — хронічної і 18 — гострої форми) на ЕАА показало наявність тільки у 9 хворих (6 чоловік — хронічної форми і 3 чоловіки — гострої форми захворювання) скарг на болі в правому підребер'ї, здуття живота, збільшення печінки, яка виступає на 2-3 см з-під правої реберної дуги по середньоключичній лінії (Регеда М. С., 1996). Ці клінічні ознаки посилювались під час роботи пташників на птахофабриці (особливо під кінець робочого дня) і були зовсім відсутні або значно зменшувались (спостерігались періоди ремісії) у тривалий період відпустки. У всіх хворих на ЕАА не відмічалось вірусного гепатиту, цирозу печінки. Вони не вживали алкоголь і не піддавались впливу токсичних речовин. Таким чином за допомогою вивчення клінічної картини, анамнестичних даних, об'єктивного стану у хворих можна, до деякої міри, запідозрити зсуви функціонального стану печінки, а також одержати певні відомості, які причини викликали ці зміни. Захворювання печінки можуть бути спричинені різними факторами в основному не алергічного характеру, проте у даному випадку ми вважаємо, що описані вище порушення мають алергічний характер і виникли в результаті дії на весь організм і печінку зокрема комплексу антиген-антитіло.

Для повноцінної характеристики функціонального стану печінки у хворих недостатньо вивчити клінічну картину, об'єктивний стан та зібрати анамнестичні дані, слід використовувати додаткові лабораторні методи дослідження. За даними літератури відомо, що всі метаболічні процеси у печінці здійснюються завдяки ферментам, які містяться у гепатоцитах і синтез їх є однією з важливих функцій печінки (Подымова С. Д., 1983). Для оцінки цієї функції печінки ми визначали активність амінотрансфераз у сироватці крові при ЕАА. Результати дослідження показані у таблиці 5.

Нами встановлено високу активність АсТ і АлТ при ЕАА. Зростала активність АлТ на 109,9%; показники АсТ на 93.3%. Ми вважаємо, що висока активність амінотрансфераз у сироватці крові хворих при ЕАА може служити чутливим індикатором пошкодження печінки, яке виникає внаслідок дії імунного комплексу антиген-антитіло (Регада М. С., 1996).

Таблиця 5.

Активність амінотрансфераз у сироватці крові хворих на ЕАА (М ± m)

Форма спостереження	Кількість обстежених	Активність ферментів в МО	
		АлТ	АсТ
Контроль (здорові особи)	10	16,1±3.0	21,1±1,8
Хворі на ЕАА	38	33,8±5.2 P<0,05	40,8±5,6 P<0,05

p — достовірність різниці при порівнянні з контролем

Симптомокомплекс, який названий трансамінітом, що проявляється підвищенням активності сироваткових трансаміназ, вважається одним з неспецифічних показників порушення функції печінки алергічного генезу.

Печінка виконує три важливі функції в обміні білірубину: захоплення білірубину з крові печінковою клітиною, зв'язування його з глюкуроновою кислотою і виділення зв'язаного білірубину з печінкових клітин у жовчні капіляри (Подымова С. Д., 1993). В зв'язку з тим нами визначався рівень білірубину у сироватці крові хворих на ЕАА. Результати дослідження показали, що цей показник у хворих зростає на 65.8% при ЕАА в порівнянні з контролем і свідчить про розвиток гіпербілірубінемії. Таким чином, на основі одержаних даних можна думати про те, що при ЕАА порушується

функціональний стан печінки, який відображається на рівні білірубіну в крові.

Печінка активно приймає участь в обміні ліпідів. Так синтез холестерину в основному відбувається у печінці та кишечнику, де утворюється більш як 90% усього холестерину. Основна маса його синтезується гладкою ендоплазматичною сіткою. Рівень холестерину підтримується постійним в результаті синтезу, катаболізму і виведення надмірної кількості його з жовчю у кишечник.

Ми встановили, що при ЕАА підвищується рівень холестеролу у сироватці крові на 50%. Ці результати показують на розвиток гіперхолестеринемії (Регеда М. С., 1993, 2000, 2001, 2007).

Печінка — єдине місце, де відбувається синтез альбумінів, фібриногену, протромбіну. Основна маса альфа-глобулінів, значна частина бета-глобулінів утворюється у печінці. Більшість захворювань печінки з важкими пошкодженнями паренхіми супроводжується зниженням вмісту альбумінів. З метою визначення порушень білково-утворюючої функції печінки у хворих при ЕАА вивчали показники загального білка, альбумінів і глобулінів. При цьому встановлено, що вміст загального білка у сироватці крові у хворих на ЕАА не змінюється. Даний показник не відрізняється від величин контролю. В цей час у хворих спостерігається зниження рівня альбумінів (на 21.3%), показники альфа-1, 2, бета і гама-глобулінів навпаки підвищується відповідно на 41.4%; 17.8%; 24.1% і 48.0% (Регеда М. С., 1991; 1993; 1996, 2000, 2001, 2007).

Таким чином, вивчення вмісту загального білка та білково-фракційного складу сироватки крові у хворих при ЕАА дозволило виявити диспротеїнемію, яка проявлялась зниженням вмісту альбумінів та підвищенням рівня глобулінів.

Результати досліджень цієї глави дали можливість виявити пошкодження печінки з порушенням її функціонального стану. Високий рівень білірубіну та підвищена активність амінотрансфераз в сироватці крові показує наявність ознак біохімічного синдрому цитолізу (синдрому порушення цілісності гепатоцитів), який зумовлений імунними механізмами і залежить від характеру екзогенного алергічного альвеоліту.

Глава 4

Стан імунологічної реактивності організму пташників при гострій та хронічній формах екзогенного алергічного альвеоліту

Імунна система приймає участь в механізмах захисту організму, складається з 4 основних компонентів: 1) гуморального імунітету В-клітин;

2) клітинно-опосередкованого імунітету (Т-клітин); 3) фагоцитарних клітин ретикулоендотеліальної системи; 4) комплементу (Харрисон Т.В., 1993). Автор вважає, що дія захисних сил організму зумовлена трьома фазами: 1 — специфічне і неспецифічне розпізнання чужих антигенів, яке опосередковане через Т- і В-лімфоцити, макрофаги та активацію комплементу по альтернативному шляху;

2 — ампліфікація запальних реакцій із включенням специфічних і неспецифічних ефекторних клітин під дією компонентів комплементу і лімфокінів;

3 — участь макрофагів, нейтрофілів і лімфоцитів у фазі деструкції антигену. Ці фази у здорової людини відбуваються послідовно, переходячи з попередньої на наступну фазу, виконуючи при цьому захисну функцію організму. При порушенні будь-якої із зазначених систем захисту організму у людини відбувається розвиток механізмів пошкодження тканин і клінічно проявляється захворюванням. Очевидно, в цьому контексті найбільший зміст має вивчення специфічних і неспецифічних механізмів пошкодження та захисту при ЕАА. Зрозумілим є також факт, що розподіл на специфічні і неспецифічні фактори захисту організму носить більше теоретичний характер, ніж практичний. Більше того, за рядом

принципових позицій розмежувати ці підсистеми (фактори неспецифічного захисту і фактори специфічного реагування) імунітету неможливо. Так, як наприклад, макрофаги і фагоцити, відносяться до неспецифічного захисту. В цей же час, здійснюючи фагоцитоз, вони включаються у формування імунної відповіді, виконуючи при цьому імунорегуляторну функцію. Реакції неспецифічного захисту і специфічні реакції імунітету (змінюються, дублюються, запускають один одного, переплітаються) направляють свої механізми на підтримку гомеостазу організму (Кресюн В.Й., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С., 1993). Надзвичайно важливим моментом при дослідженні імунної системи у хворих при ЕАА є дотримання основних принципів оцінки імунного статусу організму. Очевидним є факт, що, не беручи до уваги ці принципи, які поділяють у системному підході при вивченні імунного статусу, врахуванні динамізму, фазності, дискретності, біоритмологічної характеристики імунітету, віку, особливостей патології імунної системи на різних етапах його онтогенезу можна неправильно оцінити функціональний стан імунної системи і допустити ряд помилок у обґрунтуванні одержаних даних. Крім цього, для оцінки імунного статусу організму у хворих при ЕАА, нами використовувався принцип двохетапності дослідження. Він полягає у тому, що на першому етапі ми виявили "грубі" дефекти у системі гуморального імунітету за допомогою простих та доступних для клініки імунологічних тестів — визначення Т- і В-лімфоцитів, дослідження сироваткових імуноглобулінів. Пізніше на другому етапі дослідження, при наявності змін у показниках першого етапу, проводили більш детальне вивчення цієї системи за допомогою таких тестів як визначення субпопуляцій Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, а також ставили скарифікаційні і внутрішкірні проби з

алергеном пір'я. Це дозволило більш детально охарактеризувати зміни в імунній системі хворого при ЕАА.

На основі вище викладеного матеріалу, нами досліджувались реакції системного імунітету у 14 здорових осіб та у 38 хворих на гостру і хронічну форми ЕАА. Стаж роботи враховували виключно при хронічній формі захворювання і в залежності від цього пташники розподілені на 4 групи. Перша — хворі зі стажем роботи до 5 р. Друга — пташники зі стажем роботи від 6 до 10 р. Третя — хворі зі стажем 11-15 р. І останню групу хворих складають особи з найбільшим стажем роботи (16-20 р.). Безумовно, для цього використовувались різні імунологічні методи, які є доступні і можуть бути застосовані у клінічних умовах. Ці методи дозволили вивчити не тільки — основні популяції лімфоцитів у периферичній крові, але і визначити функціональний стан В- і Т-систем імунітету при ЕАА.

4.1. Стан Т-системи імунітету

Стан клітинної ланки імунітету у хворих при ЕАА оцінювався за визначенням у крові Т-лімфоцитів (Е-РОЛ), теофілінчутливих (Т-Ч-Е-РОЛ) та теофілінрезистентних (Т-Р-Е-РОЛ) субпопуляцій Т-лімфоцитів. Під нашим спостереженням знаходились 18 хворих гострої та 20 хронічної форм захворювання і 14 здорових осіб, що складали групу контролю.

Нами встановлено, що рівень Т-клітин у крові хворих на гостру форму ЕАА не змінюється. Ці показники не відрізняються від величин контролю. Продовжуючи дослідження Т-клітин у хворих з хронічною формою ЕАА виявлено зниження цього показника. Так у хворих першої групи вміст Т-лімфоцитів у крові знижений на 26% при ЕАА. У другій групі хворих цей показник також був знижений, але лише на 16%.

Зі збільшенням стажу роботи (11-15 р.) рівень Т-клітин залишався і ще зниженим (на 23,4%) і в осіб з найбільшим стажем роботи (16-20 р.) спостерігалось також зниження цього тесту в порівнянні з показниками групи здорових осіб. Аналіз одержаних даних показує, що на рівень Т-клітин у хворих з хронічною формою ЕАА впливає стаж роботи. Ці показники знижуються з даною формою захворювання на відміну від гострої, при якій рівень Т-клітин не змінюється. Раніше до наших результатів одержали аналогічні дані М.З. Эглите, А.Н. Устиненко, И.М. Ремез (1986), які спостерігали зниження вмісту Т-клітин у крові пташників при ЕАА.

Вивчення теофілінчутливих субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові при гострій формі ЕАА показало зниження їх на 45,1%. Неоднозначні результати ми одержали при дослідженні цього показника у хворих з хронічною формою захворювання. У пташників першої групи зі стажем роботи до 5 років спостерігається підвищення рівня Т-Ч-Е-РОЛ у крові на 11,6%. Зі збільшенням стажу роботи (6-15 років) на виробництві цей показник не змінюється, залишається на рівні здорових осіб і у хворих четвертої групи цей тест навпаки знижується, але лише на 15,0%. Достовірно не змінюються показники теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові хворих гострої форми захворювання. Вони практично не відрізняються від констант контролю. Показники Т-Р-Е-РОЛ також не у всіх групах обстежених хворих хронічної форми ЕАА зазнають змін. В осіб з невеликим стажем роботи 1-5 і 11-15 років рівень Т-Р-Е-РОЛ не змінюється. В цей же час у хворих другої і четвертої групи зі стажем роботи 6-10 і 16-20 років спостерігається зниження вмісту теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові на 21,3% і 20,7% в порівнянні з величинами контролю. Наші дані співпадають з результатами дослідження Л. В. Борисенка (1985). Автор виявив

зниження субпопуляцій Т-лімфоцитів хелперів у робітників птахофабрик при ЕАА.

Таким чином, вивчення стану Т-системи імунітету у хворих гострої та хронічної форм ЕАА показало, що ця ланка клітинного імунітету в основному пригнічена. На цьому фоні імунодефіцитного стану організму (Т-системи імунітету) мали місце деякі винятки. Зокрема у хворих першої групи виявлено незначне підвищення рівня Т-Ч-Е-РОЛ, у другої та третьої групи пташників цей рівень уже був еквівалентним величинам контролю, а у четвертої групи він уже знижувався. Такі особливості коливання даного показника при хронічній формі ЕАА надзвичайно важко пояснити. Тим не менше ми вважаємо, що у такому випадку має значення вплив стажу роботи, індивідуальні особливості реагування організму, кількість лабораторних досліджень хворих, а також достовірність одержаних результатів. Одержані нами результати мають важливе значення для розуміння механізмів розвитку захворювання та призначення своєчасної патогенетичної терапії, яка спрямована на ліквідацію патологічного процесу в організмі або на полегшення загального стану хворого.

4.2 Стан В-системи імунітету

Стан В-системи імунітету ми вивчали у хворих з гострою та хронічними формами ЕАА. Оцінювали її за допомогою визначення вмісту В-лімфоцитів, імуноглобулінів М, G, E, A у сироватці крові. У хворих з гострою формою ЕАА спостерігається нормальний вміст В-лімфоцитів. У перших двох групах пташників зі стажем роботи 1-10 років хронічної форми захворювання рівень цього показника також не відрізняється від величин контролю. Зазнають змін показники В-клітин у третій і четвертій групах. Вони знижуються відповідно на

31,3% і 23,7% в порівнянні з величинами здорових осіб (Регеда М.С., 1991, 1993). Протилежні дані до наших отримали М.З. Зглите, А.Н. Устиненко, И.М. Ремез (1986), які спостерігали в своїх дослідженнях підвищення В-клітин.

В даний час є дуже мало опублікованих наукових робіт, які присвячені вивченню гуморального імунітету при ЕАА взагалі і у робітників, які хворіють на "легені пташника" зокрема. З цього приводу різні автори висловлюють суперечні думки. Так, дослідженнями Н.И. Магалифа, З.М. Мюллера, З.М. Зарьїни (1986) показано підвищення рівня імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові при ЕАА.

Нами виявлено достовірне підвищення рівня імуноглобулінів, М ($1,92 \pm 0,1$ г/л) у сироватці крові при гострій формі ЕАА (таблиця 6) та у хворих другої групи зі стажем роботи 6-10 років ($1,38 \pm 0,1$ г/л) і четвертої групи ($1,45 \pm 0,1$ г/л) хронічної форми; при контролі $0,82 \pm 0,06$ г/л. Виключення становили перша і третя група хворих в яких рівень Ig М не змінювався (Регеда М.С., 1993, 1996). Приведені нами дані дозволили виявити зміни Ig М у сироватці крові, як при гострій формі так і у деяких групах хворих хронічної форми захворювання. Ці результати слід мати на увазі під час проведення діагностики та диференціальної діагностики ЕАА з іншими захворюваннями бронхолегеневого апарату.

Вивчення наступного імуноглобуліну G у сироватці крові хворих на гостру форму захворювання показало підвищення його на 93,6% в порівнянні з контролем. Рівень Ig G продовжує зростати у всіх групах хворих з хронічною формою ЕАА незалежно від стажу роботи на птахофабриці. Так у хворих першої групи вміст Ig G підвищується на 68,0%, у другій він зростає на 74,4%, у третій та четвертій відповідно підвищується на 70,2% і 63,8%. Ми вважаємо,

що рівень імуноглобулінів у сироватці крові відображає інтенсивність антитілоутворення (Регеда М.С., 1993, 1996, 2000).

Екзогенний алергічний альвеоліт характеризується підвищенням вмісту Ig A у сироватці крові хворих хронічної форми зі стажем роботи від 1 до 20 років (таблиця 6). В осіб з невеликим стажем роботи (1-10 років) спостерігається зростання рівня Ig A до $2,4 \pm 0,8$ г/л і $2,2 \pm 0,6$ г/л і набуває найвищих величин цей показник у третій та четвертій групах хворих ($3,4 \pm 0,2$ г/л і $3,6 \pm 0,2$ г/л; при нормі $1,88 \pm 0,06$ г/л), в яких стаж роботи був значно вищий ніж у перших двох групах. Аналізуючи одержані дані можна думати про те, що Ig G і Ig A і у меншій мірі Ig M відносяться до інформативних показників, які зазнають змін як при гострій так і при хронічній формах захворювання і їх доцільно визначати у хворих при ЕАА для характеристики стану гуморальної ланки імунітету, а також вони мають діагностичну цінність.

Особливу увагу привертають дослідження, які присвячені вивченню Ig E у сироватці крові хворих з гострою формою ЕАА (таблиця 6). Цей показник зростає на 91,8% в порівнянні з величинами здорових осіб. Неоднозначні результати одержані у хворих на хронічну форму захворювання. Вміст Ig E підвищується на 30,1% у пташників зі стажем роботи до 5 років. У другій групі зростає на 127,9% і стає найвищим в осіб з найбільшим стажем роботи (16-20 років) — підвищується на 157,6%. Стаж роботи (11-15 років) не позначається на концентрації Ig E. Він не змінюється при даному стажі роботи.

Таким чином, у хворих на ЕАА визначаються порушення у В-системі імунітету. Високий рівень імуноглобулінів А, М, G, E у сироватці крові свідчить про стимуляцію гуморальної ланки імунітету та про включення захисних механізмів у процес, який

спрямований на руйнування антигенів та видалення їх з організму хворого.

Значення циркулюючих імунних комплексів у формуванні ЕАА

Особливе значення для вивчення механізмів пошкодження та захисту при ЕАА має дослідження у хворих циркулюючих імунних комплексів через те, що вони в основному в організмі виконують захисну функцію, але разом з тим за певних обставин ЦІК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів. Результати дослідження показали підвищення рівня ЦІК ($0,09 \pm 0,0004$ ум. од.) у хворих з гострою формою ЕАА, при нормі $0,04 \pm 0,0005$ ум. од. Цей показник особливо зазнає змін у хворих з хронічною формою захворювання. Рівень ЦІК зростає у хворих першої групи до $0,1 \pm 0,01$ ум. од. і досягає найвищих величин у пташників зі стажем роботи 6-10 років ($0,3 \pm 0,02$ ум. од.). Даний тест відносно знижується у третій групі при порівнянні з попередніми, проте залишається підвищеним ($0,09 \pm 0,004$ ум. од.) і знаходиться на рівні показників гострої форми у хворих четвертої групи ($0,1 \pm 0,008$ ум. од.). В.И. Пьщкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова (1984) зазначають, що просте виявлення в крові ЦІК не доказ участі" комплексу в патогенезі захворювання, це показник включення імунної реакції. ЦІК може стати патогенним при відповідних умовах, якими є утворення комплексу з перевагою антигену, і мати розчинну форму; цей процес повинен супроводжуватись підвищенням проникливості судинної стінки, щоб сприяти відкладенню комплексів у визначених ділянках; антитіла, які будуть входити у склад комплексу, і бути здатні до фіксування і активації комплементу, крім цього необхідні умови, які б сприяли тривалій циркуляції даного комплексу. А це можливо при довготривалому надходженні в організм або утворенні в ньому антигенів, або при порушенні механізмів, за допомогою яких

відбувається очищення крові від комплексів. Ми вважаємо, що визначення окремого імунологічного показника (ЦК) без врахування інших лабораторних та клінічних тестів дозволить підійти до обґрунтування цих результатів односторонньо. Тому просте виявлення високого рівня ЦК без наявності клінічних ознак, даних анамнезу, шкірних тестів свідчить лише про стимуляцію імунної відповіді організму пташника, яка спрямована на видалення з організму генетичне чужих антигенів. Ми оцінювали показник/підвищення ЦК комплексно і співставляли ці дані з наявністю клініко-анамнестичних даних та позитивних скарифікаційних та внутрішкірних проб, які здійснювали з алергеном пір'я. Ці реакції перебігали за III типом у хворих при ЕАА. В зв'язку з тим тільки комплексний підхід до інтерпретації одержаних результатів дозволяє правильно і об'єктивно оцінити будь-який тест. Виходячи з цих позицій, високий рівень ЦК у хворих при ЕАА свідчить про наявність імунокомплексного типу алергічного механізму пошкодження тканин.

Очевидно, що відкладання імунних комплексів в стінках альвеол при ЕАА сприяє підвищена проникливість судинної стінки. Остання умова створюється у випадку включення реакінового (I типу) алергічного механізму. На основі цих міркувань ми висловлюємо припущення про те, що в механізмі формування ЕАА спочатку включається реакція негайного типу, а пізніше до неї приєднується III тип алергічних реакцій.

4.3 Неспецифічні фактори захисту у пташників при гострій і хронічній формах ЕАА

Фактори неспецифічної резистентності відіграють велику роль в протиінфекційному захисті організму (Покровский В. Й., Годованный Б.А., Ющук Н.Д., 1983). Поліморфно-ядерні лейкоцити

ПЯЛ одні з ведучих ланок цієї системи. Спільно з макрофагами вони беруть участь в поглинанні і дезінтеграції антигенів, які продукують ряд противірусних і бактерицидних речовин, медіаторів запалення (Пигаревский В.Е., 1977, 1983). Виконуючи важливе призначення в реакціях запалення, ПЯЛ інтегрують, їх з імунними реакціями (Струков А.И., 1980; Серов В.В., 1983). На основі цього з'явилися ряд нових методів виявлення функціонального стану цих клітин (Пигаревский В.Е., 1977, Маянский А.Н., 1983). Аналіз літератури свідчить про те, що найчастіше використовують комплексний підхід до вивчення ПЯЛ при тих чи інших захворюваннях. Це дозволяє виявити взаємозв'язок різних параметрів складної бактерицидної системи ПЯЛ.

Нейтрофільні гранулоцити складають більшу частину популяції ПЯЛ. Основними їх функціями є хемотаксис, фагоцитоз і секреція. Активація нейтрофілів відбувається під дією фагоцитованих частин або клітин мікроорганізмів, імунних комплексів, компонентів комплементу. Активовані нейтрофіли є продуцентами ферментів, які відповідають за безпосереднє пошкодження тканин при імунних запальних процесах. Вони приймають участь в реалізації імунокомплексного пошкодження тканин (Драник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М., 1994). Нейтрофіли відіграють важливу роль в алергічних і запальних реакціях і є результатом активації імунної системи (Харрисон Т.Р., 1993). Процес фагоцитозу у нейтрофілів так як і у макрофагів складається з 6 етапів. Але нейтрофіл відрізняється від макрофага тим, що нейтрофіл фагоцитує один раз і після цього гине, а макрофаг цю функцію виконує багаторазово. Нейтрофіли є найбільш рухомі клітини і тому вони першими приходять у вогнище запалення. Тут вони виділяють біологічно активні речовини, які стимулюють перехід у вогнище лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів,

базофілів, а також здійснюють активацію цих клітин (Кресюн В.Й., Бажора Ю.И., Рьбалова С.С., 1993).

Враховуючи вище викладене, ми вивчали функціональний стан ПЯЛ у хворих при ЕАА, при цьому використовували сучасні методи дослідження для виявлення механізмів захисту, механізмів порушення їх метаболізму, резервних можливостей і фагоцитарної здатності ПЯЛ з метою визначення інформативних критеріїв для діагностики даного легеневого захворювання.

Неспецифічну реактивність організму ми оцінювали вивчаючи НСТ-тест, фагоцитарну активність у сироватці крові хворих при ЕАА. Результати дослідження показані в таблицях 7-8.

У вітчизняній та іноземній літературі останніх років опубліковано ряд робіт, які підтверджують клінічну цінність так званого НСТ-тесту (Nitroblue tetrasolium test).

Таблиця 7.

**НСТ-тест у хворих при гострій та хронічній формах ЕАА
($M \pm m$)**

Форма спостереження	Стаж роботи В роках	Кількість обстежених хворих	НСТ-тест в %	P
Контроль (здорові особи)	—	14	9,5±0,5	—
Хворі на ЕАА: — гостра форма	—	18	22,6±1,8	P<0,05
— хронічна форма	1-5	5	19,2±1,1	P<0,05
	6-10	4	20,7±1,8	P<0,05
	11-15	5	16,2±1,8	P<0,05
	16-20	6	16,6±1,8	P<0,05

P — достовірність різниці в порівнянні з контролем

Цей тест був вперше застосований у клінічній практиці Park et al (1968) для диференціальної діагностики бактеріальних і небактеріальних захворювань. Пізніше визнано, що НСТ-тест є одним з най-

більш об'єктивних критеріїв оцінки функціонального стану ПЯЛ периферичної крові (клінічна імунологія, доповідь групи експертів ВООЗ, 1976).

ПЯЛ розглядають як складну фагоцитарну систему (Пигаревский В. Е., 1977, 1983), в склад якої входять такі важливі компоненти як неферментні катіонні білки, лізосомальні ферменти, пероксидаза. Оскільки до початку наших досліджень багато питань діагностичної цінності НСТ-тесту були незрозумілими, не вивченими особливо при такому захворюванні як ЕАА. З цього приводу виникає необхідність вивчення деяких (окремих) частин цієї системи як з метою виявлення можливих дефектів, так і їх участь в формуванні механізмів захисту організму. НСТ-тест є важливим показником функціонального стану ПЯЛ крові, які кількісно відображають сумарну функцію клітин (Шубич М.Г., Нестерова И.В., 1979; Маянский А.Н., 1983).

Очевидним є факт, що вивчення фагоцитарної функції нейтрофілів має велике значення, особливо при алергічних захворюваннях.

Відомо, що у здорових людей лише невелика частина нейтрофілів (4-14%) має здатність спонтанно відновлювати солі тетразолію. При бактеріальних інфекціях відбувається активізація нейтрофілів і зростає число "робочих клітин". Це явище супроводжується функціональним підвищенням активності компонентів ІМС, що призводить до збільшення числа нейтрофілів, які здатні відновлювати солі тетразолію. Дати оцінку ІМС можна за допомогою визначення НСТ-тесту (Шубич М.Г., 1980).

Таким чином, аналіз літературних даних з приводу дослідження НСТ-тесту при різних в основному запального характеру захворюваннях свідчить про важливість даного показника для характеристики функціонального стану ПЯЛ та про відсутність таких

досліджень при ЕАА.

В зв'язку з цим нами на клітинному рівні інтеграції організму вивчався НСТ-тест як один з показників активності метаболічних процесів нейтрофілів при ЕАА (Регеда М.С., 1993, 2000). Результати дослідження показали, що у хворих з гострою формою ЕАА спостерігається (таблиця 7) підвищення кількості НСТ-позитивних клітин на 137,8% в порівнянні з контролем. Цей тест зберігається високим у хворих на хронічну форму захворювання. Так у пташників зі стажем роботи до 5 років виявлено зростання НСТ-тесту на 102%. У хворих другої групи цей показник зріс на 117,8% і у третій групі він підвищується на 70,5%. В осіб з великим стажем роботи (16-20 років) НСТ-тест також зростає, але лише на 74,7%. Високий рівень НСТ-тесту свідчить про активізацію процесів метаболізму нейтрофільних гранулоцитів та включення неспецифічних механізмів захисту при ЕАА.

Отже, висока чутливість НСТ-тесту, доступність, простота проведення методики дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування хворим на ЕАА, як один з об'єктивних методів дослідження фагоцитарної функції поліморфно-ядерних лейкоцитів. Цей показник слід визначати для характеристики неспецифічної резистентності організму при даній легеневій патології. Нами встановлено, що фагоцитарна активність лейкоцитів у хворих при гострій формі ЕАА (табл/ 8) зростає на 241,6 %.

Поряд з цим вивчення ФАЛ у периферичній крові хворих при хронічній формі ЕАА в залежності від тривалості дії антигенних факторів показує на включення адаптаційних механізмів. Показники фагоцитарного індексу зростали у хворих з гострим перебігом і продовжують залишатись високими і при хронічній формі захворювання. У хворих першої групи зі стажем роботи до 5 років

спостерігається підвищенням ФАЛ, але лише на 88,8% і набуває більш високих цифр цей показник (108,3%) у другій групі та досягає він найвищих вершин (200%) у хворих зі стажем роботи 11-15 років. Дещо знижується в осіб з найбільшим стажем роботи (16-20 років), проте залишається підвищеним на 180,5% (Регеда М.С., 1993). Як видно з аналізу одержаних результатів, що у хворих з гострим перебігом захворювання відмічаються значно вищі показники фагоцитарного індексу в порівнянні з групою пташників з хронічним перебігом ЕАА.

Таблиця 8.

ФАЛ у периферичній крові хворих при гострій та хронічній формах ЕАА (M±m)

Форма спостереження	Стаж роботи в роках	Кількість обстежених	ФАЛ, фагоцитарний індекс в %	P
контроль (здорові особи)	—	10	3,6±0,7	—
хворі на ЕАА: – гостра форма	—	18	12,3±2,8	P<0,001
– хронічна форма	1-5	5	6,8±1,1	P<0,001
	6-10	4	7,5±1,8	P<0,001
	11-15	5	10,8±2,6	P<0,001
	16-20	6	10,0±2,6	P<0,001

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем

У цьому контексті можна думати про те, що очевидно у хворих при гострій формі ЕАА збережені вищі можливості фагоцитарного захисту організму ніж при хронічній. Зростання фагоцитарної активності лейкоцитів у хворих при ЕАА свідчить про високу функціональну напругу у пацієнтів на хронічну форму ЕАА в

залежності від тривалості дії антигенних факторів і показує на включення адаптаційних механізмів. Показники фагоцитарного індексу зростали у хворих з гострим перебігом і продовжують залишатись високими і при хронічній формі захворювання.

З цього приводу можна висловити припущення про те, що дослідження ФАЛ є чутливим індикатором запального процесу в організмі. Цей тест має діагностичну цінність при ЕАА і його слід використовувати для оцінки функціонального стану лейкоцитів, неспецифічної резистентності організму, а також для визначення деяких ланок механізмів фагоцитарного захисту організму.

ГІДРОЛІТИЧНІ ФЕРМЕНТИ

Дослідженнями В.В. Соколова, Р.П. Нарцисова, Л.А. Иванова, (1975); А.Г. Шамова, И.М. Рахматулина, (1981); С.М. Орлова, М.М. Гольдштейн, (1989) показано, що визначення ЛФ нейтрофілів та КФ лімфоцитів використовується для діагностики одужання при запальних процесах в легенях. Крім цього, КФ є маркером лізосомальних мембран.

Виходячи з даних про те, що лізосомальні субстанції беруть участь в імунних процесах, можна висловити припущення про те, що, очевидно, важливу роль відіграє пошкодження лізосомальних мембран в патогенезі ЕАА. Про проникливість лізосомальних мембран свідчить активність лізосомальних гідролаз, зокрема кислій фосфатази (Платков Е.М., 1989). Ми провели цитохімічне дослідження гідролітичних ферментів лейкоцитів (кислій та лужної фосфатази) у периферичній крові хворим з гострою та хронічною формами ЕАА. На початкових етапах розвитку хвороби, при гострій формі ЕАА спостерігається підвищення активності лужної фосфатази нейтрофілів (на 93,2%). М.Г. Шубич (1966) вважає, що при

підвищенні активності ЛФ нейтрофілів відбувається прискорення глікогенолізу, що веде до депресії синтезу ЛФ. Різке зростання фосфатної активності нейтрофілів при патологічних процесах проходить з пошкодженням тканин, що, очевидно, знаходиться в зв'язку з інтенсифікацією гліколізу, а останній є єдиним джерелом нейтрофілів.

Таблиця 9.

Активність гідролітичних ферментів у хворих при ЕАА (M±m)

Форма спостереження	Стаж роботи в роках	Кількість обстежених	Активність	
			ЛФ нейтрофілів в ум.од.	КФ лімфоцитів в %
Контроль (здорові особи)	–	10	29,8±1,3	64,1±1,6
Хворі на ЕАА: – гостра форма	–	18	57,6±2,4 P<0,05	62,1±1,6 P>0,05
– хронічна форма	1-5	5	21,4±1,6 P<0,05	102,8±1,6 P<0,05
	6-10	4	26,5±1,4 P>0,05	101,5±1,6 P<0,05
	11-15	5	17,4±1,0 P<0,05	90,0±1,8 P<0,05
	16-20	6	25,0±1,4 P>0,05	76,5±1,4 P<0,05

P– достовірність різниці при порівнянні з контролем.

Пізніше при формуванні хронічної форми захворювання, продовжується дія алергену, що призводить до руйнування мембран лізосом у нейтрофілах, відбувається дегрануляція клітин, що в кінцевому результаті веде до зниження активності ЛФ. Підтвердженням цього припущення є одержаний нижче фактичний матеріал. Активність ЛФ нейтрофілів (таблиця 9) знижується на 28,1% у хворих першої групи. Виключення становлять друга і четверта групи. Показники активності ферменту у цих групах

практично не відрізняються від контрольних величин. Зазнає змін активність цього ферменту у хворих зі стажем роботи 11-15 років. Вона знижується на 41,6% при ЕАА в порівнянні з контролем. У даному випадку активність ЛФ нейтрофілів в основному знижується при хронічній формі захворювання, що свідчить про виснаження фагоцитарної активності лейкоцитів, зниження механізмів захисту (Регеда М.С., 1993, 1996, 2000, 2001).

В останні роки особлива увага звертається на вивчення механізмів формування алергії за допомогою цитохімічного дослідження імунокомпетентних клітин — лімфоцитів (визначалась активність КФ у лімфоцитах). Відомо, що перетворення лімфоцитів в інші клітини (в макрофаги, плазматичні клітини) супроводжується підвищенням активності КФ у лімфоцитах. Дослідження КФ у лімфоцитах використовують для визначення алергічної спрямованості патологічного процесу (Нарциссов Р.П., 1968).

Результати наших досліджень (таблиця 9) показали, що у хворих на ЕАА з гострою формою не відбувається істотних змін в активності КФ лімфоцитів. Ці показники у хворих докорінно не відрізнялися від величин контрольної групи. Продовжуючи дослідження активності цього ферменту у хворих при хронічній формі ЕАА слід зауважити, що цей показник зростає у всіх групах починаючи з найменшого стажу роботи і закінчуючи найбільшим (Регеда М.С., 1991, 1993). Активність КФ лімфоцитів є найвищою у пташників зі стажем роботи до 5 років (зростає на 60,3%) і найменшою у хворих четвертої групи (лише на 19,3%), що свідчить про глибокі порушення метаболізму, руйнування лізосом, порушення проникливості клітини і про стимуляцію функціональних можливостей лімфоцитів.

Система комплементу — важливий компонент неспецифічного захисту організму. Послідовна активація її компонентів приводить до приєднання компоненту до комплексу АГ-АТ та лізису бактерій, ураженими вірусом клітини, інактивації ендотоксинів. Крім цього система комплементу бере участь в нейтралізації антигену шляхом підсилення хемотаксису ПЯЛ, в потенціюванні активності антитіл, сприяє фагоцитозу. Дослідженнями В.С. Мошкевич, Л.А. Царевской, Т.Н. Нурпенсова (1984) показано, що падіння титру комплементу відноситься до числа найбільш постійних ознак, що вказує на алергічний характер запалення.

Комплемент у сироватці крові є одним з об'єктивних показників стану імунологічної реактивності організму (Бочаров А.Ф., 1985). Роботою Г.Н. Драник, В.Г. Майданик (1989) показано, що система комплементу має імунорегуляторну та кілерну активність.

Нами встановлено, що комплементарна активність у сироватці крові хворих з гострою формою ЕАА зростає до $0,01 \pm 0,0001$ ум. од., при контролі $0,03 \pm 0,0002$ ум. од. Неоднозначні дані отримали при хронічній формі ЕАА. Комплементарна активність знижується у хворих з найменшим стажем роботи до 5 років ($0,06 \pm 0,0001$ ум. од.). Зі збільшенням стажу роботи (6-10 років) показники КАСК зазнають протилежних змін. Вони підвищуються на 66,6% і зберігаються на цьому рівні у пташників зі стажем роботи 11-15 років. Виключення складала четверта група хворих. У них комплементарна активність не змінюється. Ці показники практично не відрізняються від величин контролю.

Таким чином, дослідження цієї глави, аналіз та інтерпретація одержаних даних показують, що вивчення показників НСТ-тесту, ФАЛ, КАСК, активності КФ і ЛФ у лейкоцитах, які вибрані як тести,

має важливе значення для розуміння стану неспецифічних механізмів захисту. Ми вважаємо, що розвиток алергічного процесу в легенях визначається не тільки алергеном та характером специфічної імунної відповіді, скільки станом неспецифічної резистентності організму. На клітинному рівні інтеграції у хворих з гострою формою ЕАА відбувається стимуляція захисних сил організму. У меншій мірі стимулюються механізми захисту у хворих з хронічною формою захворювання. Особливо це спостерігається при дослідженні активності лужної фосфатази та нейтрофілів і показників комплементарної активності сироватки крові у хворих четвертої групи з найбільшим стажем роботи.

Отже одержані дані можуть бути корисними як додаткові критерії ранньої діагностики захворювання, як тести, які характеризують стан неспецифічної резистентності організму, механізми захисту.

СПЕЦИФІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ. ВИЗНАЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНИХ ППН І ППЛ В ПРИСУТНОСТІ АЛЕРГЕНУ ПР'Я.

Тести визначення показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів, запропоновані В.А. Фрадкіном (1962), широко використовують в клінічних і експериментальних дослідженнях для лабораторної діагностики різних форм алергії. Дослідженнями А.Д.Адо (1970); Н.Д. Беклемишева, Г.С. Соходоева (1979); В.А. Фрадкіна (1985) показано, що за допомогою показників пошкодження нейтрофілів можна до деякої міри вивчити окремі ланки механізму пошкодження клітин та тканин. А.Д. Адо (1970) механізм алергічної альтерації нейтрофілів описує так. На поверхні клітин або дуже близько до неї в результаті взаємодії алергену з антитілами лейкоцити активно включаються в процес інактивації імунного комплексу шляхом поглинання та внутрішньоклітинного

перетравлення його. В процесі цієї взаємодії лейкоцити піддаються як морфологічній так і ензиматичній альтерації і накінець власне лейкоцити стають жертвою для літичної дії вивільнених ферментів. Таким чином альтерація лейкоцитів під дією імунного комплексу завершується лейкоцитолізом.

Нами на клітинному рівні інтеграції організму вивчались специфічні ППН і ППЛ у хворих при ЕАА з метою підтвердження діагнозу та виявлення специфічних механізмів пошкодження. Обстежено 18 хворих гострої і 20 пташників хронічної форми ЕАА і 10 здорових осіб, які склали контрольну групу. Дослідження специфічного показника пошкодження нейтрофілів у хворих при гострій формі ЕАА показало підвищення його до $0,12 \pm 0,002\%$ (таблиця 10). Цей показник підвищується більш виражено у всіх групах хворих хронічної форми ЕАА. Він зростає до $0,22 \pm 0,003\%$ у пташників першої групи зі стажем роботи до 5 років і утримується високим практично на одному рівні у всіх наступних групах хворих зі стажем роботи 6-20 років — $0,24 \pm 0,003\%$, при контролі $0,05 \pm 0,0007\%$. Зростання показника пошкодження нейтрофілів свідчить про наявність механізмів специфічної пошкоджуючої дії алергену пір'я на нейтрофіли у хворих при ЕАА.

Нами встановлено високі специфічні показники пошкодження лімфоцитів, вони зростають до $0,06 \pm 0,0004\%$ при гострій формі ЕАА. ППЛ також продовжує підвищуватися і у хворих хронічної форми захворювання. У пташників першої групи він зростає до $0,07 \pm 0,004\%$, із збільшенням стажу роботи (6-10 років) цей показник набуває найвищих величин ($0,1 \pm 0,002\%$), а у третій і у четвертій групах хворих він складає $0,08 \pm 0,007\%$ і $0,06 \pm 0,004\%$, при контролі $0,03 \pm 0,0007\%$. Ці дані дають підставу думати про розвиток специфічних механізмів алергічної альтерації-лімфоцитів.

ЗНАЧЕННЯ ШКІРНИХ АЛЕРГІЧНИХ ПРОБ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЕАА

Шкірні алергічні проби широко застосовують у клінічній практиці як діагностичний метод виявлення специфічної сенсibilізації організму. Алерген, який викликав позитивну шкірну реакцію, може бути причиною захворювання лише при співпаданні результатів проби з даними анамнезу (Беклемишев Н.Д., Суходоева Г.С., 1979; Пыцкий В. Й., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991).

Таблиця 10.

Специфічні показники пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові хворих при ЕАА (реакція ставилась у присутності алергену пір'я (M+m))

Форма спостереження	Стаж роботи в роках	Кількість обстежених	ППН, в %	P	ППЛ, в %	P
Контроль (здорові особи)	–	10	0,05±0,0007	–	0,03±0,0007	–
Хворі на ЕАА – гостра форма	–	18	0,12±0,002	P<0,05	0,06±0,0004	P<0,05
	1-5	5	0,22±0,003	P<0,001	0,07±0,004	P<0,05
	6-10	4	0,24±0,003	P<0,001	0,1±0,0002	P<0,05
– хронічна форма	11-15	5	0,23±0,003	P<0,001	0,08±0,001	P<0,05
	16-20	6	0,22±1,003	P<0,001	0,06±0,004	P<0,05

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем

Нами ставились скарифікаційні і внутрішкірні проби з алергеном пір'я 63 пташникам (18 — хворим на гостру і 20 робітникам хронічної форми ЕАА, 4 — з преморбідним станом і 21 — з факторами ризику) на дистальній поверхні передпліччя. Одночасно проводились контрольні скарифікаційні і внутрішкірні проби з 0,01% розчином гістаміну. Реакцію читали через 10-20

хвилин з моменту здійснення скарифікаційних проб і вважали негативною (-), коли розміри місцевої реакції не відрізнялися від контролю (25 пташників, з них 3 — гострої форми); сумнівною (+-) — гіперемія без міхура у місці скарифікації (у 3 пташників з групи ризику); позитивною (++) — міхур діаметром 2-4 мм, помітний без натягування шкіри, який оточений гіперемією (у 15 хворих на гостру і 20 хворих на хронічну форму ЕАА).

Результати проведення внутрішкірних проб з алергеном пір'я (реакцію читали через 4 години) показали, що у 16 хворих хронічної форми ЕАА були слабопозитивні (міхур діаметром 4-6 мм, який оточений гіперемією); у 2 хворих гострої і 2 хворих хронічної форми ЕАА і 5 пташників з групи ризику — сумнівні (міхур розсмоктується повільніше ніж у контролі) і у решти 20 пташників були негативні алергічні реакції. Отже, одержані позитивні дані скарифікаційних і внутрішкірних проб з алергеном пір'я у хворих на ЕАА можуть свідчити про виявлення специфічної сенсibiliзації організму. Ми вважаємо, що пір'яний алерген є причиною виникнення захворювання оскільки відмічається співпадання характерних скарг хворого (кашель, задишка, болі в грудях, підвищення температури тіла, нежить), даних анамнезу (загострення хвороби викликає контакт пташника з даним алергеном, є симптом "понеділка" і ремісії спостерігаються у тривалий відпускний період), високих специфічних ППН і ППЛ з позитивними результатами шкірних алергічних проб. Водночас вивчення показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів, які характеризують клітинний рівень інтеграції організму та беручи до уваги результати одержані при постановці шкірних алергічних проб можна думати про те, що при ЕАА відбувається зміна специфічної реактивності організму. Крім цього ці дані дозволили виявити специфічні механізми алергічної

альтерації нейтрофілів і лімфоцитів і є важливими тестами для діагностики ЕАА.

Результати дослідження цієї глави, які присвячені вивченню особливостей стану імунологічної реактивності організму при гострій та хронічній формах захворювання показали підвищення рівня імуноглобулінів А, М, G, Е, ЦК, ППН, ППЛ, ФАЛ, НСТ-тесту, КАСК, активності КФ лімфоцитів та зниження вмісту Т-клітин, теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові. Ці дані свідчать про стимуляцію гуморального імунітету та пригнічення функціонального стану Т-системи імунітету, наявність механізмів захисту та пошкодження і розглядається екзогенний алергічний альвеоліт, нами, як складний імунологічний процес з гуморальним та клітинно-опосередкованими механізмами (Регада М.С., 1993,1996, 2001).

Глава 5

Імунологічні дослідження у хворих на ЕАА

Успішний розвиток проблеми екзогенних алергічних альвеолітів пов'язаний з досягненнями в області імунологічних досліджень. Ці дослідження залишаються і в даний час актуальними, оскільки діагностика екзогенних алергічних альвеолітів та відкриття нових видів цієї легеневої патології неможливе без чіткої імунологічної ідентифікації етіологічних факторів. Імунологічні дослідження мають велике значення і для вивчення патогенетичних механізмів цих захворювань (Хоменко А.Г., Мюллер С.Т., Шиллинг В., 1987).

Задача виділення і стандартизація антигенів є також важливою на сьогоднішній день в проблемі ЕАА. Це стосується не лише давно відомих захворювань (легені фермера) але і порівняно нових видів ЕАА (літній тип екзогенного алергічного альвеоліту). Дуже цікавим розділом досліджень є вивчення впливу різних антигенів ЕАА на активацію комплементу та макрофагів. Так S.M.Fletcher, C.J.Rondle (1970) виділив 29 екстрацелюлярних антигенів з *M. faeni*, основного збудника даного захворювання і у 75 % хворих на ЕАА "легені фермера" у сироватці крові були виявлені антитіла до цих антигенів. Інтенсивність цих позитивних імунних відповідей співпадала з важкістю захворювання. J.J. Marx, D.K.Flaherty (1976) встановили, що багато етіологічних факторів ЕАА можуть викликати безпосередню активацію комплементу. Так, L.Berrens, C.L.Gnikers (1974), J.Pepys, L.Berrens (1978) показали, що полісахариди екскрементів голуба є сильними активаторами комплементу.

S.A.Olenchok, R.Burrell (1976) спостерігали зміну легеневої функції (зменшення $P_a O_2$) паралельно з активацією комплементу

сироватки у кроликів після бронхіального провокування великими дозами аспергіл. Аналогічні результати були одержані при інгаляції спор *M. faeni* (Burrell R., McCullough M.J., 1977).

У 80 роках появились дані про те, що бактеріальні ендотоксини та рослинний пил також здатні активувати комплемент (Butcher V.T., O'Neil C.E., 1983; Rylander R., Haglind P., 1984).

Поряд з такою ранньою активацією комплементу антигенами ЕАА, відома і більш пізня активація комплементу – імунологічна, викликана утвореними імунними комплексами (Marx J.J., 1978). Крім цього деякі біологічно активні фрагменти комплементу через спеціальні рецептори беруть участь в активації макрофагів.

H.U.Schorlemm, J.N.Edwards (1977) встановили, що окремі антигени здатні безпосередньо викликати активацію макрофагів. Відомо, що імунні комплекси можуть також активувати макрофаги (Stankus P.R., Cashner F.M., 1978).

Дослідженнями P.Hansen, R.Penny (1974) показано, що сироватка крові та екстракти екскрементів голуба здатні викликати специфічну стимуляцію лімфоцитів крові.

Досить багато імунологічних досліджень при ЕАА проведено з сироваткою крові. Велику діагностичну цінність має вивчення вмісту у сироватці крові імуноглобулінів різних класів, імунних комплексів, ревматоїдного фактора.

J.P.Girard, B. de Würstenberger (1979) використовуючи методику зв'язування активного C_{1q} – компоненту комплементу, виявляли циркулюючі імунні комплекси у 15 обстежених хворих екзогенним алергічним альвеолітом пташників і тільки у 6 із 23 здорових голубоводів. С.P.McSharry, S.W.Banham (1981) з'ясували, що рівень імунних комплексів значно підвищується після антигенного провокування і швидко знижується згодом за

припиненням дії антигену у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт.

R.C.Roberts, F.J.Wensel (1973) у 27 осіб із захворюванням "легені фермера" вивчали вміст імуноглобулінів класу M, A, G, E, D у сироватці крові. Автори встановили, що рівень IgA і IgG був значно вищий ніж у контрольній групі. У цей же час суттєвої різниці у вмісту IgM, IgE, IgD не відмічалось. N.J.Calvanico (1980) спостерігав підвищення рівня IgG (при нормальному вмісті IgM) у хворих екзогенним алергічним альвеолітом голубоводів (10 чоловік), досліджуючи не кров, а бронхоальвеолярні змиви.

Багато досліджень присвячено вивченню специфічних антитіл до відповідних антигенів у хворих при ЕАА. J.Pepys, P.A.Jenkins (1965) встановили у 91 % хворих ЕАА "легені фермера" (з 250 чоловік) сироваткові преципітуючі антитіла до антигенів екстракту пліснявого сіна.

K.Bergmann (1982) розробив критерії оцінки інтенсивності утворення преципітації (при використанні метода контрїмуноелектрофорезу і пташинних тестантигенів), що дозволяють у певній мірі уніфікувати результати преципітуючих антитіл (таблиця 11) і полегшують практичне використання тесту.

P.Socal – Celigny, M.Laviolette (1982) на основі проведених епідеміологічних обстежень встановили, що преципітини до антигенів M. Fasci, які здатні викликати ЕАА, виявляються у сироватці крові клінічно здорових фермерів у 5,6 – 17 % випадків.

**Критерії оцінки інтенсивності преципітації за методом
контрїмуноелектрофорезу.**

Інтенсивність преципітації	Один тест-антиген з одного джерела	Декілька тест-антигенів з одного джерела
Різко позитивна (++)	Не менше 3 ліній преципітації	По 2 лінії преципітації з двома антигенами або 3 лінії преципітації з одним антигеном.
Позитивна (+)	2 лінії преципітації	По 1 лінії преципітації з двома антигенами або 2 лінії преципітації з одним антигеном.
Сумнівна (±)	1 лінія преципітації	1 лінія преципітації з одним антигеном.
Негативна (-)	Відсутня або слаба лінія преципітації	Відсутня або слаба лінія преципітації з одним антигеном.

G.H.Scribner (1980) провели обстеження з метою виявлення сироваткових преципітинів до найбільш поширених антигенів – індукторів ЕАА (M.faecalis, T.Vulgaris, A.Fumigatus і сироватки голуба) серед груп населення (2988 осіб), які мали фактори ризику виникнення таких захворювань: голубоводів, жителів дому з повітрянагрівальними системами; сім'ї хворих екзогенним алергічним альвеолітом, а також хворих з респіраторною симптоматикою. Спостерігалось значне переважання преципітинів у цих групах пташників (до 38 %) в порівнянні з контрольною групою (1072 чоловік), в яких виявлення преципітинів було мінімальним (не більше 3 %).

Результати виявлення преципітуючих антитіл та зміни функції легенів у робітників птахофабрики подані у таблиці 12.

Таблиця 12.

Співвідношення виявлення преципітуючих антитіл і бронхолегеневої патології в обстежених пташників

Група	Обстежені пташники		Діагностичні параметри	
	Абс.число	%	Преципітини	Бронхолегенева патологія
1 – а	156	12,4	+	+
2 – а	254	20,3	–	+
3 – а	133	10,7	+	–
4 – а	710	56,6	–	–
Всього	1253	100,0		

Всього було обстежено 1253 робітників птахофабрик, які мали різну інтенсивність та тривалість антигенної експозиції.

Преципітинпозитивні пташники (1-а і 2-а групи), а також 3-я група (преципітиннегативні пташники, але вони мали за даними обстеження або анамнезу бронхолегеневу симптоматику різного характеру та вираженості) склали контингент ризику, яких необхідно було додатково дообстежувати та спостерігати. Група преципітинпозитивних пташників була неоднорідна, у ряду осіб поряд з преципітинами, були виявлені різні респіраторні симптоми (12,4 % від загального числа обстежених). Для цієї групи було рекомендовано і проведено поглиблене (амбулаторне, при необхідності – стаціонарне) обстеження із залученням розширеного комплексу лабораторно-клінічних досліджень з метою уточнення характеру легневих уражень та постановки діагнозу. В інших преципітинпозитивних пташників (10,7 %) не відмічалось порушень бронхолегеневого статусу. Для уточнення значення специфічної

сенсibilізації як фактора ризику у виникненні ЕАА було проведено повторне масове обстеження цієї групи через 2 роки. Найбільше число різко позитивних реакцій відмічалось у 1-й групі хворих (таблиця 13). У більшості цих хворих респіраторна симптоматика також була найбільш вираженою, яка супроводжувалась гострими характерними приступами захворювання. Аналогічні результати одержали А.Г.Хоменко, М.М.Авербах, И.Н.Ильина, Ст.Мюллер (1984).

Таблиця 13.

Інтенсивність виявлення преципітуючих антитіл у різних за клінічними проявами групах хворих ЕАА.

Групи за клінічними варіантами захворювання	Вираженість реакції специфічного преципітиноутворення (% від числа хворих)		
	++	+	–
1 – а	68	32	–
2 – а	30	70	–
3 – я	20	30	50

У сироватці крові 308 робітників птахофабрики виявляли преципітуючі антитіла і оцінювали інтенсивність специфічного преципітиноутворення. Максимальне число випадків захворювання ЕАА відмічено у пташників з найбільш вираженими результатами тестів преципітації (15 чоловік із 39). У групі пташників з помірними (позитивними) даними тестів лише у 6 випадках із 28 був поставлений діагноз екзогенний алергічний альвеоліт; в інших 22 осіб респіраторна симптоматика відсутня. У більшості пташників (у 23 із 26) зі слабкопозитивними (сумнівними) результатами тестів бронхолегеневі зміни не спостерігались і не було виявлено жодного хворого на екзогенний алергічний альвеоліт. На основі проведених досліджень було виділено 2 типи клініко-імунологічного реагування при ЕАА у пташників.

У хворих з типовою картиною захворювання, з гострими епізодами, які мають тимчасову залежність від експозиції з антиген-індуктора, а також з різко вираженою преципітиною реакцією прогноз є сприятливим і припинення контакту з антигеном приводить до стабілізації легеневого процесу або до його регресування. Другий тип клініко-імунологічного реагування характерний для випадків пізньої діагностики захворювання. Для останнього характерним є в'ялий, торпідний перебіг із недостатньо вираженим (або відсутнім) специфічним преципітиноутворенням. Цей тип клініко-імунологічного реагування перебігає з несприятливим прогнозом і є особливо важким для діагностики. Як відомо з літератури, кореляція ознак захворювання з позитивними результатами імуноферментного тесту вища (78 %), ніж при використанні реакції преципітації (62 %) (Marx J., Gray G., 1982).

Велике значення приділяли P.Andersen, K.M.Christenden (1982) імуноферментному методу, особливо для діагностики хвороби голубоводів. Доказом цього є наступні фактичні дані. Вони виявляли надмірно високі титри антитіл ($\geq 1 : 10240$) у всіх обстежених хворих і лише у 7 із 140 здорових голубоводів (А.Г.Хоменко, 1987).

Проведено обстеження 490 чоловік (робітників птахофабрик), які мали професійний контакт з птицею (курми). У сироватці крові всіх обстежених визначали антигени курячої сироватки і антитіла до неї за допомогою реакції непрямой гемаглютинації. Результати проведеного клініко-імунологічного обстеження подані у таблиці 14 (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Таблиця 14.

**Результати клініко-імунологічного обстеження робітників
птахофабрик**

Група	Обстежені		Позитивні результати			Респіраторні ознаки	
	Абс. число	%	Анти-тіла	Анти-гени	Анти-тіла і анти-гени	Наявність	Відсутність
1 – а	84	17,14	30	36	18	84	–
2 – а	42	8,57	32	5	5	–	42
3 – а	36	7,35	–	–	–	36	–
4 – а	328	66,94	–	–	–	–	328
Всього	490	100					

Перші три групи пташників (33,06 %) за результатами початкового обстеження склали контингент ризику: імунопозитивні пташники з респіраторними ознаками або без них; імунонегативні пташники з порушеннями бронхолегеневої системи різного характеру. Через 2 роки було проведено повторне клініко-імунологічне обстеження у групах ризику (162 особи). Більшість пташників 1-ї групи (імунопозитивних з респіраторною симптоматикою) мали тривалий контакт з птицею, тривалу антигенну експозицію: стаж роботи у 60 осіб із 84 був більший ніж 5 років. Характер респіраторних ознак був різним у підгрупах з переважанням антитіл або антигенів. У 32 із 54 пташників в яких виявлялись антигени, відмічались прояви гострих респіраторних і загальних порушень: приступи затрудненого дихання, ядуха, кашель, підвищення температури, болі в кінцівках та суглобах. Ці гострі прояви виникали через 2-12 год. після експозиції антигену (контакт з курми). На фоні тривалого контакту з птицею через 2 роки у 50 % пташників антигенпозитивної підгрупи спостерігалось значне

погіршення загального стану. У імунопозитивній підгрупі, в якій були виявлені виключно антитіла (30 осіб), така особливість симптоматики і тимчасова залежність її появи відмічається лише у 3 пташників. У більшості пташників цієї підгрупи спостерігались хронічні бронхолегеневі захворювання (16 чоловік) або респіраторні прояви нечітко диференційованого характеру – рецидивуючі гострі респіраторні захворювання, гострі бронхіти, ларингіти. Друга група ризику (імунопозитивні пташники без порушень бронхолегеневого статусу) також була неоднаковою за показниками імунологічних досліджень. у 32 із 42 виявлено тільки антитіла, у 5 – антигени і антитіла і у решти – виключно антигени. Через 2 роки у 8 пташників (6 – антигенпозитивних і 2 – антитілопозитивних) відмічались характерні порушення, які стали основою для діагнозу ЕАА.

Слід відмітити, що найбільш високий рівень антитіл в 2-й групі (імунопозитивних осіб без респіраторної симптоматики) спостерігався у пташників з тривалою та інтенсивною антигенною експозицією. Під час повторного обстеження через 2 роки у всіх (25 осіб) залишався високий рівень антитілоутворення при повній відсутності респіраторної симптоматики. Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про необхідність використання імунологічних тестів при масових обстеженнях. Ці показники дозволяють не тільки діагностувати захворювання, але і мають повне прогностичне значення. Більше того, на основі результатів імунологічних досліджень визначені основні механізми патогенезу екзогенних алергічних альвеолітів, що мають велике значення для призначення патогенетичної терапії для хворих на дану легеневу патологію.

Глава 6

Біохімічні зміни в організмі хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту

Як відомо з літературних джерел, що як ферменти, так і електроліти (Адо А.Д., 1978; Донцов В.И., 1981; Митина Т.В., 1976-1996; Регеда М.С., 1986-1989) приймають активну участь у формуванні алергічних реакцій. Тому нами було вибрано вперше такі тести як 9 ферментів трьох класів – трансфераз (АЛТ, АСТ, КФК, ГЛТ), оксиредуктаз (ЛДГ, ГБДГ, ЦП), гідролаз (ЛФ, амілаза) та електроліти (калій, натрій, хлор, кальцій, фосфор, магній) за допомогою яких до певної міри оцінювали біохімічні зміни, що відбуваються в організмі хворих на хронічну форму ЕАА (Регеда М.С., 1996).

6.1. Особливості ферментативної активності у хворих на ЕАА

Ферменти містяться у всіх клітинах організму, але найбільш часто як об'єкт для дослідження використовують сироватку крові, ферментний склад якої відносно постійний і має різне походження. Дослідження ферментів у сироватці крові застосовується у клініці для вирішення різних завдань: встановлення раннього діагнозу, постановки диференційного діагнозу; оцінки динаміки перебігу хвороби; визначення ефективності лікування та ступеня видужання, а також з прогностичною метою (Передерий В.Г., Хмелевский Ю.В., 1993).

В даний час немає жодних досліджень, які були присвячені вивченню ферментативної активності у сироватці крові хворих на ЕАА. Зате при різних формах алергії (бронхіальна астма,

анафілактичний шок) як в експерименті так і в клініці цілий ряд авторів висловлюють з цього приводу суперечливі думки. Так Е.М. Платков (1989) спостерігав підвищення активності АЛТ та АСТ у сироватці крові хворих на бронхіальну астму. В цей же час результати дослідження С.Є. Холина (1987); Н.І. Скороход, С.Є. Холина, А.А. Невзгоды (1987); А.Б. Козича (1989) показали зниження активності трансфераз і гідролаз у сироватці крові при анафілактичному шоці та бронхіальній астмі.

В зв'язку з тим, що у доступній нам літературі відсутні такі дослідження при екзогенному алергічному альвеоліті, ми вважали за необхідне привести результати власних спостережень (на 20 хворих хронічної форми; Регеда М.С., 1991, 1993, 1994, 1999, 2001).

Як показники, що характеризують ферментативний статус сироватки крові у хворих при ЕАА, вибрані ферменти трьох класів – гідролаз, трансфераз, оксиредуктаз, що дозволяють оцінити стан ферментативної активності пташників в залежності від стажу їх роботи на підприємстві. Нами проводилось визначення активності ряду ферментів у сироватці крові і мало закономірний характер при екзогенному алергічному альвеоліті через те, що вони приймають активну участь у формуванні алергії і є неспецифічними показниками для алергічних станів, які відображають зміни метаболічних процесів і характеризують механізми пошкодження в організмі (Вилькинсон Дж., 1981; Иоффе В.С, 1981; Петрунь Н.М., Громашевская Л.Л., Фетисова Т.В., 1982; Савицкий И.В., 1982; Капитаненко А.М., Дочкин И.И., 1985; Регеда М.С., 1991, 1993, 1996, 2001).

З класу трансфераз ми вивчали активність чотирьох ферментів (АЛТ, АСТ, КФК, ГЛТ) у сироватці крові хворих з хронічною формою екзогенного алергічного альвеоліту (Регеда М.С., 1991, 1993, 1996).

Результати наших досліджень показали, що активність аланінамінотрансферази у сироватці крові хворих на ЕАА зі стажем роботи 1-5 років знижується на 34,1 % в порівнянні з контролем, зростання стажу роботи до (6-10 років) призводить також до зниження активності цього ферменту, але лише на 24,2 %. У третій групі хворих пташників зі стажем роботи 11-15 років ці показники не зазнали суттєвих змін. Вони не відрізнялися практично від нормальних величин. Особливу групу хворих складають робітники птахофабрики зі стажем роботи 16-20 років. У цій групі хворих активність АЛТ стає найнижчою (вона знижується на 37,2 % при ЕАА).

Визначення наступного ферменту з класу трансфераз (аспартатамінотрансферази) у сироватці крові хворих при екзогенному алергічному альвеоліті зі стажем роботи 1-5 років показало зниження його активності до $13,2 \pm 2,8$ МО. У другій групі хворих зі стажем роботи 6-10 років спостерігається також зниження цього показника, але лише до $16,52 \pm 1,8$ МО. Із збільшенням стажу роботи до 11-15 років активність АСТ продовжує знижуватись (до $17,4 \pm 1,3$ МО) і у хворих з найбільшим стажем роботи (16-20 років) вона становить $12,7 \pm 3,4$ МО, при контролі $21,1 \pm 1,8$ МО ($P < 0,05$). Отже, одержані нами результати свідчать про однонаправленість змін активності АЛТ і АСТ у сироватці хворих при ЕАА. Як видно із вище викладених даних, що стаж роботи у хворих з хронічною формою екзогенного алергічного альвеоліту впливає на активність трансфераз і особливо зазнають істотних змін показники четвертої групи пташників, із найбільшим стажем роботи (16-20 років) на підприємстві (Регада М.С., 1991, 1993, 1996).

Аналогічні результати отримані дослідженнями А.Аяускене, А.Вайкшните (1977), які спостерігали пригнічення активності амінотрансфераз, але при іншій бронхолегеневій патології

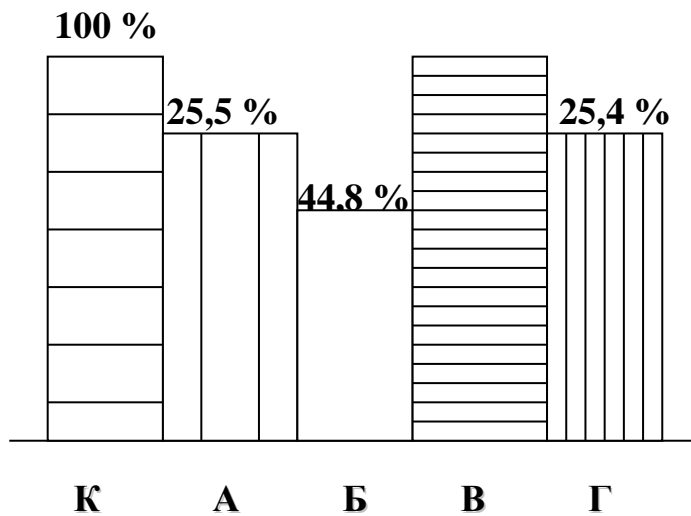
алергічного генезу (бронхіальній астмі). Ці результати, автори пояснюють дією реакції антиген-антитіло, розвитком дихальної гіпоксії та впливом інфекційного алергічного подразника на функцію печінки, які призводять до її порушення, а останнє відображається на ферментативній активності.

Неоднозначні дані ми одержали при дослідженні активності креатинфосфокінази у сироватці крові хворих на екзогенний алергічний альвеоліт. Так активність цього ферменту знижується на 21,5 % у першій групі хворих зі стажом роботи до 5 років продовжує знижуватись у другій групі пташників і стає найнижчою (падає на 32,7 %) в порівнянні з величинами контролю. Цей показник не змінюється у хворих зі стажом роботи 11-15 років і зазнає протилежних змін у пташників із найбільшим стажом роботи 16-20 років (активність КФК зростає лише на 10,6 % у хворих четвертої групи хворих на ЕАА). Отже, зниження активності КФК у сироватці крові хворих зі стажом роботи до 10 років очевидно, свідчить, про недостачу АТФ в умовах тканинної гіпоксії, яка призводить до порушення процесів фосфолірування креатину в креатинфосфат та про пригнічення енергетичного обміну при ЕАА (Регеда М.С., 1993, 1996, 2000).

Заслуговують увагу дослідження, які присвячені вивченню активності гама-глутамілтрансферази у сироватці крові хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту (Регеда М.С., 1991, 1993, 1996).

Як видно з малюнка 1, показники ГЛТ знижується на 25,5 % при ЕАА в порівнянні з контролем, збільшення стажу роботи до 6-10 років призводить до ще значнішого зниження активності даного ферменту (падає на 44,8 %). У третій групі хворих цей тест не змінюється. У цій групі активність ГЛТ не відрізняється від

нормальних величин і знижується у хворих зі стажом роботи 16-20 років на 25,4 %.



Мал.1. Активність ГЛТ у сироватці крові на хронічну форму ЕАА.

По вертикалі: Активність ГЛТ в процентах до контрольного рівня у здорових осіб (100%);

По горизонталі: К – контроль (здорові особи);

А – хворі на ЕАА зі стажом роботи до 5 років;

Б – хворі на ЕАА зі стажом 6-10 років;

В – хворі на ЕАА зі стажом роботи 11-15 років;

Г – хворі на ЕАА зі стажом роботи 16-20 років.

Отже, аналіз одержаних даних показує на зниження активності трансфераз у сироватці крові хворих при хронічній формі ЕАА і залежить від тривалості дії антигенних факторів на організм пташників. Ці результати свідчать про розвиток гіпоферментемії, яка очевидно може бути наслідком порушення синтезу ферментів або затрудненням їх поступлення у кров.

Нами проводилось дослідження трьох ферментів з класу оксиредуктаз (ЛДГ, ГБДГ, ЦП) у сироватці крові хворих з хронічною

формою екзогенного алергічного альвеоліту (Регеда М.С., 1991, 1993, 2001).

Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові хворих зі стажем роботи 1-10 і 16-20 років при ЕАА достовірно не змінюється. Виключення склали хворі третьої групи зі стажем роботи 11-15 років, в яких показники цього ферменту підвищуються на 14,1 % в порівнянні з величинами контролю. Зростання активності ЛДГ у хворих на ЕАА може свідчити про порушення окисно-відновних процесів. Розвивається гіпоксія у хворих, яка стимулює анаеробний гліколіз, що зумовлює зростання активності ЛДГ. Стимуляція гліколізу розглядається нами як компенсаторна реакція на гіпоксію. Аналогічні до наших даних отримав А. Rack-Andersen (1989) – підвищені показники ЛДГ в сироватці крові у 80 % випадків ЕАА. Екзогенний алергічний альвеоліт характеризується зростанням активності ГБДГ до $360, 6 \pm 20,6$ МО (при нормі $285 \pm 29,5$ МО) лише у третій групі хворих і відсутністю змін даного ферменту в інших групах. Інтерпретація з приводу розвитку ферментемії у багатьох авторів є різною. На думку М.Д.Подільчака (1967) гіперферментемія є результатом надлишкового поступлення ферментів в кров з вогнища некрозу або внаслідок припинення їх виділення з крові.

Е.Б.Бурлакова (1980) зв'язує розвиток ферментемії з перекисним окисленням ліпідів, зміною фазового стану ліпідів мембран, пошкодженням мембран іонами кальцію, адсорбцією білків на мембрані, зміною рН. При дії антигену активується перекисне окислення ліпідів в тканинах, порушуються обмінні процеси, виникає дизферментоз.

А.И.Джафаров (1980); Ф.З.Меерсон (1981, 1984) вважають причиною ферментемії пошкодження мембран та збільшення їх проникливості для внутрішньоклітинних ферментів. На нашу думку,

гіперферментемія є результатом алергічної альтерації тканин (Регада М.С., 1993, 1996, 2000).

Особливої уваги заслуговують дослідження антиоксиданту церулоплазміну у сироватці крові хворих на ЕАА через те, що він бере активну участь в алергічних процесах і є ферментом адаптації. Результати дослідження (Регада М.С., 1996) показали зниження активності ЦП у хворих першої групи ($0,8 \pm 0,04$ мк моль/л) на ЕАА і продовжується однонаправленість змін в осіб другої групи ($0,7 \pm 0,03$ мк моль/л), а у хворих з найбільшим стажем роботи (11-20 років) на підприємстві цей показник досягає найнижчих цифр ($0,6 \pm 0,02$ мк моль/л), при контролі – $1,3 \pm 0,1$ мк моль/л (таблиця 15). Такий низький рівень церулоплазміну у сироватці крові хворих на екзогенний алергічний альвеоліт ми пояснюємо його витратою на гістаміноліз та каталіз таких біологічно активних речовин як серотонін і адреналін. С.С.Жихарев, Т.Ф.Суботина, М.А.Петров (1984) спостерігали також аналогічні зміни в активності ЦП але при іншому захворюванні бронхолегеневого апарату алергічного характеру. Оксидазна активність та концентрація церулоплазміну були знижені в крові хворих з передастмою, атопічною формою бронхіальної астми як у фазі загострення так і у фазі ремісії.

Роботою С.К.Ткаченко (1971) встановлено зниження активності ЦП при захворюваннях органів дихання, особливо при важких формах кисневого голодування. Дуже важливі для розуміння механізмів дії ЦП дані С.С.Жихарева, Т.С.Суботина, М.А.Петрова (1984), які вважають, що мідьвмістимий білок сироватки крові – церулоплазмін, крім функції транспорту міді, участі в метаболізмі заліза та катехоламінів, виконує роль універсального "чистильника" вільних радикалів. Участь ЦП в алергії пов'язано з підсиленням окисно-відновних процесів в організмі, його впливу на гістаміноліз,

каталіз серотоніну, адреналіну, норадреналіну. Крім цього дослідженнями И.В.Савицкого (1982) показано, що церулоплазмін представляє собою термінальний відрізок ланцюга біологічного окислення та важливу ланку енергетичного обміну.

Таблиця 15.

Активність церулоплазміну у сироватці крові хворих на хронічну форму ЕАА (M+m)

Форма спостереження	Стаж роботи, в роках	Кількість обстежених	Активність ЦП в мк моль/л	P
Контроль (здорові особи)	–	15	1,3±0,1	–
Хворі на ЕАА	1-5	5	0,8±0,04	P<0,05
	6-10	4	0,7±0,03	P<0,05
	11-15	5	0,6±0,02	P<0,05
	16-20	6	0,6±0,02	P<0,05

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем.

У хворих з хронічною формою екзогенного алергічного альвеоліту визначалась активність гідролаз (ЛФ і амілази) у сироватці крові і оцінювались результати в залежності від тривалості дії антигенних факторів на організм пташників.

Представлені дані у таблиці 16 показують, що активність лужної фосфатази у сироватці крові знижується на 49,5 % при ЕАА в порівнянні з контролем. Збільшення стажу роботи (6-10 років) на птахофабриці призводить до ще значнішого падіння активності ЛФ (на 54,3 %). У третій та четвертій групах хворих спостерігається також зниження цього ферменту відповідно на 46,2 % і 52,4 % (Регада М.С., 1993, 1996, 2000).

Таблиця 16.

Активність ЛФ у сироватці крові хворих на хронічну форму ЕАА (M±m)

Група хворих	Стаж роботи, в роках	Кількість обстежених	Активність ЛФ в МО	P
Контроль (здорові особи) Хворі на ЕАА	–	14	124,1±10,5	–
	1-5	5	62,6±3,3	P<0,05
	6-10	4	56,7±3,4	P<0,05
	11-15	5	66,7±4,2	P<0,05
	16-20	6	59,0±3,2	P<0,05

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем.

Нами встановлено (таблиця 17) зростання активності амілази у сироватці крові хворих зі стажем роботи 1-20 років на 201,2 % при екзогенному алергічному альвеоліті в порівнянні з показниками контрольних величин. Ці результати до певної міри відображають порушення функціонального стану підшлункової залози, які виникли внаслідок дії імунного комплексу антиген-антитіло (Регеда М.С., 1993, 1995, 1996, 2000).

Таблиця 17.

Активність амілази у сироватці крові хворих на ЕАА (M±m)

Форма спостереження	Стаж роботи, в роках	Кількість обстежених	Активність амілази г/чл	P
Контроль (здорові особи)	–	10	46,8±8,1	–
Хворі на ЕАА	1-20	10	141,1±14,8	P<0,001

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем.

Таким чином, вивчення активності дев'яти ферментів трьох класів (трансфераз, оксиредуктаз і гідролаз) у сироватці крові хворих

з хронічною формою ЕАА показало глибокі порушення метаболічних процесів, які проявляються підвищенням активності одних ферментів – ГБДГ, амілази, ЛДГ та зниженням активності інших – АЛТ, АСТ, КФК, ЛФ, ГЛТ.Ці дані свідчать про наявність механізмів пошкодження та збільшення проникливості мембран для внутрішньоклітинних ферментів з виходом їх з клітин у кров.

6.2 Стан електролітного обміну при екзогенному алергічному альвеоліті

З літератури відомо, що електроліти приймають активну участь у формуванні алергії (Адо А.Д., 1978; Донцов В.И., 1981; Титов В.Н., Творогова М.Г., 1991). Доказом згаданого положення є приведені нижче результати. Так, дослідженнями Е.М.Платкова (1989) показано, що при недостатці магнію в організмі виникає "дегрануляція" тучних клітин та вихід гістаміну. Фосфор приймає участь в обміні вуглеводів, метаболізмі ліпідів, в побудові мембран. Л.И.Куликовой, О.Е.Колесовой, М.Ф.Бондаренко (1980) встановлено зниження калію у крові при анафілактичному шоці. Роботою А.Г.Чучалина (1981) показано, що іони кальцію відіграють регуляторну роль в секреції гістаміну. А.М.Капитаненко, И.И.Дочкина (1985) вважають, що калій має здатність накопичуватися у місцях, де є пошкодження тканин різними патологічними процесами. Високий вміст іонів кальцію блокує натрій-калієвий насос, який може знову вступити в дію у випадку усунення надлишку кальцію (Куцьк Л.Б., 1985).

Результати наших досліджень (таблиця 18) показали зростання концентрації калію на 30.9 % у хворих при ЕАА зі стажем роботи до 5 років. Вміст калію у другій групі хворих є дещо нижчим проте залишається підвищеним на 21,4 %. Цей показник продовжує

зростати (на 26,1 %) у хворих наступної групи і є високим у пташників із найбільшим стажем роботи (16-20 років) – зростає до рівня величин калію другої групи (Регеда М.С., 1993, 1996, 2000).

Ці дані свідчать про розвиток гіперкаліємії. Існує багато причин гіперкаліємії. Це зменшення екскреції калію нирками, гіпосекреція альдостерону, метаболічний та дихальний ацидоз. В зв'язку з тим виникає складність в поясненні гіперкаліємії. Ми вважаємо, що високий рівень калію у сироватці крові при ЕАА є наслідком пошкодження клітин антиген-антитілом.

Таблиця 18.

Вміст калію у сироватці крові хворих на ЕАА (M±m)

Форма спостереження	Стаж роботи, в роках	Кількість обстежених	Показники калію в ммоль/л	P
Контроль (здорові особи)	–	10	4,2±0,06	–
Хворі на ЕАА	1-5	5	5,5±0,03	P<0,05
	6-10	4	5,1±0,09	P<0,05
	11-15	5	5,3±0,06	P<0,05
	16-20	6	5,1±0,09	P<0,05

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем.

Показники кальцію, натрію, магнію і хлору у сироватці крові хворих зі стажем роботи 1-20 років при екзогенному алергічному альвеоліті не змінювались. Концентрація цих електролітів не відрізняється від величин контрольної групи.

Вивчення вмісту фосфору у сироватці крові хворих першої групи (стаж роботи до 5 років) при ЕАА показало зниження його до 0,84±0,02 ммоль/л, при контролі 1,3±0,02 ммоль/л. Цей електроліт не зазнав змін у другій групі хворих (1,1 ± 0,05 ммоль/л) і знижується

він у хворих зі стажом роботи 11-15 років до $0,72 \pm 0,01$ ммоль/л. В осіб четвертої групи хворих концентрація фосфору практично залишається на рівні нормальних величин ($1,2 \pm 0,05$).

Таким чином, виконані багаточисельні лабораторні біохімічні дослідження, які присвячені вивченню активності ферментів та вмісту електролітів у сироватці крові хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту показали неоднозначні результати. В організмі хворих відбуваються багатогранні біохімічні зміни. Спостерігається гіперферментемія (зростає активність амілази, ЛДГ, ГБДГ) і одночасно має місце гіпоферментемія (знижується активність АЛТ, АСТ, ГЛТ, КФК, ЛФ, ЦП). Це очевидно проявляється індивідуальність реагування організму на дію антигенних факторів та вплив стажу роботи на дані показники. Виявлено особливості впливу стажу роботи на активність креатинфосфокінази. Вона знижується у хворих зі стажом роботи до 10 років; не зазнає змін цей показник у третій групі і набуває високих цифр в осіб з найбільшим стажом роботи (Регеда М.С., 1993, 1996, 2000).

Отже, одержані нами результати свідчать про зсуви неспецифічної реактивності організму, розвиток порушень метаболічних процесів, наявність механізмів пошкодження.

Особливу групу пташників складала особи (15 робітників птахофабрики) в яких виявлені зміни активності ферментів, подібні до таких як при екзогенному алергічному альвеоліті.

Встановлено зростання активності ГБДГ та зниження активності АЛТ, АСТ, КФК, ЛФГ, ГЛТ, ЦП. (Регеда М.С., 1993).

Проте у цій групі відсутні зсуви імунологічних показників, специфічних ППН і ППЛ, не спостерігалась клінічна картина та рентгенівські зміни у легенях і розцінюється нами як прояв фази

передхвороби. Дану групу названо "пташники з преморбідним станом". (Регеда М.С., 1993,1994, 1996).

З великої кількості досліджуваних тестів (натрію, калію, кальцію, фосфору, магнію і хлору) виявлено зсуви лише у двох електролітів – калію та фосфору. Рівень калію зростає у сироватці крові хворих на ЕАА незалежно від стажу роботи робітників птахофабрики, а вміст фосфору навпаки знижується не у всіх групах хворих, а тільки у першій та третій, в яких стаж роботи особливо впливає на цей електроліт. Виключення складала особи зі стажем роботи 6-10 і 16-20 років. Цей показник у згаданій групі хворих не змінювався. Як видно із вище наведеного матеріалу, що навіть найбільший стаж роботи (16-20 років) не викликає суттєвих змін у концентрації фосфору у сироватці крові.

Отже, все викладене вище дозволяє прийти до висновку, що визначення активності ферментів та електролітів при екзогенному алергічному альвеоліті є доцільним. Це дає можливість встановити у пташників фазу передхвороби, з'ясувати особливості ферментативної активності та виявити зміни неспецифічної реактивності організму. Крім цього одержані результати дослідження цих показників дозволяють рекомендувати у клініці для проведення диференційного діагнозу, призначення коригуючої патогенетичної терапії та визначення ступеня одужання.

Глава 7.

Порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок при алергічному альвеоліті та його корекція антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом

З літературних джерел відомо, що перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є фізіологічним процесом метаболізму, який відіграє важливу роль необхідної ланки життєдіяльності організму та його адаптативних реакціях. З утворенням радикалів протікає синтез деяких гормонів, зокрема прогестерону. Через стадію ліпопероксидації поліненасичених жирних кислот відбувається утворення простагландинів, простациклінів, тромбоксанів. ПОЛ постійно перебігає в клітинних мембранах оновлюючи або замінюючи їх ліпідний склад, тим самим контролює активність мембранозв'язаних ферментів. ПОЛ супроводжує процес згортання крові (Мих А.Г.). Надмірна активізація ПОЛ і перетворення його в ланку патогенезу важливих захворювань являє собою явище того ж масштабу та значення, що й аналогічні перетворення стрес-синдрому з ланки адаптації в ланку патогенезу.

Фактором, який визначає таке перетворення або навпаки попереджає його, є співвідношення прооксидантної та антиоксидантної систем.

Так підвищення антиоксидантної активності (АОА) призводить до такого зміну складу ліпідних мембран, що ці ліпіди стають більше окислюваними. Це в свою чергу викликає прискорене використання антиоксидантів, поступове зниження АОА та

повернення її до норми. Навпаки, зниження АОА та підвищення окислювальних реакцій в ліпідах викликає таку зміну складу ліпідів мембран, що ці ліпіди стають менше окислюваними, швидкість використання антиоксидантів зменшується, АОА поступово збільшується і повертається до норми. На основі цих даних зроблено висновок про те, що співвідношення ПОЛ/АОА є фізіологічною константою.

7.1. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в крові морських свинок при експериментальному АА в різні періоди розвитку захворювання

Нами з метою визначення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем досліджували дієнові кон'югати, малоновий диальдегід, активність супероксиддисмутази і каталази у крові інтактних і у хворих на експериментальний АА морських свинок в різні періоди розвитку захворювання та в залежності від статі тварин (Щепанський Ф.Й., 2005, 2006).

В результаті проведених досліджень встановлено, що інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активність ферментів антиоксидантної системи (АОС) у крові самок і самців достовірно не відрізняється за фізіологічних умов. Також немає відмінностей у самок і самців у співвідношенні активність СОД/вміст ДК підтримується майже на однаковому рівні (табл.19, 20).

Таблиця 19

**Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів
в крові інтактних морських свинок
($M \pm m$, n=40)**

Стать тварини	Біо-матеріал	ДК нмоль/мл (г)	МДА нмоль/мл (г)
Самці	Сироватка крові	3,6 \pm 0,1	4,2 \pm 0,1
Самки	Сироватка крові	3,8 \pm 0,1*	4,3 \pm 0,1*

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з інтактними самцями

Таблиця 20

**Активність ферментів антиоксидантної системи
в крові інтактних морських свинок
($M \pm m$, n=40)**

Стать тварини	Біо-матеріал	СОД у.о.мл (г)	Каталаза м.о./мл (г)	СОД/ДК
Самці	Сироватка крові	62,4 \pm 3,1	17,2 \pm 1,0	17,3 \pm 0,8
Самки	Сироватка крові	63,2 \pm 3,0*	18,0 \pm 1,2*	16,6 \pm 0,8*

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з інтактними самцями

В результаті проведених досліджень виявлено, що 30, 40 і 60 дні розвитку захворювання у сироватці крові морських свинок (табл.21, 22) поступово зростала інтенсивність утворення продуктів ПОЛ.

Так вміст дієнових кон'югатів у крові морських свинок хворих на експериментальний АА в ранні (30 день), середні (40 день) та пізні (60 день) періоди розвитку захворювання поступово підвищувався відповідно на 51,3%, 89,1% і 100%, а рівень малонового діальдегіду на 95,2%, 123,8% і 133,3% порівняно з інтактними тваринами (мал.2).

На 40 і 60 день захворювання спостерігалось у морських свинок також зростання вмісту дієнових кон'югатів відповідно на 25 і 32%, а малонового діальдегіду в крові на 14,6 і 19,5% порівняно з групою тварин з раннім періодом розвитку (на 30 день захворювання).

Одержані результати свідчать про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та залежність їх від періодів формування експериментального АА. Водночас визначення активності ферментів антиоксидантної системи в крові морських свинок хворих на експериментальний АА (табл.23) показало зростання активності СОД і каталази на 30 і 40 день розвитку захворювання та зниження їх у пізній період формування експериментального АА (Щепанський Ф.Й., 2005, 2006).

Так, активність каталази підвищилась в крові у ранній і середній періоди формування захворювання відповідно на 80,6 і 12,5%, а активність СОД зростала лише (на 30 день захворювання) – на 64,1% в порівнянні з величинами інтактних морських свинок (мал.2).

**Вміст дієнових кон'югатів в крові морських свинок
при експериментальному АА
в різні періоди розвитку захворювання
($M \pm m$, n=80)**

Форма досліджу	Тривалість захворювання в днях	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки, контроль		20	3,7±0,1
Морські свинки з експериментальним АА	30	20	5,6±0,1
	40	20	7,0±0,2
	60	20	7,4±0,2

Примітка.* - $P > 0,05$ порівняно з контролем

Середній період розвитку захворювання не вплинув на активність супероксиддисмутази. Ці показники залишаються на рівні контрольних величин. Водночас в пізньому періоді формування експериментального АА спостерігаються протилежні зміни в активності ферментів АОС. Вони знижуються в крові – СОД і каталаза відповідно на 21,8 і 25% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення збалансованого функціонування систем антиоксидантного захисту, яке сприяє ще більшій інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів.

**Вміст малонового діальдегіду в крові морських свинок
при експериментальному експериментальний АА
в різні періоди розвитку захворювання
($M \pm m$, n=80)**

Форма дослідю	Тривалість захворювання в днях	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки, контроль		20	4,2±0,1
Морські свинки з експериментальним АА	30	20	8,2±0,2
	40	20	9,4±0,3
	60	20	9,8±0,3

Примітка.* - $P > 0,05$ порівняно з контролем

На 40 день захворювання активність СОД і каталази в крові знижується на 37,8 і 37,7% порівняно з групою хворих морських свинок з раннім періодом розвитку (на 30 день) експериментального АА. В цей же час на 60 день захворювання спостерігається зниження активності каталази і суперосиддисмутази відповідно на 58,4 і 52,4% порівняно з раннім періодом (30 день) формування експериментального АА.

**Активність каталази та супероксиддисмутази
в крові морських свинок при експериментальному АА
в різні періоди розвитку захворювання
($M \pm m$, n=80)**

Форма досліджу	Тривалість захворювання в днях	Кількість тварин	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД в у.о./мл (г)	СОД/ДК
Інтактні морські свинки, контроль		20	17,6±1,0	62,8±3,1	16,9±0,9
Морські свинки з експериментальним АА	30	20	31,8±1,6	103,1±4,8	18,4±1,0*
	40	20	19,8±1,0	64,0±3,0*	9,1±0,6
	60	20	13,2±0,8	49,1±2,6	6,6±1,4

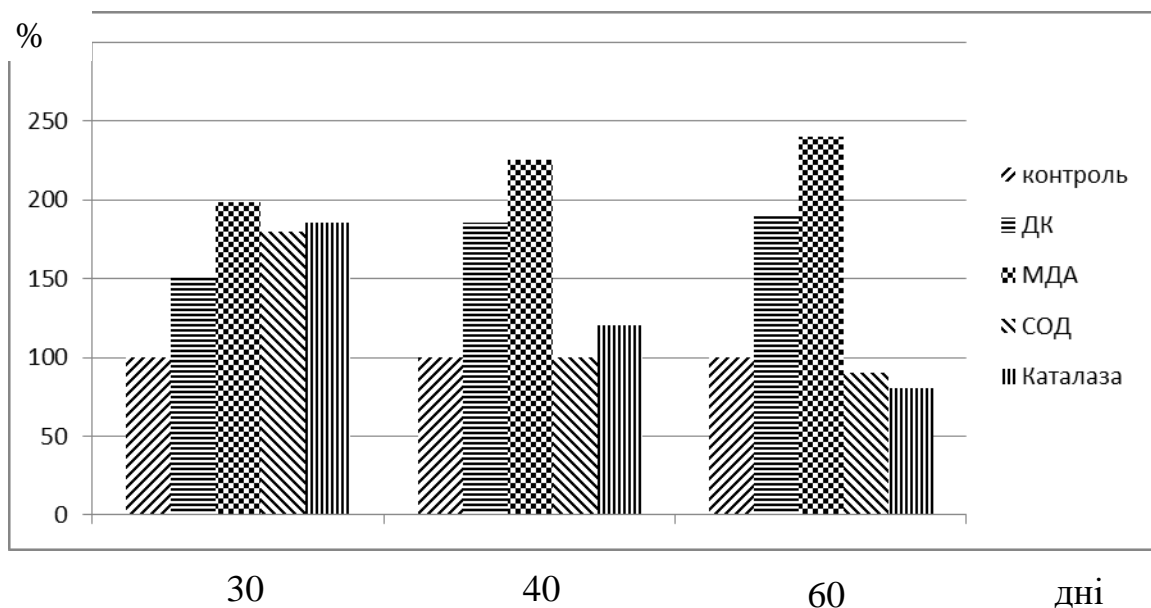
Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з контролем

Як видно з отриманих нами результатів, що при експериментальному АА відбувається активація процесів ліпопероксидації, що очевидно призводить до посиленого витрачання антиоксидантів у відповідь на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, яка пов'язана з гіпоксією, що має місце при цьому легеневому захворюванні. Крім цього доведено, що активізація процесів перекисного окиснення ліпідів є одним з

універсальних механізмів пошкодження клітин, основним джерелом порушень структури та функцій біологічних мембран, роз'єднання окиснення та фосфорилування при дії на організм несприятливих екзо- та ендогенних факторів. Одним з таких факторів є гіпоксія, яка є дуже поширеним явищем. Дефіцит кисню може викликатися багатьма причинами: різні форми внутрішньої патології, особливо захворювання органів дихання, кровообігу, крові, цитоксична дія лікарських препаратів та хімічних речовин, робота та перебування в екстремальних умовах, які обумовлені недостатністю або неадекватністю у забезпечення потреб організму киснем (Барабой В.А., 1989; Барабой В.А., Сутковой Д.А., 197; Барабой В.А., Дзятковская Н.Н., Клименко Т.В., 1990).

Особливої уваги заслуговують зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і вмістом дієнових кон'югатів в крові, яке характеризує баланс між утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів і можливостями їх утилізації (табл.23)

Так, на 30 день захворювання у морських свинок не виявлено статично достовірних відмінностей між показниками хворих на експериментальний АА та інтактними тваринами, що свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи. Далі на 40 і 60 дні захворювання співвідношення активність супероксиддисмутаза/вміст дієнових кон'югатів в крові має протилежну тенденцію до зниження відповідно на 46,1 і 60,9% порівняно з інтактними тваринами. Ці результати показують, що у морських свинок менше в середній, а більше у пізній періоди розвитку захворювання виснажується ферментативна активність антиоксидантної системи, яка уже здатна повністю утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, що посилено утворюються при експериментальному АА.



Мал.2 Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в крові морських свинок хворих на експериментальний АА в різні періоди захворювання (в % від контролю).

Таким чином визначення ДК, МДА, СОД і каталази у крові морських свинок хворих на експериментальний АА показало поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні, середні та пізні періоди розвитку захворювання та підвищення активності ферментів АОС, особливо на 30 день захворювання на експериментальний АА і їх суттєве зниження у пізній період формування експериментального алергічного альвеоліту.

7.2. Вміст продуктів ПОЛ і ферментативна активність АОС в крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин

Привертають увагу дослідження, які присвячені вивченню вмісту продуктів ПОЛ і активності ферментів антиоксидантної системи в крові хворих морських свинок в залежності від статі.

В роботі встановлено, що при експериментальному АА (табл.24) підвищується інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів в крові як у самців так і у самок з перевагою в останніх (Щепанський Ф.Й., 2005, 2006).

Так у самок вміст ДК і МДА при експериментальному АА в крові зростав на 105,2 і 137,2%, а у самців ці показники теж були підвищеними відповідно на 91,6 і 123,8% порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про підвищену інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів при експериментальному АА. Поруч з цим у крові самок і самців хворих на експериментальний АА виявлено протилежні зміни активності супероксиддисмутази і каталази. Ці показники знижувались незалежно від статі, проте були більше виражені у самок.

Так експериментальні дослідження показали (табл.25), що активність СОД і каталази у крові хворих самок на експериментальний АА знижувалась на 23,7 і 32,7%, у самців відповідно на 19,5 і 15,6% порівняно з показниками контрольних величин.

Важливе значення для характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин мають зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і

вмістом дієнових кон'югатів, за яким можна оцінювати баланс між утворенням продуктів ПОЛ і їх утилізацією.

Так співвідношення між активністю СОД та вмістом ДК у самців і самок хворих на експериментальний АА знижувалось відповідно на 58,3 і 63,2% порівняно з інтактними тваринами.

Як видно з одержаних даних, що цей індекс був більше виражений у самок ніж у самців, що свідчить про неспроможність антиоксидантної системи повністю утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів незалежно від статі тварин проте з певною перевагою у самок.

Таблиця 24

**Вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду в крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин
($M \pm m$, n=80)**

Форма досліджу	Кількість тварин	ДК нмоль/мл (г)	МДА нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні самки	20	3,8±0,1	4,3±0,1
Контроль. Інтактні самці	20	3,6±0,1	4,2±0,1
Самки з експериментальним АА	20	7,8±0,28	10,2±0,61
Самці з експериментальним АА	20	6,9±0,26	9,4±0,5

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з контролем

Таким чином дослідження дієвих кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази і каталази у крові морських свинок хворих на експериментальний АА в залежності від статі показало зростання продуктів ПОЛ та зниження активності АОС у самців і самок з перевагою в останніх. Ці результати дозволяють характеризувати як порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, які проявляються підвищенням утворення продуктів ПОЛ та зниженням ферментативної активності АОС незалежно від статі при експериментальному АА з суттєвою перевагою у самок.

Таблиця 25

Активність супероксиддисмутази та каталази у крові в залежності від статі морських свинок при експериментальному АА
($M \pm m$, n=80)

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД у.о./мл (г)	Каталаза м.од.мл (г)	СОД/ДК
Контроль. Інтактні самки	20	63,2±3,0	18,0±1,0	16,6±0,8
Контроль. Інтактні самці	20	62,4±3,1	17,3±1,0	17,3±0,9
Самки з експериментальним АА	20	48,2±2,2	12,1±0,82	6,1±0,2
Самці з експериментальним АА	20	50,2±2,6	14,6±0,9	7,2±0,2

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з контролем

7.3. Вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС у морських свинок при експериментальному АА

В результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок хворих на експериментальний АА, які не піддавались впливу антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату (до лікування) зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності ферментів антиоксидантної системи в крові.

Так, вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у крові тварин хворих на експериментальний АА (табл.26) підвищувався на 100 і 133,3%, а активність супероксиддисмутази і каталази знижувалась на (табл.27) 21,8 і 25% порівняно з показниками інтактних морських свинок, що свідчить про підсилення активності перекисного окиснення ліпідів та пригнічення ферментативної активності антиоксидантної системи, яка неспроможна повністю утилізувати продукти ПОЛ.

Одержані результати дають підставу стверджувати, що у морських свинок хворих на алергічний альвеоліт розвивається порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи (Щепанський Ф.Й., 2005, 2006).

Перед тим ніж проводити опис результатів коригуючого впливу альфа-токоферолу ацетату при експериментальному АА доцільно зазначити таку інформацію.

Відомо з літературних джерел, що вітамін Е попереджує порушення процесів перекисного окиснення ліпідів. Токоферол є важливим компонентом антиоксидантної системи організму. Вітамін Е як антиоксидант гальмує утворення гідроперекисів ліпідів і власне тим захищає білки та ферменти від окиснення. Вітамін Е має

стабілізуючий вплив на мембранні структури клітин (Скакун Л.Н., 1985).

Таблиця 26

**Вплив антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату
на вміст в крові дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду
морських свинок при експериментальному АА
($M \pm m$, n=60)**

Форма досліджу		Кількість тварин	ДК нмоль/мл (г)	МДА нмоль/мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		20	3,7±0,1	4,2±0,1
Тварини з експериментальним АА	до лікування	20	7,4±0,2	9,8±0,3
	після лікування	20	4,0±0,1*	4,4±0,1*

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з контролем
** - $P_1 > 0,05$ порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу антиоксиданту АТФА

За рахунок наявності в молекулі лабільного атома водню альфа-токоферол взаємодіє з пероксидними радикалами ліпідів, відновлюючи їх в гідропероксиди і перериває таким чином ланцюгову реакцію пероксидації.

Антиоксидантні властивості вітаміна Е полягають в:

- 1) гальмуванні процесів агрегації тромбоцитів за рахунок проміжного утворення ендпероксидів, попередників простагландинів;

- 2) запобіганні окиснення вітаміну А, що забезпечує збереження його біологічних властивостей;
- 3) захисті від окиснення сульфгідрильних груп різноманітних білків, у тому числі ферментів, захист заліза, що входить до складу гемпротеїнів і негемінових білків;
- 4) участі в процесах тканинного дихання під час перенесення електронів або завдяки захисту тіолових ферментів (зокрема КоASH) від окиснення і за рахунок впливу на синтез та збереження убіхінону, цитохромів (Склярів О.Я., 2004) [24].

Позитивний ефект від застосування антиоксиданту альфа-токоферол ацетату одержали И.В.Лозицкий (1986), Н.И.Скорород (1996) як в експерименті на тваринах так і в клініці при алергії негайного типу.

З огляду на це нами з метою визначення коригуючого впливу на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів, малонового диальдегіду та активності ферментів (СОД і каталази) АОС застосовувався антиоксидант альфа-токоферол ацетат перорально у дозі 100 мг/кг маси тварин впродовж 10 днів.

У результаті проведених досліджень (табл.26; 27) виявлено, що у морських свинок хворих на експериментальний АА після проведеної терапії антиоксидантом альфа-токоферол ацетатом знижується вміст в крові дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду відповідно на 45,9 і 55,1%, водночас активність ферментів антиоксидантної системи – СОД і каталази навпаки зростала на 24 і 27,2% порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього антиоксиданту (до лікування), що свідчить про

гальмівну дію його на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та стимулюючий вплив на АОС.

Таблиця 27

**Вплив антиоксиданта альфа-токоферол ацетату
на активність супероксиддисмутази і каталази в крові морських
свинок при експериментальному АА
($M \pm m$, n=60)**

Форма досліджу		Кількість тварин	СОД у.о./мл (г)	Каталаза м.од.мл (г)
Контроль. Інтактні тварини		20	62,8±3, 1	17,6±1,0
Тварини експериментальним АА	до лікування	20	49,1±2, 6	13,2±0,8
	після лікування	20	60,9±3, 0*	16,8±1,0*

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з контролем

** - $P_1 > 0,05$ порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу антиоксиданту АТФА

Отже, результати проведених досліджень показали підвищення активності ферментів АОС та зниження продуктів ПОЛ в крові при експериментальному АА властиво після використання антиоксиданта АТФА. Це дає підставу стверджувати, що антиоксидант альфа-токоферол ацетат має коригуючий вплив на активність ферментів системи антиоксидантного захисту та продукти пероксидації ліпідів.

Таким чином, одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що для морських свинок хворих на алергічний альвеоліт

доцільно використовувати альфа-токоферол ацетат з лікувальною метою, а також рекомендувати його застосування лікарям-пульмонологам, алергологам, терапевтам для хворих на екзогенний алергічний альвеоліт в комплексній терапії.

Резюме до 7 глави

1. На 30 і 40 дні захворювання на експериментальний АА у крові морських свинок збільшувався вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, зростала активність ферментів антиоксидантної системи, при цьому була збережена рівновага між утворенням і утилізацією продуктів перекисного окиснення ліпідів.
2. На 60 день захворювання у крові морських свинок продовжується зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та спостерігається зниження активності супероксиддисмутази і каталази. Це свідчить про активізацію процесів ПОЛ і пригнічення ферментативної активності АОС, яка уже в цей період функціонально не спроможна утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів.
3. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та зниженням активності супероксиддисмутази і каталази в крові як у самців так і у самок з перевагою цих процесів в останньої, що показує на порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи незалежно від статі проте з певним ступенем більшого вираження у самок. Це свідчить про більшу функціональну здатність ферментативної ланки АОС у самців ніж у самок утилізувати продукти ПОЛ.

4. Встановлено коригуючий вплив антиоксиданту альфа-токоферолу ацетату на продукти ПОЛ - знижується вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду та зростає активність ферментів АОС - рівень супероксиддисмутази і каталази в крові при експериментальному АА.

Глава 8.

Порушення функціонального стану прооксидантно і антиоксидантної систем в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА

Невід'ємною ланкою в реалізації ліпідних механізмів пошкодження є активізація процесів перекисного окиснення ліпідів. Продукти ПОЛ здатні викликати безпосереднє пошкодження легеневої тканини (Окороков А.Н., 2001). Крім цього відомо, що процеси перекисного окиснення ліпідів протікають як за фізіологічних умов так і при патологічних станах організму. За фізіологічних умов існує рівновага між прооксидантною і антиоксидантною системами: між пошкоджуючим (ПОЛ) та захисним фактором (антиокислювальної активності). Якщо розвивається патологія, це призводить до порушення рівноваги, яка перебігає за принципом так званих “метаболічних гойдалок” – зниженням антиокислювальної активності АОА може супроводжуватись пригніченням загальної АОА (Гофман Е.Л., 1991, 1997). Співвідношення ПОЛ/АОА є фізіологічною константою (Мих Г.А., 1993; Поляниц І.В., 2005).

З літературних джерел (Меерсон Ф.З., 1988, Поляниц І.В., 2005) відомо, що в основі підтримання вільнорадикального гомеостазу клітин лежить баланс між утворенням та елімінацією вільних радикалів. Важливим є той факт, що стійкість такої рівноваги має свої межі і визначається з одного боку потужністю систем антиоксидантного захисту, а з іншого – інтенсивністю процесів генерації радикалів. У зв'язку з тим в основі активізації ПОЛ, як правило, лежить один з трьох нижче згаданих загальних механізмів:

1. Може бути первинна надмірна генерація активних форм кисню, яка перевищує фізіологічні можливості антиоксидантних систем клітин;
2. Можливе первинне зниження потужності антиоксидантних захисних систем;
3. Поєднання цих можливостей у випадку ішемії, що визначається з одного боку масивною втратою антиоксидантів, які виходять через пошкоджену зовнішню мембрану клітин, а з іншого активною генерацією ініціаторів перекисного окиснення ліпідів (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Поліянц І.В., 2005).

Перекисне окиснення ліпідів є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин. Підвищення інтенсивності процесів ПОЛ – важливий компонент ліпідного обміну, який впливає на різні ланки метаболізму. Швидкість перебігу вільнорадикальних процесів регулюється багатокomпонентною системою антиоксидантного захисту.

Як видно з лаконічного викладу матеріалу, що питання, яке стосується порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин при експериментальному алергічному альвеоліті у морських свинок взагалі не вивчено, тим більше в різні періоди розвитку захворювання а також в залежності від статі особливо в легеневій тканині тварин. З огляду на це нам було цікавим провести дослідження власне такого аспекту роботи.

Одержані результати подані в таблицях 28 – 31

8.1. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА в різні періоди розвитку захворювання

Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидатної системи вивчали у морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт за допомогою таких тестів як дієнові кон'югати, малоновий диальдегід, супероксиддисмутаза і каталаза, які визначали в легеневій тканині в ранні (30 день), середні (40 день) і пізні (60 день) періоди розвитку захворювання. Було розпочато дослідження з визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК) і малонового диальдегіду (МДА) у крові тварин при експериментальному АА (Щепанський Ф.Й., 2005, 2006).

У результаті проведених досліджень встановлено, що в легенях морських свинок поступово зростала інтенсивність утворення продуктів ПОЛ в залежності від періодів розвитку захворювання. Так виявлено (табл. 28), що на 30 день захворювання в легеневій тканині підвищується вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду на 93,6 і 112%, пізніше, на 40 день відповідно на 107,9 і 122,3% і на 60 день експериментального АА – на 117,4 і 130,8% порівняно з інтактними морськими свинками, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів у легеневій тканині (мал.3).

На 40 і 60 дні захворювання вміст дієнових кон'югатів в легенях морських свинок підвищувався на 7,3 і 12,2%, а малонового диальдегіду відповідно на 4,8 і 8,8% порівняно з групою тварин, які

захворіли на 30 день експериментального АА. Поруч з цим активність ферментів антиоксидантної системи в легенях морських свинок хворих на експериментальний АА неоднонаправлено змінювалась залежно від періоду розвитку захворювання (табл.29). На 30 день експериментального АА активність каталази і супероксиддисмутази в легенях зростала на 78,8 і 81,4% порівняно з контрольними величинами, що свідчить про існування рівноваги між утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів та їх утилізацією антиоксидантною системою.

Таблиця 28

Вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА в різні періоди розвитку захворювання (M±m, n=80)

Форма досліджу	Тривалість захворювання в днях	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		20	12,6±0,6	22,4±0,9
Морські свинки з експериментальним АА	30	20	24,4±1,2	47,5±2,1
	40	20	26,2±1,7	49,8±2,1
	60	20	27,4±1,3	51,7±2,6

Примітка. * - P >0,05 порівняно з контролем

Пізніше з 40 дня захворювання, що охоплює середній період експериментального АА спостерігається поступове зниження активності каталази і супероксиддисмутази в легенях тварин на 15,9 і 9,8%, яке надалі набуває найнижчих величин цих показників у

пізньому періоді (60 день) формування захворювання відповідно знижується на 41,5 і 63,1% порівняно з інтактними морськими свинками (мал.3). Одержані результати показують на те, що активність ферментів антиоксидантної системи швидше починає знижуватись в легенях тварин (уже з 40 дня захворювання) ніж ці показники у крові, які зазнають змін лише у пізньому періоді (60 день) експериментального алергічного альвеоліту.

Таблиця 29

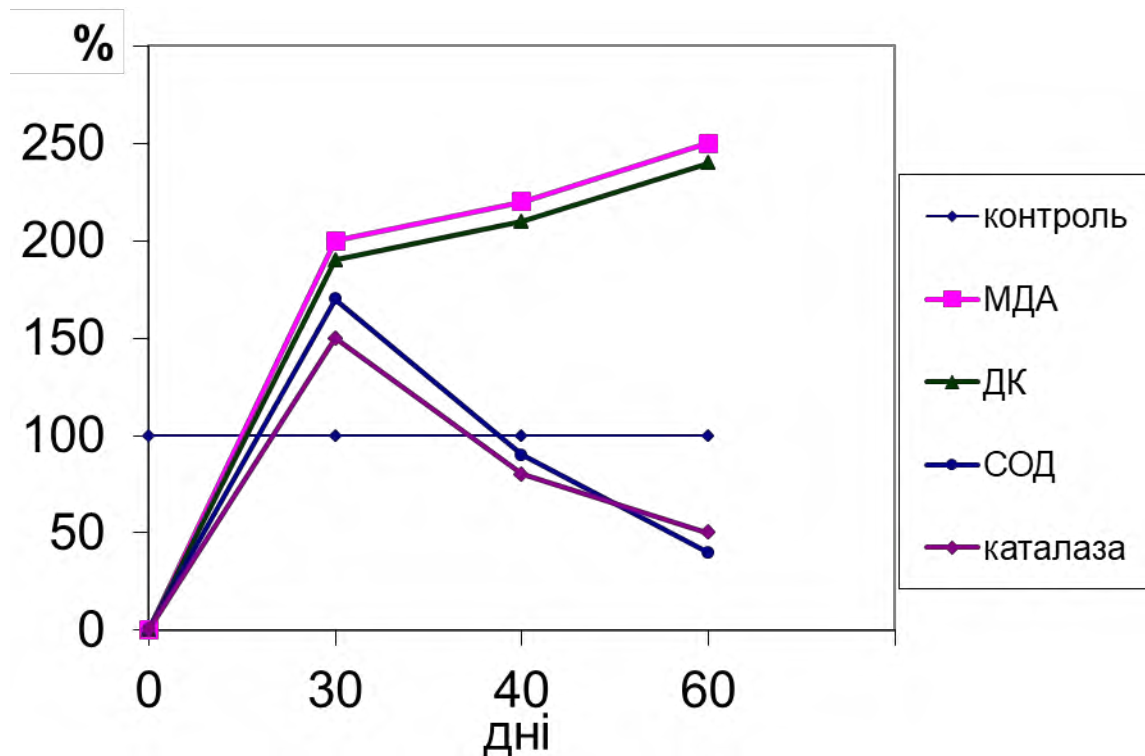
**Активність каталази та супероксиддисмутази в легеневій
тканині морських свинок при експериментальному АА в різні
періоди розвитку захворювання
($M \pm m$, n=80)**

Форма досліджу	Тривалість захворювання в днях	Кількість тварин	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД в у.о./мл (г)	СОД/ДК
Інтактні тварини. Контроль		20	46,9±2,4	129,8±3,6	10,3±0,8
Морські свинки при експериментальному АА	30	20	83,9±4,1	241,2±10,2	9,8±0,8*
	40	20	39,4±2,0	117±5,3	4,4±0,4
	60	20	27,4±2,1	47,8±2,6	1,7±0,01

Примітка. * - $P > 0,05$ порівняно з контролем

На нашу думку, очевидно легені швидше пошкоджуються оскільки цей орган служить вхідними воротами для потрапляння в нього алергену, а також суттєвіші та більш глибокі зміни відбуваються насамперед в легенях, а потім зазнає змін функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної системи в

крові тварин при експериментальному АА. Властиво підтвердженням такого положення є результати наших досліджень, які були описані в третьому та у четвертому розділах дисертаційної роботи.



Мал.3 Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку захворювання (в % від контролю).

Важливе значення для оцінки і характеристики зрушень функціонального стану системно-антисистемних взаємовідносин пов'язаних з процесами перекисного окиснення ліпідів при експериментальному АА має співвідношення між активністю супероксиддисмутази та вмістом дієнових кон'югатів в легенях.

На 30 день захворювання не виявлено статистично достовірних відмінностей цього співвідношення між показниками хворих на експериментальний АА та інтактними тваринами, що

свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Пізніше на 40, а особливо 60 дні, захворювання встановлено зменшення цього співвідношення відповідно на 57,2 і 83,4% порівняно з контролем (табл.29).

Ці результати дозволяють зробити висновок про те, що в середньому і пізньому періодах (40 і 60 дні) формування захворювання настає виснаження ферментативної активності антиоксидантної системи, яка уже не в змозі утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, які викликають пошкодження легеневої тканини.

Таким чином визначення вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази і каталази в легенях морських свинок хворих на експериментальний АА показало, що періоди розвитку захворювання впливають на продукти ПОЛ та активність ферментів АОС. Зокрема ранній період (30 день) характеризується активізацією процесів ПОЛ та компенсаторним зростанням активності СОД і каталази; середній період (40 день) супроводжується подальшим підвищенням вмісту ДК і МДА та незначним зниженням активності ферментів АОС і пізній період (60 день) проявляється найвищим ступенем пероксидації ліпідів та суттєвим зниженням активності СОД і каталази в легенях.

8.2. Вміст продуктів ПОЛ і ферментативна активність АОС в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин

У морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт визначали вміст дієнових кон'югат, малонового диальдегіду і активність супероксиддисмутази і каталази в легенях для виявлення порушень цих тестів у самок і самців.

Таблиця 30

Вміст дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин (M±m, n=80)

Форма досліджу	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Контроль Інтактні самки.	20	13,8±0,4	23,6±0,9
Контроль Інтактні самці.	20	11,9±0,8	21,6±1,2
Самки з експериментальним АА	20	30,6±1,8	52,3±2,6
Самці з експериментальним АА	20	24,1±1,2	49,3±1,9

Примітка. * - P >0,05 порівняно з контролем

В результаті проведених досліджень встановлено (табл. 30), що за фізіологічних умов спостерігаються відмінності щодо вмісту продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях самців і самок.

Так у самок в легеневій тканині міститься більше (табл.30) дієнових кон'югат і малонового диальдегіду на 13,7 і 8,4%, а активність супероксиддисмутази і каталази відповідно на 13,1 і 11,4% ніж у самців за фізіологічних умов. Незважаючи на незначні існуючі відмінності у самок і самців співвідношення активності супероксиддисмутази та вмісту дієнових кон'югатів у легенях морських свинок підтримується майже на однаковому рівні (табл.31).

Водночас у самок хворих на експериментальний АА міститься у легенях більше дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду (табл.30) на 21,2 і 57%, а активність супероксиддисмутази і каталази була меншою на 4,1 і 3,3% ніж у самців, що свідчить про те, що у самців є більша функціональна здатність антиоксидантної системи ніж у самок (табл.31).

Доведено, що активізація процесів ПОЛ, яка спостерігається при гіпероксії, аноксії та тяжкій гіпоксії, викликає послаблення захисних властивостей антиоксидантної системи, та призводить, у кінцевому результаті, до розвитку патологічних змін (Барабой В.А., 1989).

У хворих самок на експериментальний АА спостерігалось підвищення вмісту дієнових (табл.30) кон'югатів і малонового диальдегіду на 121,7 і 121,6%, а активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази в легенях знижувалось відповідно на 66,7 і 45,3% порівняно з інтактними тваринами (табл.31), що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Встановлено, що у самців хворих на експериментальний АА також зростав вміст дієнових кон'югатів і малонового

диальдегіду в легенях на 102,5 і 128,2% (табл.30), водночас активність ферментів антиоксидантної системи – СОД і каталази (табл.31) знижувалась відповідно на 60,0 і 36,2% порівняно з контрольними величинами інтактних тварин.

Таблиця 31

**Активність каталази та супероксиддисмутази
в легеневій тканині морських свинок при експериментальному
АА в залежності від статі тварин**

(M±m, n=80)

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)	СОД/ДК
Контроль. Інтактні самки.	20	139,1±3,6	49,8±2,3	10,0±0,6
Контроль. Інтактні самці.	20	120,8±5,8	44,1±2,1	10,1±0,6
Самки з експериментальним АА	20	46,3±2,1	27,2±2,3	1,5±0,08
Самці з експериментальним АА	20	48,2±1,3	28,1±1,9	2,0±0,04

Примітка. * - P >0,05 порівняно з контролем

Таким чином вивчення продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях в залежності від статі тварин показало зростання вмісту ДК, МДА та зниження активності СОД і каталази при експериментальному АА як у самок так і у самців. Проте

виявлено незначні відмінності щодо активності ферментів АОС та продуктів ПОЛ залежно від статі при експериментальному АА. Так встановлено, що у самок була дещо нижчою активність ферментів АОС та вміст ДК і МДА в легенях був вищим ніж у самців, що свідчить про більшу функціональну спроможність антиоксидантної системи у самців ніж у самок, утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів.

Резюме до 8 глави

1. Ранній період розвитку (30 день) захворювання характеризується збільшенням вмісту ДК, МДА та активності СОД і каталази в легенях тварин, що свідчить про стимуляцію як прооксидантної так і антиоксидантної систем.
2. Середній період розвитку (40 день) експериментального АА супроводжується порушенням рівноваги між прооксидантною і антиоксидантною системами: стимулюються і надалі процеси ПОЛ та знижується активність ферментів АОС в легенях на відміну від крові в якій показники СОД і каталази були ще підвищеними.
3. Виявлено, що у морських свинок на 60 день захворювання спостерігається найвищий ступінь пероксидації ліпідів та найнижча активність супероксиддисмутази і каталази в легенях, що свідчить про порушення балансу між утворенням продуктів ПОЛ і їх утилізацією.
4. Встановлено, що при експериментальному алергічному альвеоліті як у самок так і у самців в легеневої тканині зростає вміст продуктів ПОЛ та знижується активність ферментів АОС, проте ці зміни були більше виражені у самок ніж у самців, що свідчить про вищу функціональну спроможність ферментів антиоксидантної системи у самців ніж у самок.

Глава 9

Порушення процесів ліпопероксидації та стану антирадикального захисту в крові та в міокарді та корекція їх тіотриазоліном. морфологічні зміни при адреналіновому пошкодженні міокарда

Стан показників ПОЛ і АОС вивчали за вмістом ДК, МДА та активністю СОД, КТ, ГПО в крові і міокарді при ЕАА і АПМ до та після застосування тіотриазоліну.

9.1 Стан вільнорадикального окиснення і антирадикального захисту в крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Результати досліджень показали, що вміст ДК в крові поступово зростає на 19,4 % ($p < 0,05$), 41,7 % ($p < 0,05$) і 69,4 % ($p < 0,05$) відповідно до динаміки формування (1-а, 14-а і 24-а доби) експериментального АА порівняно з контролем (табл. 32; мал. 4).

Дослідження кінцевого продукту ПОЛ – МДА в крові виявили, що на 1-у, 14-у і 24-у доби розвитку АА відбувається поетапне підвищення концентрації цього показника відповідно на 25,5 % ($p < 0,05$), 44,7 % ($p < 0,05$) і 65,9 % ($p < 0,05$) проти групи інтактних тварин, що свідчило про активацію процесів ліпопероксидації особливо в найпізніший термін нашого спостереження (табл. 33; мал. 4) (Пиндус В.Б., 2013, 2014, 2015).

Таблиця 32

Вміст ДК в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (М ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль.(мл)
Інтактні морські свинки	Контроль	25	3,6 ± 0,1
Морські свинки з АА	1	10	4,3 ± 0,2 p<0,05
	14	10	5,1 ± 0,3 p<0,05
	24	10	6,1 ± 0,4 p<0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Таблиця 33

Вміст МДА в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (М ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль.(мл)
Інтактні морські свинки	Контроль	25	4,7 ± 0,1
Морські свинки з АА	1	10	5,9 ± 0,2 p<0,05
	14	10	6,8 ± 0,3 p<0,05
	24	10	7,8 ± 0,5 p<0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів зумовило зміни активності окремих ферментів антиоксидантної системи при АА.

Зокрема, активність СОД на 1-у добу АА зростала на 28,9 % ($P < 0,05$) а далі на 14-у і 24-у доби експерименту спостерігалось її помітне зниження в крові відповідно на 35,6 % ($p < 0,05$) і 52,9 % ($p < 0,05$) відносно першої групи морських свинок, що вказувало спочатку на компенсаторну реакцію цього ферменту, а згодом на виснаження (табл. 34; див. мал. 4).

Таблиця 34

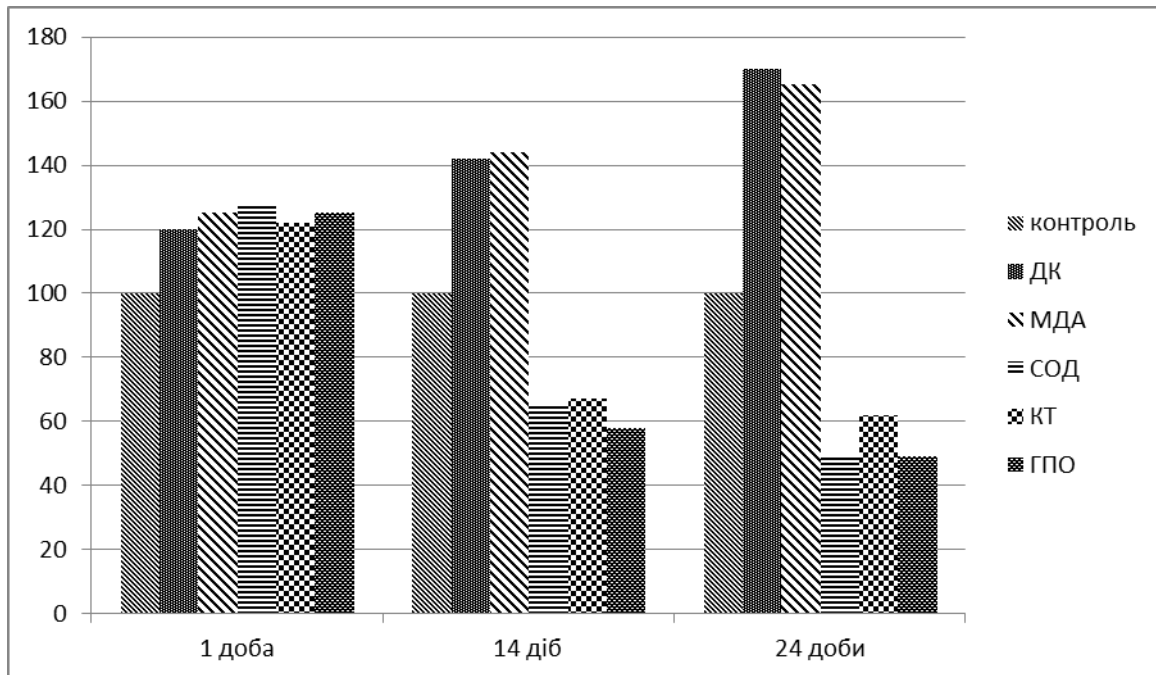
Активність СОД в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о.(мл)
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	64,1 ± 3,2
Морські свинки з АА	1	10	82,6 ± 4,8 $p < 0,05$
Морські свинки з АА	14	10	41,3 ± 2,1 $p < 0,05$
	24	10	30,2 ± 1,8 $p < 0,05$

Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

При визначенні активності іншого важливого ферменту антирадикального захисту – каталази було встановлено, що на 1-у добу АА відбувалося її підвищення на 21,6 % ($p < 0,05$), а згодом спостерігався протилежний напрям зрушень, вона знижувалася на

32,3 % ($p < 0,05$) і 39,5 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем, що свідчило про розвиток депресії антиоксидантної системи у найпізніші терміни нашого експерименту (14-а і 24-а доби) (табл. 35; див. мал. 4).



Малюнок 4 – Вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС в крові в динаміці формування АА (% від контролю)

Таблиця 35

Активність КТ в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	КТ в м.о.(мл)
Інтактні морські свинки	Контроль	25	16,7 ± 1,2
Морські свинки з АА	1	10	20,3 ± 1,3 $p < 0,05$
	14	10	11,3 ± 1,0 $p < 0,05$
	24	10	10,1 ± 1,0 $p < 0,05$

Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Вивчення ГПО в крові дозволило виявити підвищення її активності на 25,0 % на 1-у добу цієї експериментальної моделі хвороби, а на 14-у і 24-у доби АА відбувалося її суттєве зниження відповідно на 42,9 % ($p<0,05$) і 53,6 % ($p<0,05$) проти інтактної групи тварин, що вказувало на виснаження АОС (табл. 36; див. мал. 4).

Таблиця 36

Активність ГПО в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (М ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ГПО в од/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	25	2,8 ± 0,2
Морські свинки з АА	1	10	3,6 ± 0,3 $p<0,05$
	14	10	1,6 ± 0,01 $p<0,01$
	24	10	1,3 ± 0,01 $p<0,05$

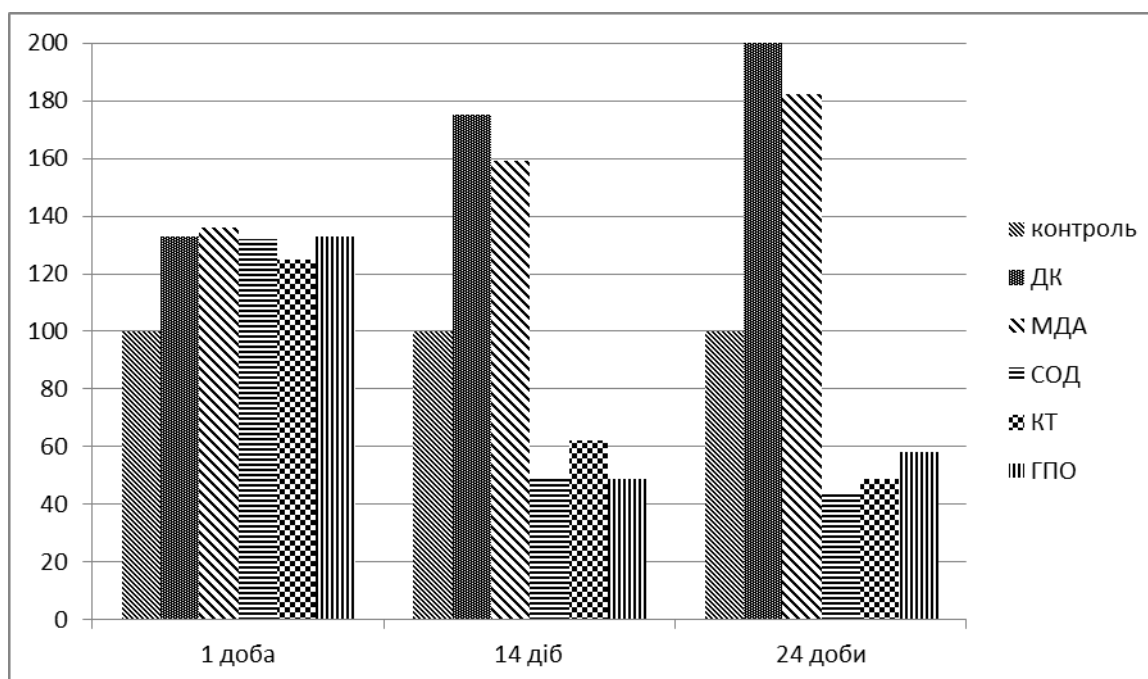
Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Таким чином, визначення рівня ДК, МДА та активності СОД, КТ і ГПО в динаміці розвитку АА дало змогу встановити поступове надмірне нагромадження метаболітів ліпопероксидації та спочатку компенсаторну здатність АОС з наступним виснаженням і неспроможності її повністю утилізувати продукти пероксидного окиснення ліпідів, які мають токсичний вплив на організм.

9.2 Стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в крові та в міокарді при експериментальному алергічному альвеоліті і адреналіновому пошкодженні міокарда

АПМ на 1-у, 14-у і 24-у доби зумовлювало поетапне підвищення рівня ДК в крові відповідно на 16,6 % ($p < 0,05$), 47,2 % ($p < 0,05$) і 77,7 % ($p < 0,05$) відносно першої групи тварин (табл. 37).

Нами встановлено, що на усіх етапах (1-а, 14-а і 24-а доби) формування АА в поєднанні з АПМ спостерігалось поступове підвищення вмісту ДК в крові відповідно на 33,3 % ($p < 0,05$), 66,6 % ($p < 0,05$), 83,3 % ($p < 0,05$) проти контролю, що свідчило про посилення процесів ПОЛ (табл. 37; мал. 5) (Пиндус В.Б., 2013, 2015).



Малюнок 5 – Стан прооксидантної і АОС в крові при АА та АПМ (% від контролю)

Біохімічні дослідження виявили, що вміст МДА в крові зростав на 31,9 % ($p < 0,05$), 46,8 % ($p < 0,05$) і 65,9 % ($p < 0,05$) при АПМ на усіх етапах експерименту відносно інтактної групи тварин (табл. 38).

Таблиця 37

Вміст ДК в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА та АПМ (М ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль(мл)
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	3,6 ± 0,1
Тварини з АПМ	1	8	4,2 ± 0,2 p<0,05
	14	8	5,3 ± 0,3 p<0,05
	24	8	6,4 ± 0,1 p<0,05
Морські свинки з АА	1	10	4,3 ± 0,2 p<0,05
	14	10	5,1 ± 0,3 p<0,05
	24	10	6,1 ± 0,4 p<0,05
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	4,8 ± 0,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Морські свинки з АА і АПМ	14	10	6,0 ± 0,4 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	24	10	6,6 ± 0,4 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p₁ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p₂ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Дослідження МДА показало підвищення його рівня в крові на 36,2 % ($p < 0,05$), 59,6 % ($p < 0,05$) і 82,9 % ($p < 0,05$) і залежало від тривалості дії антигенного чинника при АА в умовах АПМ відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби експерименту відносно першої групи морських свинок (табл. 38; мал. 5).

Таблиця 38

Вміст МДА в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	$4,7 \pm 0,1$
Тварини з АПМ	1	8	$6,2 \pm 0,3$ $p < 0,05$
	14	8	$6,9 \pm 0,2$ $p < 0,05$
	24	8	$7,8 \pm 0,5$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА	1	10	$5,9 \pm 0,2$ $p < 0,05$
	14	10	$6,8 \pm 0,3$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА	24	10	$7,8 \pm 0,5$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	$6,4 \pm 0,3$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	14	10	$7,5 \pm 0,5$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	24	10	$8,6 \pm 0,6$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p_1 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p_2 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Слід підкреслити, що вміст ДК в крові зростав на 11,6 % ($p < 0,05$) і 17,6 % ($p < 0,05$) при АА і АПМ відносно групи тварин з АА відповідно на 1-у і 14-у доби експерименту і не було виявлено відхилення досліджуваного показника на 24-у добу (див. табл. 37). Разом з тим рівень МДА в крові підвищувався на 14-у і 24-у доби формування АА і АПМ проти АА відповідно на 10,2 % ($p < 0,05$) і 10,2 % ($p < 0,05$) і не змінювався на 1-у добу експерименту (див. табл. 38).

За умов поєднаної патології АА і АПМ відносно групи тварин з АПМ відбувалося підвищення вмісту ДК в крові на 14,2 % ($p < 0,05$) і 13,2 % ($p < 0,05$) на 1-у та 14-у доби і не змінювався цей показник на 24-у добу експерименту (табл. 37). Водночас рівень МДА у крові зростав на 14-у і 24-у доби цих експериментальних моделей хвороб відповідно на 8,6 % ($p < 0,05$) і 10,2 % ($p < 0,05$) і був недостовірним на 1-у добу експерименту (див. табл. 38).

Різні терміни дослідження зумовлювали зростання концентрації ДК і МДА в крові і найвищі показники ПОЛ були в найвіддаленіші строки спостереження (14-а і особливо 24-а доби), що вказувало на посилення процесів вільнорадикального окиснення за умов поєднаних цих експериментальних моделей хвороб.

Гіперпродукція метаболітів ПОЛ спричинила зміни ферментативної ланки антирадикального захисту. АПМ на 1-у, 14-у і 24-у доби зумовлювало поступове зниження активності ензимів в крові, зокрема СОД на 18,4 % ($p < 0,05$), 40,5 % ($p < 0,05$) і 65,8 % ($p < 0,05$), КТ відповідно на 26,3 % ($p < 0,05$), 31,1 % ($p < 0,05$), 46,7 % ($p < 0,05$), ГПО на 32,1 % ($p < 0,05$), 39,2 % ($p < 0,05$) і 57,1 % ($p < 0,05$) проти першої групи тварин, що вказувало на суттєве пригнічення механізмів захисту (табл. 39; 40; 41).

**Активність СОД в крові морських свинок в різні періоди
розвитку експериментального АА та АПМ ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	64,1 ± 3,2
Тварини з АПМ	1	8	52,3 ± 2,8 p<0,05
	14	8	38,1 ± 2,1 p<0,05
	24	8	21,9 ± 2,9 p<0,05
Морські свинки з АА	1	10	82,6 ± 4,8 p<0,05
	14	10	41,3 ± 2,1 p<0,05
	24	10	30,2 ± 1,8 p<0,05
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	84,1 ± 4,6 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	14	10	30,2 ± 1,8 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	24	10	22,3 ± 1,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p₁ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p₂ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Спочатку на 1-у добу АА і АПМ відбувалося компенсаторне напруження АОС, зокрема активність СОД, яка підвищувалася у

крові на 31,0 % ($p < 0,05$), а потім на 14-у і 24-у доби експерименту була зниженою відповідно 52,9 % ($p < 0,05$) і 65,2 % ($p < 0,05$) відносно групи інтактних тварин (див. табл. 39; мал. 5).

Таблиця 40

Активність КТ в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	КТ в м.о/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	25	$16,7 \pm 1,2$
Тварини з АПМ	1	8	$12,3 \pm 1,0$ $p < 0,05$
	14	8	$11,5 \pm 1,0$ $p < 0,05$
	24	8	$8,9 \pm 1,3$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА	1	10	$20,3 \pm 1,3$ $p < 0,05$
	14	10	$11,3 \pm 1,0$ $p < 0,05$
	24	10	$10,1 \pm 1,0$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	$21,1 \pm 1,4$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	14	10	$10,2 \pm 1,0$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	24	10	$8,4 \pm 0,9$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p_1 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p_2 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

У відповідь на підвищення вмісту продуктів ПОЛ на початкових етапах розвитку АА і АПМ (1-а доба) спостерігалось компенсаторне зростання активності КТ в крові на 26,3 % ($p < 0,05$), а надалі активність цього ферменту (на 14-у і 24-у доби) була зниженою відповідно на 33,9 % ($p < 0,05$) і 49,7 % ($p < 0,05$) проти контролю (див. табл. 40; мал. 5) (Пиндус В.Б., 2015).

Таким чином надмірне утворення продуктів ліпопероксидації супроводжувалося спочатку зростанням активності ферментів АОС, а далі на пізніх етапах формування АА і АПМ відбувалося помітне їх зниження в крові відносно інтактної групи тварин.

Аналогічні зміни відбувалися з активністю глутатіонпероксидази, яка на 1-у добу АА і АПМ зростала на 32,1 % ($p < 0,05$), а пізніше на 14-у і 24-у доби знижувалася відповідно на 50,0 % ($p < 0,05$) і на 57,1 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 41; мал. 5).

Проводячи порівняння результатів дослідження активності ензимів у крові при АА і АПМ проти групи тварин з АА можна стверджувати, що на 14-у і 24-у доби експерименту відбувалося зниження активності СОД відповідно на 26,8 % ($p < 0,05$) і 26,1 % ($p < 0,05$), КТ на 9,7 % ($p < 0,05$) і 16,8 % ($p < 0,05$), а ГПО на 12,5 % ($p < 0,05$) лише на 14-у добу і не змінювалися на 1-у добу експерименту (див. табл. 39, 40, 41).

Аналізуючи результати дослідження активності ензимів у крові на 1-у добу розвитку поєднаної патології АА і АПМ порівняно з групою тварин з АПМ було встановлено їх зростання, зокрема активність СОД на 60,8 % ($p < 0,05$), КТ на 71,5 % ($p < 0,05$) і ГПО на 94,7 % ($p < 0,05$), а далі на 14-у добу експерименту відбувалося їх суттєве зниження: СОД на 20,7 % ($p < 0,05$), КТ на 11,3 % ($p < 0,05$) і ГПО на 17,6 % ($p < 0,05$) і не змінювалися вони в найпізніший термін

(24-а доба) нашого спостереження (див. табл. 39, 40, 41).

Таблиця 41

Активність ГПО в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	ГПО в од/мл
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	$2,8 \pm 0,2$
Тварини з АПМ	1	8	$1,9 \pm 0,01$ $p < 0,05$
	14	8	$1,7 \pm 0,02$ $p < 0,05$
	24	8	$1,2 \pm 0,02$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА	1	10	$3,6 \pm 0,3$ $p < 0,05$
	14	10	$1,6 \pm 0,01$ $p < 0,01$
	24	10	$1,3 \pm 0,01$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	$3,7 \pm 0,3$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	14	10	$1,4 \pm 0,01$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	24	10	$1,2 \pm 0,01$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p_1 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p_2 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Таким чином, дослідження ДК, МДА та активності СОД, КТ і ГПО в крові показало нагромадження продуктів ПОЛ на усіх етапах формування АА та АПМ та пригнічення активності ферментів АОС особливо на 14-у і 24-у доби, що свідчило про розвиток оксидантного стресу, який проявлявся підвищення прооксидантної на тлі депресії антиоксидантної систем.

Нами встановлено, що при експериментальному АА на усіх етапах його формування (1-а, 14-а і 24-а доби), спостерігалось послідовне зростання вмісту ДК в міокарді відповідно на 36,8 % ($p < 0,05$), 53,9 % ($p < 0,05$) і 61,8 % ($p < 0,05$), а МДА аналогічно на 18,4 % ($p < 0,05$), 31,5 % ($p < 0,05$) і 45,8 % ($p < 0,05$) відносно контролю, що вказує на посилення вільнорадикальних процесів (табл. 42).

Вміст ДК в міокарді на 1-у, 14-у і 24-у доби розвитку АА і АПМ проти групи тварин з АА показав його зростання відповідно на 23,0 % ($p < 0,05$), 23,9 % ($p < 0,05$) і 51,2 % ($p < 0,05$) та МДА відповідно на 10,4 % ($p < 0,05$), 10,9 % ($p < 0,05$) і 15,4 % ($p < 0,05$) (табл. 42).

На 1-у добу АА було виявлено зростання активності СОД в міокарді на 13,6 % ($p < 0,05$), а КТ на 17,7 % ($p < 0,05$) проти першої групи тварин. Пізніше на 14-у добу розвитку АА зазначені вище ферменти не зазнавали достовірних змін, вони знаходилися на рівні групи інтактних тварин. У найбільший термін нашого спостереження при АА (24-а доба) відбувалося зниження активності СОД і КТ в міокарді відповідно на 19,1 % ($p < 0,05$) і 20,5 % ($p < 0,05$) при порівнянні з контролем, що свідчить про пригнічення АОС в міокарді (табл. 42).

За умови поєднаних патологічних процесів (АА і АПМ) спостерігалось на усіх етапах (1-а, 14-а і 24-а доби) їх формування посилення процесів ПОЛ, яке проявлялося зростання рівня ДК в міокарді відповідно на 68,4 % ($p < 0,05$), 90,7 % ($p < 0,05$) і 144,7 % ($p < 0,05$) проти першої групи тварин. Аналогічний напрям було

виявлено із вмістом МДА в міокарді на 1-у, 14-у і 24-у доби АА та АПМ. Цей показник відповідно зростав на 30,8 % ($p < 0,05$), 45,8 % ($p < 0,05$) і 68,4 % ($p < 0,05$) при порівнянні з контролем (див. табл. 42) (Пиндус В.Б., 2013, 2015).

Таблиця 42

Вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС в міокарді в різні періоди розвитку АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ добах	ДК в нмоль/г	МДА в нмоль/г	СОД в у.о. (г)	КТ в м.о. (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	7,6 ± 0,3	14,6 ± 0,9	86,7 ± 3,6	39,5 ± 1,8
Тварини з АПМ	1	11,5 ± 0,4 $p < 0,05$	16,9 ± 1,4 $p < 0,05$	70,3 ± 2,5 $p < 0,05$	30,2 ± 1,1 $p < 0,05$
	14	11,6 ± 0,4 $p < 0,05$	18,8 ± 1,4 $p < 0,05$	71,2 ± 2,5 $p < 0,05$	32,8 ± 1,2 $p < 0,05$
	24	10,1 ± 0,3 $p < 0,05$	21,9 ± 1,4 $p < 0,05$	73,1 ± 2,3 $p < 0,05$	33,1 ± 1,3 $p < 0,05$
Тварини з АА	1	10,4 ± 0,4 $p < 0,05$	17,3 ± 1,0 $p < 0,05$	98,5 ± 4,2 $p < 0,05$	46,5 ± 1,9 $p < 0,05$
	14	11,7 ± 0,5 $p < 0,05$	19,2 ± 1,3 $p < 0,05$	85,0 ± 3,8 $p > 0,05$	40,1 ± 1,8 $p > 0,05$
	24	12,3 ± 0,7 $p < 0,05$	21,3 ± 1,5 $p < 0,05$	70,1 ± 3,0 $p < 0,05$	31,4 ± 1,6 $p < 0,05$
Тварини з АА та АПМ	1	12,8 ± 0,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	19,1 ± 1,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	85,2 ± 3,7 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	38,7 ± 1,8 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	14	14,5 ± 0,8 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	21,3 ± 1,2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	60,2 ± 2,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	30,4 ± 1,9 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	24	18,6 ± 1,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	24,6 ± 1,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	52,8 ± 2,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	25,1 ± 1,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка 1. p - достовірність різниці показників при АА і АПМ порівняно з результатами контролю.

Примітка 2. p_1 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p_2 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Посилення процесів ПОЛ зумовлювало зрушення системи антиоксидантного захисту в міокарді за умов розвитку АА та АПМ. На початкових етапах (1-а доба) формування цих експериментальних моделей хвороб не було виявлено суттєвих змін щодо показників активності СОД і КТ в міокарді. Вони знаходилися на рівні фізіологічних констант. Далі на 14-у і особливо на 24-у доби розвитку АА з АПМ спостерігалось достовірне зниження активності СОД в міокарді відповідно на 30,4 % ($p < 0,05$) і 39,1 % ($p < 0,05$) та КТ на 23,0 % ($p < 0,05$) і 36,4 % ($p < 0,05$) відносно першої групи морських свинок, що вказує на депресію АОС (див. табл. 42).

Визначення показників ПОЛ і АОС в міокарді при АПМ на усіх його етапах (1-а, 14-а і 24-а доби) формування було виявлено зростання вмісту ДК на 51,3 % ($p < 0,05$), 52,6 % ($p < 0,05$) і 32,8 % ($p < 0,05$), рівня МДА на 15,7 % ($p < 0,05$), 28,7 % ($p < 0,05$) і 50,0 % ($p < 0,05$) та зниження активності СОД на 18,9 % ($p < 0,05$), 17,8 % ($p < 0,05$) і 15,6 % ($p < 0,05$) та КТ відповідно на 23,5 % ($p < 0,05$), 16,9 % ($p < 0,05$) і 16,2 % ($p < 0,05$) проти контролю (див. табл. 42).

Активність СОД в міокарді на 1-у, 14-у і 24-у доби формування АА і АПМ відносно тварин з АА була зниженою відповідно на 13,5 % ($p < 0,05$), 29,1 % ($p < 0,05$) і 24,6 % ($p < 0,05$) та КТ на 16,7 % ($p < 0,05$), 24,1 % ($p < 0,05$) і 20,0 % ($p < 0,05$), що свідчило про виснаження АОС.

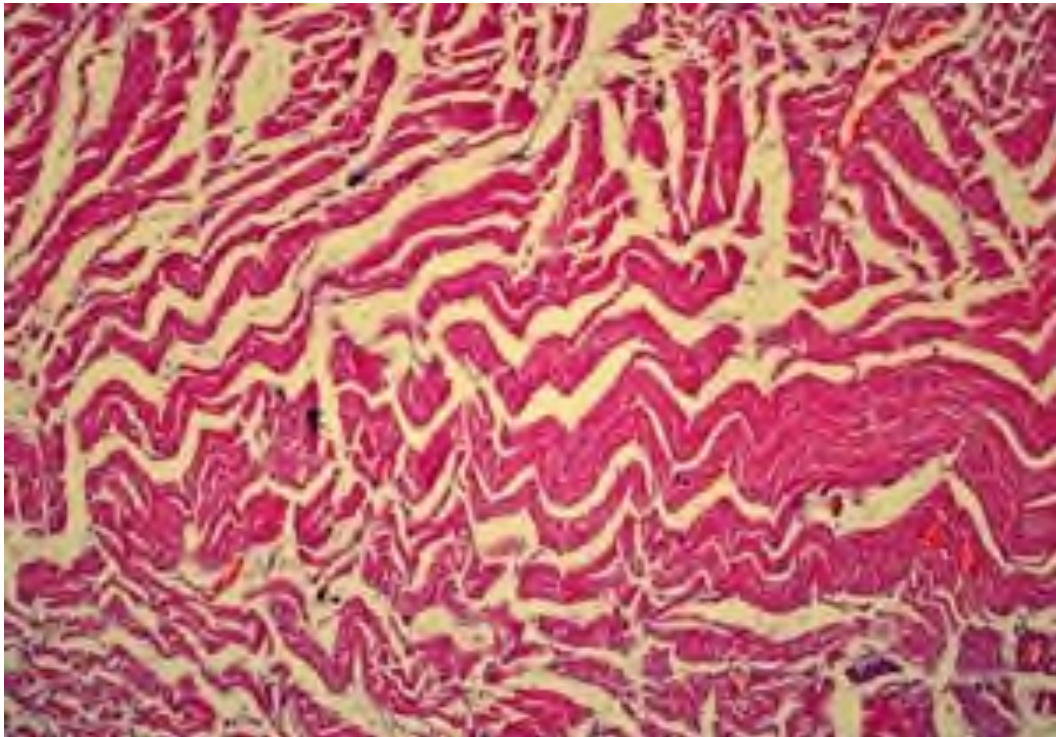
Аналізуючи цифрові дані, отримані нами при поєднаній патології – АА і АПМ в міокарді проти групи тварин з АПМ на 1-у, 14-у і 24-у доби експерименту було виявлено зростання вмісту ДК відповідно на 11,3 % ($p < 0,05$), 25,0 % ($p < 0,05$) і 84,1 % ($p < 0,05$), МДА на 13,0 % ($p < 0,05$), 13,2 % ($p < 0,05$) і 12,3 % ($p < 0,05$) та підвищення активності СОД на 21,1 % ($p < 0,05$) і КТ на 28,1 % ($p < 0,05$) на 1-у добу експерименту, а пізніше на 14-у і 24-у доби цих моделей хвороб спостерігалось їх зниження відповідно СОД на 15,4 % ($p < 0,05$) і 27,7

% ($p < 0,05$) та КТ на 7,3 % ($p < 0,05$) і 24,1 % ($p < 0,05$), що свідчило про порушення рівноваги між прооксидантною і АОС (див. табл. 42).

Отже, визначення вмісту ДК і МДА, активності СОД і КТ в міокарді як окремо при АА так і за умов його поєднання з АПМ показало поступове зростання продуктів ПОЛ на тлі виснаження АОС особливо на 24-у добу їх розвитку, що дозволяє зробити висновок про те, що в організмі тварин виник оксидантний стрес.

З метою підтвердження наявності АПМ у морських свинок проводили морфологічне дослідження міокарда.

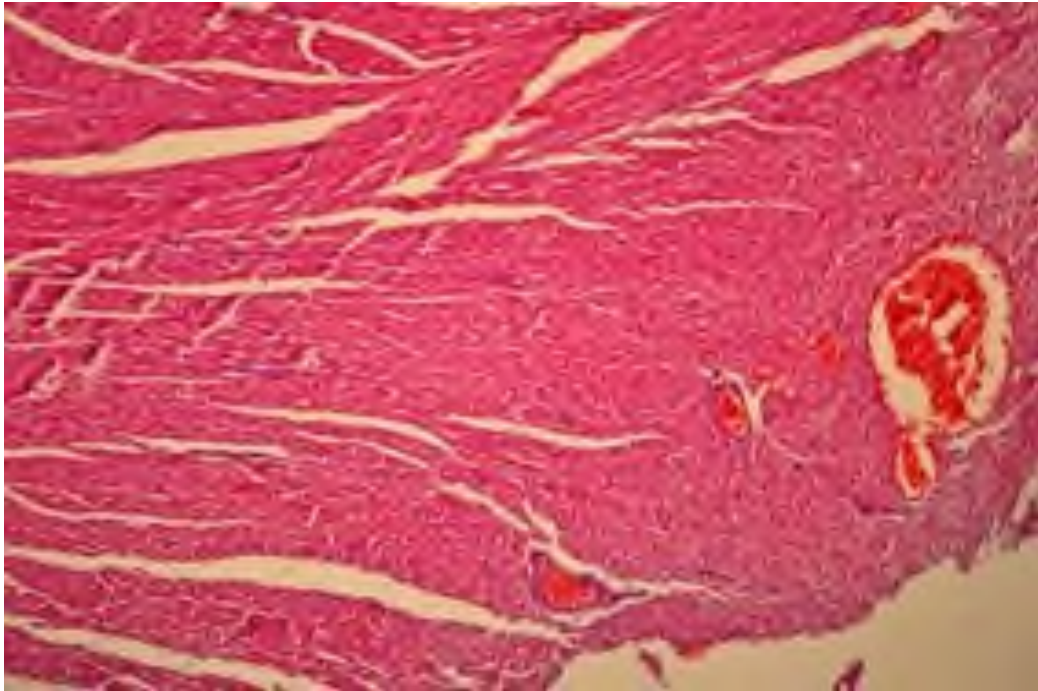
На 1-у добу АПМ встановлено, що гістологічна структура міокарду була збережена.



Малюнок 6 – Міокард морської свинки з АПМ на першу добу експерименту. Кардіоміоцити формують хвилеподібні структури. Збільшення 400. (x400)

Переважає кількість кардіоміоцитів звичайної будови. У невеликій частині кардіоміоцитів цитоплазма клітин незначно більш еозинофільна у порівнянні з кардіоміоцитами звичайної будови. В окремих ділянках міокарду кардіоміоцити розташовані у вигляді

хвилеподібних структур (мал. 6). Місцями у міокарді помірно виражена фрагментація кардіоміоцитів (мал. 7). Виражене повнокрів'я дрібних судин (мал. 7). Таким чином, проведене нами морфологічне дослідження міокарда підтверджує наявність АПМ у морських свинок.



Малюнок 7 – Міокард морської свинки з АПМ на першу добу експерименту. У частини кардіоміоцитів цитоплазма надмірно еозинофільна, виражене повнокрів'я дрібних судин, помірно виражена фрагментація кардіоміоцитів. Забарвлено гематоксилін-еозином. Збільшення 400. (x400).

9.3 Вплив тіотриазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда

З літературних джерел відомо, що тіотриазолін має антиоксидантний, десенсибілізуючий, мембраностабілізуючий імунокригуючий, гепатопротекторний, протизапальний вплив

Застосування тіотриазоліну впродовж 10 днів (з 14-ої по 24-у доби) в/м у дозі 50 мг/кг зумовило зниження рівня ДК і МДА в крові (на 24 добу) відповідно на 31,8 % ($p < 0,05$) і 38,4 % ($p < 0,05$) відносно групи морських свинок з АА в поєднанні з АПМ, яким не вводили цей лікарський засіб, що свідчило про його антиоксидантний вплив (табл. 43; мал. 8).

Таблиця 43

Вплив тіотриазоліну на вміст ДК і МДА у крові морських свинок при АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма дослідження	Тривалість АА і АПМ в добах	ДК в нмоль/мл	МДА в нмоль/мл
Інтактні морські свинки	25	$3,6 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (до лікування)	10	$6,6 \pm 0,4$ $p < 0,05$	$8,6 \pm 0,6$ $p < 0,05$
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (після лікування тіотриазоліном)	12	$4,5 \pm 0,3$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$5,3 \pm 0,2$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Примітка 1. p – достовірність різниці при порівнянні АА та АПМ з результатами у контрольній групі. Примітка 2. p_1 – достовірність різниці при порівнянні АА та АПМ з результатами дослідження до та після лікування тіотриазоліном (на 24-у добу експерименту).			

Отже, препарат тіотриазолін спричиняв позитивну коригувальну дію на показники прооксидантної системи за умов формування алергічного альвеоліту та адреналінового пошкодження міокарда.

Результати дослідження показали, що до лікування при АА в поєднанні з АПМ відбувалося (особливо на 24-у доби) пригнічення активності ферментів антирадикального захисту.

Використання препарату тіотриазоліну призводило (на 24-у добу) до посилення антиоксидантної системи, яка проявлялася зростанням активності СОД, КТ і ГПО в крові відповідно на 134,9 % ($p < 0,05$), 67,9 % ($p < 0,05$) і 83,3 % ($p < 0,05$) проти групи тварин з АА і АПМ, які не піддавалися дії цього середника (Пиндус В.Б., 2013, 2015).

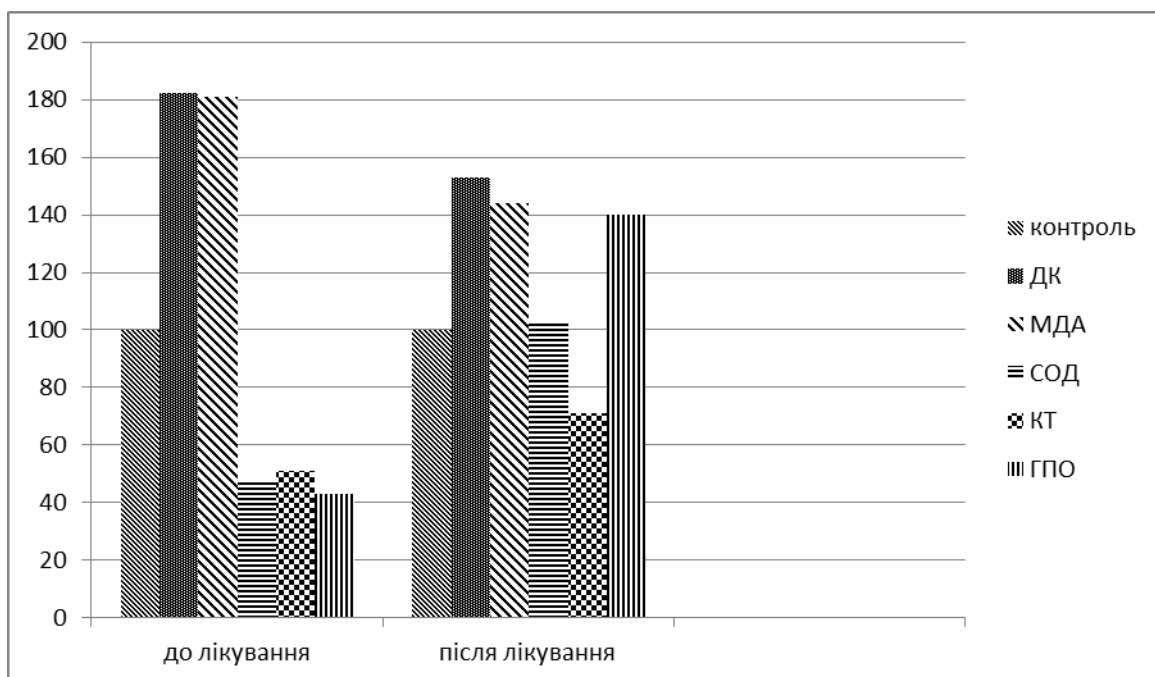
Таблиця 44

Вплив тіотриазоліну на активність ферментів АОС у крові морських свинок при АА в умовах та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	СОД в у.о.(мл)	КТ в м.о./мл	ГПО в од/мл
1	2	3	4	5
Інтактні морські свинки	25	64,1 ± 3,2	16,7 ± 1,2	2,8 ± 0,2
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (до лікування)	10	22,3 ± 1,2 $p < 0,05$	8,4 ± 0,9 $p < 0,05$	1,2 ± 0,01 $p < 0,05$
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (після лікування тіотриазоліном)	12	52,4 ± 2,6 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	14,1 ± 1,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,2 ± 0,01 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Примітка 1. p – достовірність різниці при порівнянні АА та АПМ з результатами у контрольній групі. Примітка 2. p_1 – достовірність різниці при порівнянні АА та АПМ з результатами дослідження до та після лікування тіотриазоліном (на 24-у добу експерименту).				

Отже, тіотриазолін викликав позитивний вплив на активність ферментів антиоксидантної системи при АА та АПМ.

Застосування впродовж 10 днів препарату тіотриазоліну зумовило зниження процесів ліпопероксидації і підсилення антирадикального захисту в крові, що вказувало на позитивну коригуючу дію цього засобу на порушені показники метаболічних процесів при АА в поєднанні з АПМ (табл. 44; мал. 8; див. табл. 43), що може очевидно вказати на його перспективність подальшого як експериментального та клінічного дослідження.



Малюнок 8 – Вплив тіотриазоліну на вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в крові при АА та АПМ (% до та після лікування на 24-добу експерименту)

Резюме до глави 9

1. Експериментальний алергічний альвеоліт та АПМ, як окремо, так і за умов їх поєднання, викликали надмірне утворення продуктів ПОЛ (ДК і МДА), яке поступово зростало в крові та в

міокарді і досягнуло найвищого ступеня вираження на 24-у добу експерименту.

2. АА в умовах розвитку АПМ супроводжувався компенсаторним зростанням активності СОД, КТ і ГПО на 1-у добу з наступною (14-а і 24-а доби) їх депресією як в крові, так і в міокарді.

3. Застосування тіотриазоліну дозволило знизити вміст продуктів ліпопероксидації та підвищити активність ферментів АОС в крові при АА та АПМ, що свідчило про його антиокисдантну дію.

Глава 10

Особливості змін показників імунної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда і корекція їх тіотриазоліном

Стан імунної системи вивчали за вмістом Т і В-лімфоцитів і ЦК в крові за умов розвитку ЕАА і АПМ до та після застосування тіотриазоліну.

10.1 Стан імунної системи у тварин в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Результати досліджень показали, що рівень Т-лімфоцитів знижувався в крові на 16,7 % ($p < 0,05$) починаючи з 1-ї доби АА і продовжувалося його зниження у наступні 14-у і 24-у доби експерименту відповідно на 23,0 % ($p < 0,05$) і 27,4 % ($p < 0,05$) проти контролю, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунітету в усі етапи розвитку цієї експериментальної моделі хвороби і особливо в найпізніший термін нашого спостереження (24-а доба) (табл. 45; мал. 9) (Пиндус В.Б., 2016).

Визначення В-лімфоцитів у крові в динаміці формування АА (1-а, 14-а і 24-а доби) встановило зростання вмісту CD19 в крові відповідно на 20,3 % ($p < 0,05$), 49,0 % ($p < 0,05$) і 61,3 % ($p < 0,05$) відносно першої групи тварин, що вказувало на стимуляцію гуморального імунітету (табл. 46; мал. 9).

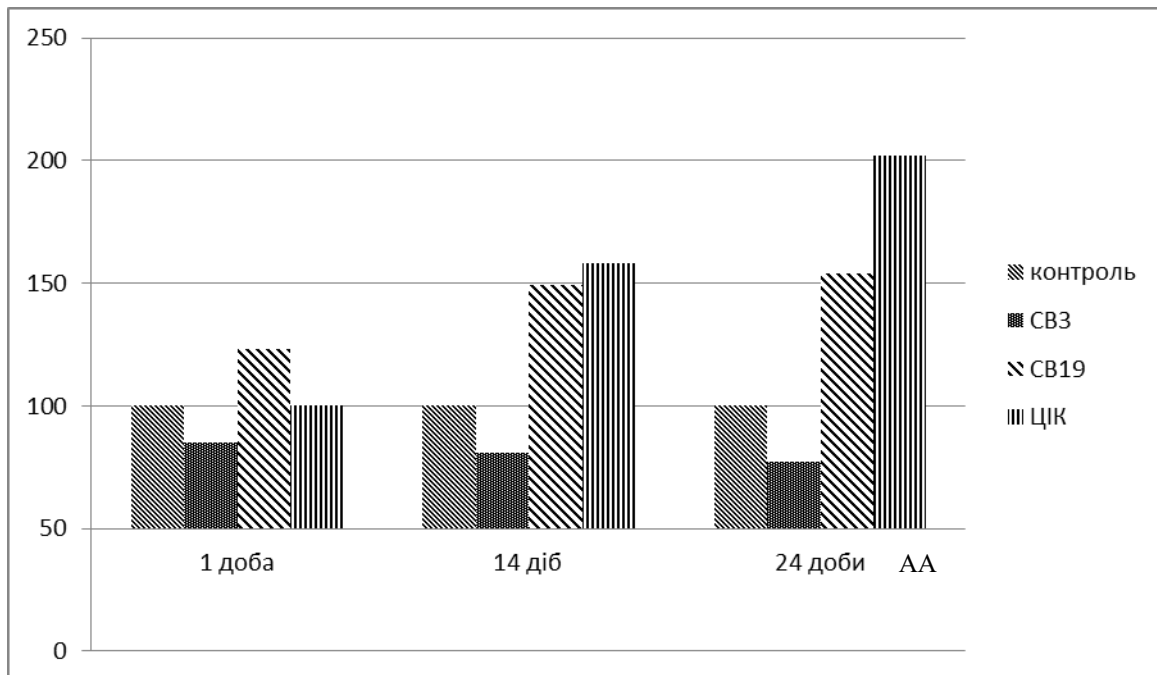
Не менш важливе значення в патогенезі АА відіграють ЦІК оскільки це захворювання може протікати за ІІІ типом алергічних реакцій.

Таблиця 45

Вміст Т-лімфоцитів (CD3) у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (М ± m)

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	CD3+в %
Інтактні морські свинки	Контроль	25	47,3 ± 3,2
Морські свинки з АА	1	10	39,4 ± 1,3 p<0,05
	14	10	36,4 ± 1,1 p<0,05
	24	10	34,4 ± 1,0 p<0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.



Малюнок 9 – Рівень показників імунної системи в крові при експериментальному АА (% від контролю)

Таблиця 46

Вміст В-лімфоцитів (CD19+) у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (M ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	CD19+в %
Інтактні морські свинки	Контроль	25	15,1 ± 1,6
Морські свинки з АА	1	10	18,2 ± 1,8 p<0,05
	14	10	22,5 ± 2,6 p<0,05
	24	10	24,4 ± 2,7 p<0,05
Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 47

Рівень ЦІК у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (M ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ЦІК в од.
Інтактні морські свинки	Контроль	25	39,4 ± 1,8
Морські свинки з АА	1	10	40,4 ± 1,8 p>0,05
	14	10	64,7 ± 3,1 p<0,05
	24	10	80,3 ± 3,9 p<0,05
Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.			

Нами встановлено, що на 1-у добу експериментального АА не позначився на рівні ЦК в крові, вони знаходилися в межах фізіологічної норми. Далі на 14-у і 24-у доби експерименту відбувалося підвищення показників ЦК в крові відповідно на 64,0 % ($p < 0,05$) і 103,9 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою морських свинок, що свідчило про участь в патогенезі АА III типу алергічних реакцій (табл. 47; див. мал. 9).

Таким чином, дослідження CD3, CD19 і ЦК в крові показало порушення функціонального стану імунної системи, яке проявлялося зростанням гуморальної та депресією клітинної ланок імунітету за умов формування експериментального АА.

10.2 Стан імунної системи у тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда

Експериментальний АА в поєднанні з АПМ супроводжувався поступовим зниженням вмісту Т-лімфоцитів в крові на 19,2 % ($p < 0,05$), 25,1 % ($p < 0,05$) і 35,5 % ($p < 0,05$) відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби розвитку цих експериментальних моделей хвороб проти контролю, що свідчило про пригнічення клітинного імунітету (табл. 48; мал. 10) (Пиндус В.Б., 2016).

АПМ на 1-у, 14-у і 24-у доби його розвитку проти першої групи тварин супроводжувалося зниженням вмісту Т-лімфоцитів відповідно на 11,2 % ($p < 0,05$), 21,5 % ($p < 0,05$) і 25,7 % ($p < 0,05$) в крові та зростанням рівня В-лімфоцитів на 21,1 % ($p < 0,05$), 45,0 % ($p < 0,05$) і 57,6 % ($p < 0,05$) та ЦК на 14-у і 24-у доби відповідно на 65,7 % ($p < 0,05$) і 106,8 % ($p < 0,05$), що свідчило на активізацію гуморального на тлі пригнічення клітинного імунітету (табл. 48; 49; 50).

Таблиця 48

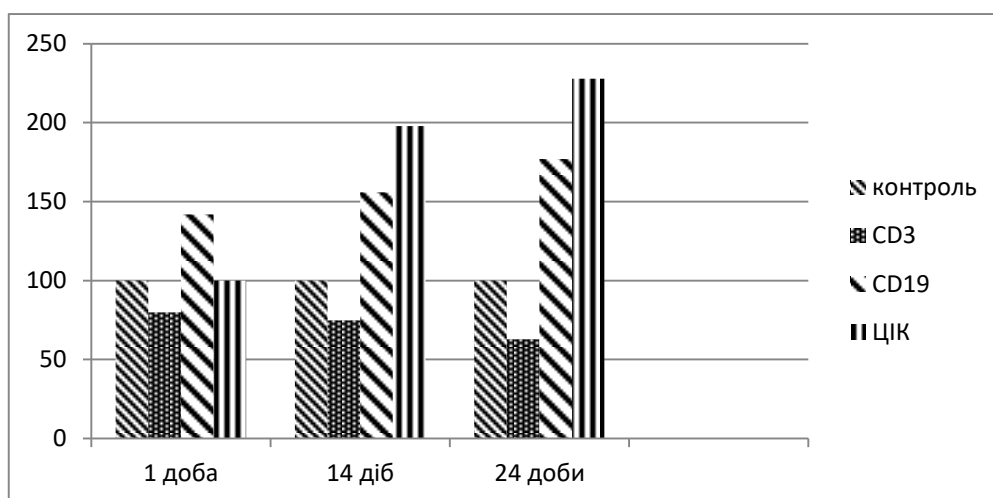
Вміст Т-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди розвитку АА та АПМ (М ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	CD3+в %
Інтактні морські свинки	Контроль	25	47,3 ± 3,2
Тварини з АПМ	1	8	42,0 ± 2,0 p<0,05
	14	8	37,1 ± 1,3 p<0,05
	24	8	35,1 ± 1,3 p<0,05
Морські свинки з АА	1	10	39,4 ± 1,3 p<0,05
	14	10	36,4 ± 1,1 p<0,05
	24	10	34,4 ± 1,0 p<0,05
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	38,3 ± 1,4 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	14	10	35,4 ± 1,1 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
	24	10	30,5 ± 1,0 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p₁ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p₂ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.



Малюнок 10 – Стан імунної системи при експериментальному алергічному альвеоліті та АПМ (% від контролю)

АА і АПМ викликали зміни вмісту CD3+, зокрема зниження їх в крові на 11,3 % ($p < 0,05$) лише на 24-у добу експерименту проти групи тварин з АА, а в інші періоди (1-а і 14-а доби) не зазнавав достовірних змін (табл. 48).

Дослідження В-лімфоцитів у крові при АА та АПМ показало його зростання на 39,8 % ($p < 0,05$), 61,0 % ($p < 0,05$) і 80,8 % ($p < 0,05$) порівняно з першою групою тварин відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби експерименту (табл. 49; мал. 10).

Проводячи порівняння показників CD19+ в крові між АА і АПМ та АА було встановлено їх зростання на 15,9 % ($p < 0,05$), 8,0 % ($p < 0,05$) і 11,8 % ($p < 0,05$) на 1-у, 14-у і 24-у доби експерименту (табл. 49).

Визначення ЦІК в крові дало змогу виявити, що цей показник знаходився на рівні контролю при АА на 1-у добу експерименту (табл. 50).

**Вміст В-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди
розвитку АА та АПМ ($M \pm m$)**

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	CD19+ в %
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	15,1 ± 1,6
Тварини з АПМ	1	8	18,3 ± 2,1 p<0,05
	14	8	21,9 ± 2,1 p<0,05
	24	8	23,8 ± 2,1 p<0,05
Морські свинки з АА	1	10	18,2 ± 1,8 p<0,05
	14	10	22,5 ± 2,6 p<0,05
	24	10	24,4 ± 2,7 p<0,05
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	21,1 ± 2,4 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	14	10	24,3 ± 2,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	24	10	27,3 ± 2,9 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p₁ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p₂ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Пізніше на 14-у і 24-у доби АА спостерігалось помітне їх зростання відповідно на 98,8 % і 129,2 % ($p < 0,05$) відносно інтактної групи морських свинок, що дає підставу стверджувати про участь імунокомплексного механізму пошкодження клітин при алергічному альвеоліті (табл. 50; див. мал. 10).

Таблиця 50

Вміст ЦК у крові морських свинок в різні періоди розвитку АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	ЦК в од.
Інтактні морські свинки	Контроль	25	$39,4 \pm 1,8$
Тварини з АПМ	1	8	$42,0 \pm 2,1$ $p > 0,05$
	14	8	$65,3 \pm 3,0$ $p < 0,05$
	24	8	$81,5 \pm 4,0$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА	1	10	$40,4 \pm 1,8$ $p > 0,05$
	14	10	$64,7 \pm 3,1$ $p < 0,05$
	24	10	$80,3 \pm 3,9$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	$40,3 \pm 1,8$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	14	10	$78,3 \pm 3,4$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	24	10	$90,3 \pm 4,6$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p_1 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p_2 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Аналізуючи отримані результати досліджень ЦІК у крові при АА і АПМ порівняно з групою тварин з АА було виявлено їх зростання на 14-у і 24-у доби відповідно на 21,0 % ($p < 0,05$) і 12,4 % ($p < 0,05$) (табл. 50).

За умов поєднаної патології – АА і АПМ проти групи тварин з АПМ показано незначне зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові на 1-у і 24-у доби відповідно на 8,8 % ($p < 0,05$) і 13,1 % ($p < 0,05$) та підвищення рівня В-лімфоцитів в усі періоди їх формування відповідно на 15,3 % ($p < 0,05$), 10,9 % ($p < 0,05$) і 14,7 % ($p < 0,05$) та ЦІК лише на 14-у і 24-у доби відповідно на 19,9 % ($p < 0,05$) і 10,7 % ($p < 0,05$), що вказувало на порушення показників імунного гомеостазу (табл. 48; 49; 50).

Отже, підсумовуючи вищенаведене, можна зробити висновок про те, що алергічний альвеоліт, який поєднаний з АПМ викликав зрушення імунної системи, що виражалися стимуляцією гуморального на тлі пригнічення клітинного імунітету.

10.3 Вплив тіотриазоліну на порушені показники імунної системи в крові при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда

Нами встановлено, що при АА та АПМ відбувається на 24-у добу активізація гуморального та депресія клітинної ланок імунної системи (табл. 51; мал. 11).

Застосування тіотриазоліну в/м у дозі 50 мг/кг впродовж 10 днів (з 14-ої по 24-у доби) призводило до зниження (на 24-у добу) рівня ЦІК в крові на 41,9 % ($p < 0,05$) і В-лімфоцитів на 28,9 % ($p < 0,05$) та підвищення вмісту Т-лімфоцитів на 35,7 % ($p < 0,05$) проти

групи морських свинок з АА та АПМ, яким не вводили цей лікарський засіб, що свідчило про його імунокоригуючий вплив на порушені показники імунного статусу (табл. 51; мал. 11) (Пиндус В.Б., 2016).

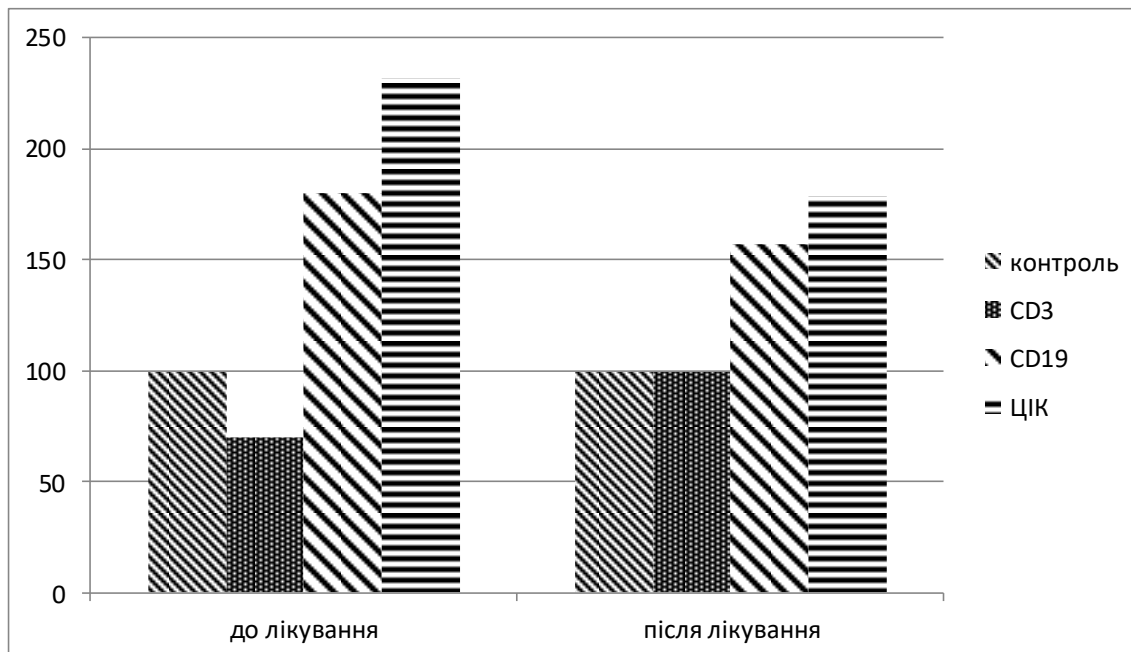
Таблиця 51

Вплив тіотриазоліну на вміст Т і В- лімфоцитів і ЦІК у крові морських свинок при АА в умовах та АПМ (М ± m)

Форма досліджу	Кількість тварин	CD3в %	CD19+ в %	ЦІК в од
Інтактні морські свинки	25	47,3 ± 3,2	15,1 ± 1,6	39,4 ± 1,8
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (до лікування)	10	30,5 ± 1,0 p<0,05	27,3 ± 2,9 p<0,05	90,3 ± 4,6 p<0,05
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (після лікування тіотриазоліном)	12	41,4 ± 2,1 p<0,05 p1<0,05	19,4 ± 1,9 p<0,05 p1<0,05	52,5 ± 2,3 p<0,05 p1<0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці при порівнянні АА і АПМ з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p1 – достовірність різниці при порівнянні АА і АПМ до та після лікування тіотриазоліном (на 24-у добу експерименту).



Малюнок 11 – Вплив тіотриазоліну на порушені показники імунної системи при АА та АПМ (% порівняння з результатами дослідження до та після лікування, на 24-у добу)

Таким чином, одержані нами результати досліджень дозволили виявити імунокоригувальний вплив тіотриазоліну за умов розвитку АА та АПМ.

При визначенні окремих показників імунної системи в динаміці розвитку АА і АПМ було встановлено зростання рівня CD19 і ЦІК та зниження вмісту CD3 в крові, які найбільше виражалися на 14-у і особливо 24-у доби розвитку цих експериментальних моделей хвороб (до лікування). Використання тіотриазоліну зумовлювало імунокоригуючий вплив на показники клітинного та гуморального імунітету за умов поєднаного АА та АПМ.

Резюме до глави 10

1. Експериментальний АА в поєднанні з АПМ на усіх етапах (1-а, 14-а і 24-а доби) свого розвитку супроводжувався зростанням рівня ЦІК, В-лімфоцитів та зниженням вмісту Т-лімфоцитів у крові, крім першої доби експерименту при якому ЦІК знаходився на рівні контрольних величин проти інтактної групи тварин.

2. Алергічний альвеоліт і АПМ проти групи тварин з АА та окремо АПМ характеризується зростанням рівня CD19⁺ і ЦІК та зниженням вмісту CD3⁺ в крові особливо на 14-у і 24-у доби експерименту.

3. Застосування тіотриазоліну призводило до імунокоригуючого впливу на порушений імунний статус (знижувався рівень ЦІК і CD19 та зростав вміст CD3) при АА та АПМ.

Глава 11

Розвиток ендогенної інтоксикації у морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда та корекція її тіотриазоліном

Стан ендогенної інтоксикації вивчали за вмістом МСМ і ЕП в крові при ЕАА і АПМ до та після застосування тіотриазоліну.

11.1 Розвиток ендогенної інтоксикації у тварин при експериментальному алергічному альвеоліті

Нами виявлено, що на усіх етапах формування АА (1-а, 14-а і 24-а доби) відбувалося зростання рівня МСМ відповідно на 44,5 % ($p < 0,05$), 58,6 % ($P < 0,05$) і 70,4 % ($P < 0,05$) проти контролю (табл. 52; мал. 12) (Пиндус В.Б., 2015).

Визначення ЕП в крові показало його зростання на 51,2 % ($p < 0,05$) на 1-у добу АА, а далі на 14-у і 24-у доби експерименту спостерігалось подальше підвищення цього показника відповідно на 78,5 % ($p < 0,05$) і 142,5 % ($p < 0,05$) відносно групи інтактних тварин.

Одержані нами результати дослідження свідчать про розвиток інтоксикації у морських свинок, яка поступово зростала і залежала від тривалості дії антигенного чинника (табл. 53; мал. 12).

Отже, дослідження показників – молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації в крові дозволило виявити ендотоксикоз, який найбільше був вираженим у найпізніші терміни спостереження за умов формування алергічного альвеоліту та

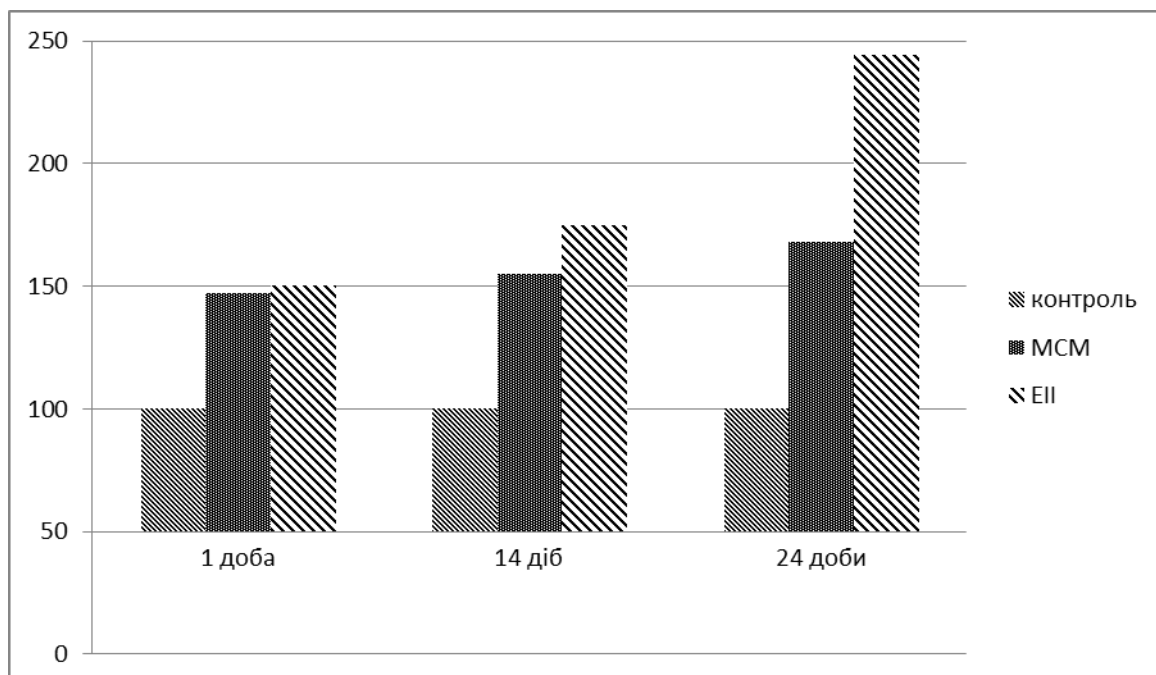
вказувало на правильність вибору зазначених вище маркерів для характеристики інтоксикації, що служать основою для розробки патогенетичної терапії.

Таблиця 52

Вміст МСМ254 в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА (М ± m)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	МСМ254 в ум.од./л
Інтактні морські свинки	Контроль	25	0,341 ± 0,11
Морські свинки з АА	1	10	0,493 ± 0,14 p<0,05
	14	10	0,541 ± 0,15 p<0,05
	24	10	0,581 ± 0,15 p<0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.



Малюнок 12 – Вміст МСМ і ЕІІ в крові в динаміці розвитку АА (% від контролю)

**Вміст ЕП в крові морських свинок в різні періоди розвитку
експериментального АА (М ± m)**

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ЕП в %
Інтактні морські свинки	Контроль	25	32,7 ± 1,7
Морські свинки з АА	1	10	49,7 ± 1,9 p<0,05
	14	10	58,4 ± 2,1 p<0,05
	24	10	79,3 ± 2,7 p<0,05
Примітка. p – достовірність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.			

Отже, дослідження маркерів МСМ і ЕП дозволили охарактеризувати ступінь ендогенної інтоксикації у тварин в динаміці формування експериментального АА, яка була найбільше виражена в найвіддаленіший термін (24-а доби) нашого експерименту до корекції препаратом тіотриазоліном.

11.2 Стан ендогенної інтоксикації у тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда

Нами виявлено, що за умов розвитку АА в поєднанні з АПМ спостерігалось суттєве підвищення рівня МСМ на 65,4 % (p<0,05), 86,5 % (p<0,05) і 108,8 % (p<0,05) відповідно на 1-у, 14-у і 24-у доби цих експериментальних моделей хвороб проти першої групи тварин, що вказувало на наявність ендогенної інтоксикації (табл. 54; мал. 13).

Вміст МСМ254у крові морських свинок в різні періоди розвитку

АА та АПМ (М ± m)

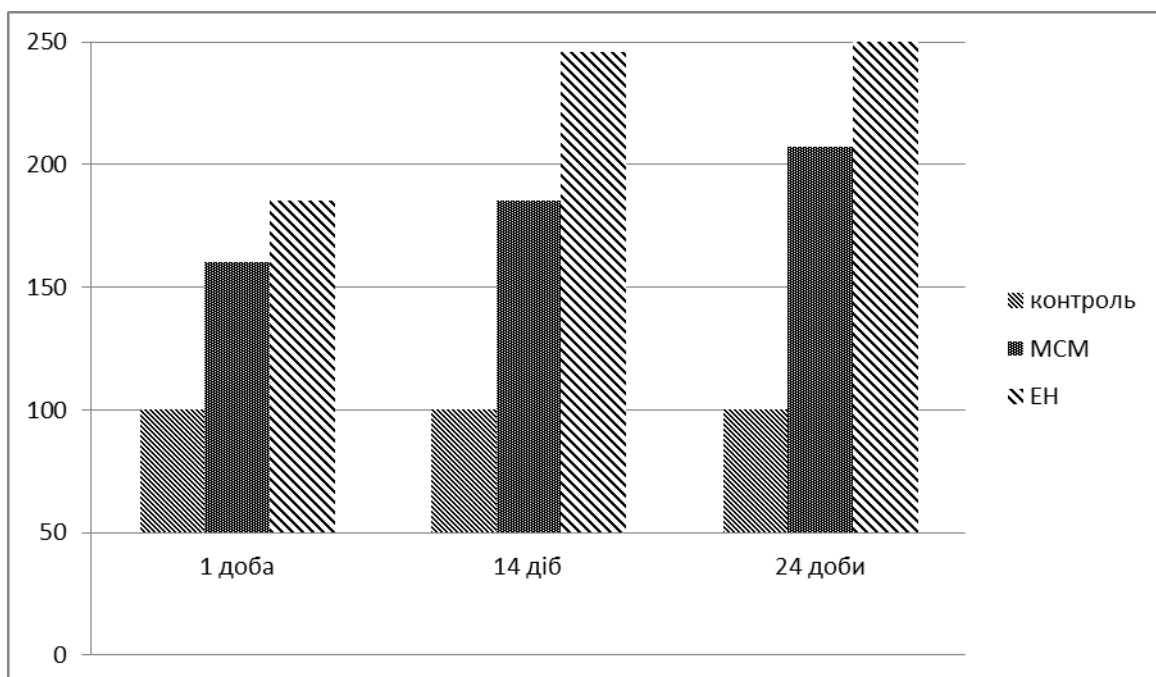
Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	МСМ254 в ум.од/л
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	0,341 ± 0,11
Тварини з АПМ	1	8	0,498 ± 0,13 p<0,05
	14	8	0,503 ± 0,13 p<0,05
	24	8	0,562 ± 0,11 p<0,05
Морські свинки з АА	1	10	0,493 ± 0,14 p<0,05
	14	10	0,541 ± 0,15 p<0,05
	24	10	0,581 ± 0,15 p<0,05
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	0,564 ± 0,15 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Морські свинки з АА і АПМ	14	10	0,635 ± 0,18 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	24	10	0,712 ± 2,6 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p₁ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p₂ – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

АПМ на 1-у, 14-у і 24-у доби його розвитку зумовлювало поступове зростання вмісту МСМ відповідно на 46,0 % ($p < 0,05$), 53,3 % ($p < 0,05$) і 64,8 % ($p < 0,05$) проти контролю (табл. 54). А за умов поєднаної патології АА і АПМ порівняно з групою тварин з АПМ відбувалося також поетапне підвищення цього показника, проте в меншій мірі його вираження, відповідно на 13,2 % ($p < 0,05$), 21,4 % ($p < 0,05$) і 26,6 % ($p < 0,05$), що свідчило про наростання ендогенної інтоксикації (табл. 54) (Пиндус В.Б., 2015).



Малюнок 13 – Зміна показників ендогенної інтоксикації при АА та АПМ (% від контролю)

Проводячи аналіз показника МСМ₂₅₄ у крові було встановлено його поступове зростання на 1-у, 14-у і 24-у доби розвитку АА і АПМ відповідно на 14,4 % ($p < 0,05$), 17,3 % ($p < 0,05$) і 22,5 % ($p < 0,05$) проти групи тварин з АА (див. табл. 54).

Результати досліджень встановили, що на 1-у добу формування АА та АПМ відбувається підвищення рівня ЕП на 87,7 % ($p < 0,05$) при порівнянні з контролем. Згодом, на 14-у і 24-у доби АА та АПМ

спостерігалось подальше зростання рівня ЕП відповідно на 142,8 % ($p < 0,05$) та 152,0 % ($p < 0,05$) відносно інтактної групи морських свинок (табл. 55; див. мал. 13).

Таблиця 55

Вміст ЕПу крові морських свинок в різні періоди розвитку АА та АПМ ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість АА і АПМ в добах	Кількість тварин	ЕП в %
1	2	3	4
Інтактні морські свинки	Контроль	25	$32,7 \pm 1,7$
Тварини з АПМ	1	8	$50,2 \pm 2,1$ $p < 0,05$
	14	8	$58,8 \pm 2,1$ $p < 0,05$
	24	8	$78,1 \pm 2,7$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА	1	10	$49,7 \pm 1,9$ $p < 0,05$
	14	10	$58,4 \pm 2,1$ $p < 0,05$
	24	10	$79,3 \pm 2,7$ $p < 0,05$
Морські свинки з АА і АПМ	1	10	$61,4 \pm 3,1$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Морські свинки з АА і АПМ	14	10	$79,4 \pm 3,7$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	24	10	$82,4 \pm 3,9$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка 1. p – достовірність різниці показників при порівнянні з результатами у контрольній групі.

Примітка 2. p_1 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АА.

Примітка 3. p_2 – достовірність різниці показників при АА і АПМ з результатами у тварин з АПМ.

Під впливом АПМ (на 1-у, 14-у і 24-у доби його розвитку) спостерігалось підвищення рівня ЕП в крові відповідно на 53,5 % ($p < 0,05$), 79,8 % ($p < 0,05$) і 138,8 % ($p < 0,05$) проти першої групи тварин (табл. 55). За умови поєднаної патології АА і АПМ при порівнянні з групою тварин з АПМ було виявлено менші показники ЕП, який все таки зростав на 1-у і 14-у доби експерименту відповідно на 22,3 % ($p < 0,05$) і 35,0 % ($p < 0,05$) і не зазнавав достовірних змін в найвіддаленіший термін нашого (24-а доба) дослідження (див. табл. 55).

Порівнюючи показник ЕП в крові при АА і АПМ та групою тварин з АА було показано його зростання на 1-у і 14-у доби експерименту відповідно на 23,5 % ($p < 0,05$) і 35,9 % ($p < 0,05$) і не зазнавав він змін на 24-у добу (див. табл. 55).

Одержані результати досліджень показали, що ендогенна інтоксикація була виявлена нами на усіх періодах розвитку АА та АПМ з найпомітнішими змінами на 24-у добу експерименту.

Отже, проведені дослідження показників (МСМ і ЕП) встановили їх зростання в крові в динаміці розвитку поєднаної патології – алергічного альвеоліту та адреналінового пошкодження міокарда до корекції тіотриазоліном, що вказують на наростання ендогенної інтоксикації.

У цьому контексті доцільно проводити корекцію ендогенної інтоксикації під час розвитку поєднаної патології - алергічного альвеоліту та адреналіновго пошкодження міокарда за допомогою антиоксиданта та імунокоректора – тіотриазоліну.

11.3 Вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда

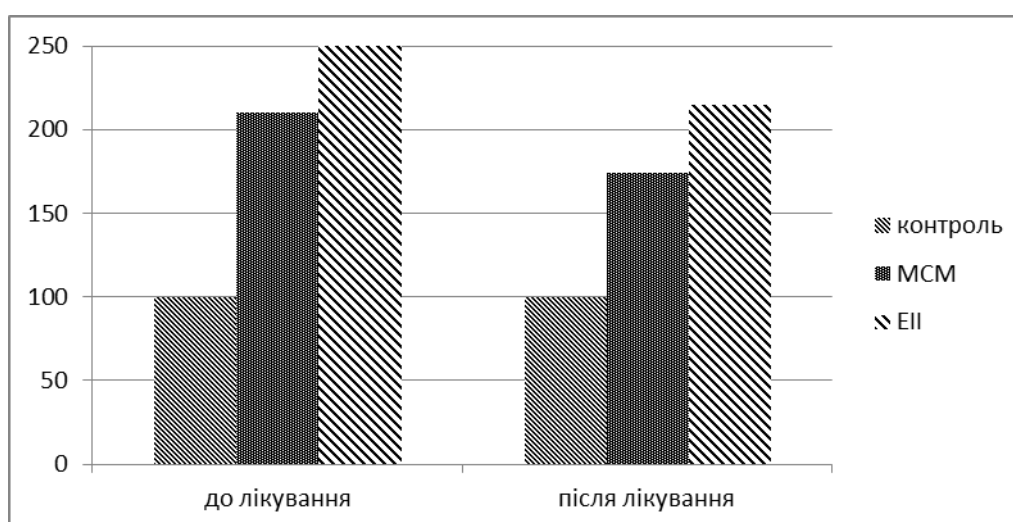
Нами встановлено, що на 24-у добу формування АА та АПМ до лікування, відбувалося поступове наростання процесів ендогенної інтоксикації (табл. 56; мал. 14).

Таблиця 56

Вплив тіотриазоліну на вміст МСМ254 і ЕП у крові морських свинок при АА в умовах та АПМ (М ± m)

Форма досліджу	Кількість тварин	МСМ в ум.од/л	ЕП в %
Інтактні морські свинки	25	0,341 ± 0,11	32,7 ± 1,7
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (до лікування)	10	0,712 ± 2,6 p<0,05	82,4 ± 3,9 p<0,05
АА в умовах АПМ на 24-у добу експерименту (після лікування тіотриазоліном)	12	0,395 ± 0,11 p>0,05 p ₁ <0,05	51,4 ± 2,3 p<0,05 p ₁ <0,05

Примітка 1. p – достовірність різниці при порівнянні АА і АПМ з результатами у контрольній групі.
Примітка 2. p₁ – достовірність різниці при порівнянні АА і АПМ до та після лікування тіотриазоліном на 24-у добу.



Малюнок 14 – Вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації при АА та АПМ (% порівнянні результатів дослідження до та після лікування на 24-у добу)

Таким чином, дослідження МСМ і ЕП в крові до лікування показало поетапне їх підвищення на усіх періодах (1-а, 14-а і 24-а доби) розвитку АА і АПМ окремо і в поєднанні з АПМ до лікування, що свідчило про формування ендогенної інтоксикації. Після застосування тіотриазоліну, який вводили в/м у дозі 50 мг/кг маси, впродовж 10 днів (з 14-ої по 24-у доби) спостерігалось зниження рівня МСМ і ЕП, що вказувало на його позитивну дію на зазначені маркери при АА та АПМ.

Резюме до глави 11

1. Алергічний альвеоліт та АПМ окремо і в поєднанні з АПМ супроводжувався розвитком ендогенної інтоксикації в організмі тварин, яке поступово зростало від 1-ої до 24-ої діб.

2. Використання тіотриазоліну спричинило зниження рівня МСМ та ЕП в крові при АА та АПМ, що вказувало на його дезінтоксикаційну дію.

Глава 12

Функціональні дослідження легенів при ЕАА

У роботах, які присвячені вивченню функціональних змін у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт (Zel J.H., 1881; Bauer P., Windorter A., 1982; Bauer P., Farber D., 1982; Meier – Sydow J., Nerger K., 1983) підкреслюється, що для цього захворювання властиві рестриктивні порушення вентиляції легенів. Перш за все це проявляється зниженням життєвої та загальної ємності легенів. Вони найбільш чітко виступають в період фіброзної трансформації легеневої тканини. У цей період збільшується за числом та величиною дрібновогнищеві тіні, які виявляються рентгенологічним дослідженням і локалізуються в основному у прикореневих ділянках, а також у середніх і верхніх зонах легенів. При екзогенному алергічному альвеоліті спостерігається збільшення залишкового об'єму легенів, зниження дифузної здатності легень та підвищення альвеоло-артеріального градієнту кисню. Збільшення може бути пов'язане із залученням в патологічний процес бронхіол, що має місце уже на ранніх стадіях розвитку екзогенного алергічного альвеоліту.

Найбільш повно вивчені функціональні зсуви у хворих з "легенями фермера", що очевидно пов'язано з широким поширенням цієї різновидності альвеоліту, які спостерігаються (у дощовий сезон року) у 4 і 8 % фермерів США і Англії відповідно (Davies R., 1980), а також у 0,5 – 1 % любителів голубів у ФРГ (Geiser L.S., 1980).

Дослідженнями M.Mauer (1974); S.R.Braun (1979); Tukiainen (1980); N'Diaye (1981) показано, що на всіх стадіях клінічно

вираженого захворювання відмічається порушення функції легень у хворих на "легені фермера".

Починаючи з ранніх стадій розвитку хвороби (при відсутності патологічних змін легеневих об'ємів) у частини хворих виявляється нерівномірність вентиляції легеневих альвеол та порушення ефективності легеневого газообміну. Ці зміни спочатку носять тимчасовий характер, які виникають у період приступу захворювання і зникають при його ліквідації. При переході захворювання у хронічну стадію відмічаються рестриктивні вентиляційні порушення, які проявляються зниженням життєвої ємності та загальної ємності легень. Виникнення та прогресування вентиляційних обмежень часто поєднується з розвитком та обтяженням порушень дифузної здатності легень та артеріальної гіпоксемії (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Твердження Р.Тукіайнен (1980) про те, що для захворювання "легені фермера" характерна відсутність будь-яких ознак обструкції, заперечується дослідженнями М.Мauer, S.Braun, P.Freedman, В.Аult, А.Р.Сovijarvi (1980). Спірографічні ознаки S.Р.Вraun (1980) виявив у 25 % хворих з "легенями фермера". Частота хронічного бронхіту у хворих з "легенями фермера" при тривалості захворювання більше як 10 років за даними Г.Б.Федосеева складає 60-70 %, а емфіземи – 25 % від загального числа обстежених; частота виявлення спірографічних ознак рестрикції і обструкції досягає відповідно 75 і 48 %. При цьому обструктивні зміни часто носять генералізований характер, про що свідчать ознаки порушення прохідності як великих так і дрібних бронхів. Ці порушення виникають на різних стадіях захворювання мають як структурну так і функціональну основу. Розгорнуте дослідження функціонального стану легень має велике значення для диференціювання гострого та хронічного перебігу захворювання,

розпізнання легеневих фіброзів і гранульоматозів, оцінки ефективності лікування і залишкових змін. До особливостей порушень функціонального стану легенів при екзогенному алергічному альвеоліті пташників слід віднести їх виникнення не тільки на початкових етапах розвитку клінічної картини хвороби та в період чіткої вираженості клініки, але і у сенсibiliзованих осіб без клінічних ознак захворювання легенів (Wuthe H., 1983). В останньої групи осіб зміни функції легенів слід розглядати як прояви клінічно прихованого перебігу хвороби з сприятливим клінічним та функціональним кінцем.

Дані W.Petro (1972 р.) про залучення в патологічний процес дихальних шляхів погоджуються із спостереженнями D.H.Allen (1976), який встановив у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт закономірне порушення прохідності дрібних бронхів в активний період хвороби як при наявності, так і при відсутності ураження інтерстиціальної тканини легенів. В окремих групах хворих з плином часу порушення прохідності бронхів зникають, а в інших вони продовжують зберігатися або навіть прогресувати. Позитивній динаміці сприяють молодий вік і усунення подальшого контакту з провокуючими антигенами, які викликають захворювання.

У формуванні обструктивного синдрому значення мають повторні контакти хворих з антигенами в активний період хвороби. Під час ремісії екзогенного алергічного альвеоліту реакція на вдихання алергенів менше виражена. За відсутності клінічних проявів альвеоліту специфічні провокаційні проби, як правило, не викликають змін бронхіальної прохідності.

У багатьох випадках провідну роль для оцінки бронхіальної обструкції у картині функціональних розладів у хворих на ЕАА пташників (які найбільш чітко проявляються під час аналізу

результатів комплексного клініко-фізіологічного обстеження таких хворих) відіграє застосування загальної плетизмографії та реєстрації показників кривої потоків – об'єм форсованого видиху. Це положення характерне для всіх трьох клінічних варіантів перебігу екзогенного алергічного альвеоліту (пташників), які виділив А.Г.Хоменко (1983). Зокрема, ЕАА, який перебігає по типу бронхіту або пневмонічному або алергічному типу. Це підтверджується результатами комплексного функціонального обстеження хворих (пташників) на екзогенний алергічний альвеоліт, які проведені Нефедовим В.Б., (1984; 1986).

Екзогенний алергічний альвеоліт у пташників, який перебігає за типом бронхіту супроводжується обструктивним синдромом, що проявляється порушенням прохідності переважно дрібних бронхів та гіперінфляцією легенів.

При пневмонічному типу перебігу альвеоліту порушення функціонального стану легенів практично повторюють зміни, які спостерігаються при ЕАА, що перебігає по типу бронхіту. Порушення функціонального стану легенів (при перебігу альвеоліту по фіброзуючому типу) має багато загального з функціональними розладами при альвеоліті, який перебігає за типом бронхіту або пневмонії, але разом з тим вони відрізняються від останніх більш генералізованим ураженням бронхів, більшою вираженістю гіперінфляції легенів та порушеннями внутрішньолегового газообміну.

Таким чином, викладений матеріал з функціональних проявів екзогенного алергічного альвеоліту ще раз підтверджує про те, що рестриктивні зміни у легенях, які характерні для ЕАА (зниження дифузної здатності легенів і артеріальна гіпоксемія) спостерігаються не у всіх випадках цього захворювання. В зв'язку з тим вони не

можуть бути віднесені до обов'язкових діагностичних ознак альвеоліту. Більше цього, вказані функціональні зсуви у хворих екзогенним алергічним альвеолітом зустрічаються відносно рідко, головним чином у період, розвитку дифузного прогресуючого фіброзу легенів.

Роль функціонального дослідження легенів в чисто діагностичному плані невелика, але дуже важлива для оцінки функціонального статусу хворих, вирішення питання про важкість захворювання, фази його перебігу, ефективності проведеного лікування та припинення контакту з провокуючими для даного захворювання антигеном. Успішне вирішення перелічених складних завдань вимагає оптимізації методики дослідження. Широко поширена практика оцінки функціонального стану легенів у хворих на ЕАА за результатами визначення спірографічних показників, дифузної здатності легенів та газового складу артеріальної крові не може у повній мірі задовольняти клініцистів і лікарів лабораторій функціональної діагностики, оскільки вона не дозволяє у достатній ступені виявити функціональні зсуви, які характерні для екзогенного алергічного альвеоліту.

Вагомий вклад в оцінку функціонального стану легенів у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт вносять дослідження розтягнення легенів, що дозволяє одержати об'єктивну інформацію про еластичні властивості патологічно зміненої легеневої тканини, яка необхідна для диференціювання фіброзу та гранулематозних змін легенів.

Для виявлення ранніх проявів функціональних розладів та визначення причин зниження дифузної здатності легень і розвитку артеріальної гіпоксемії важливо досліджувати показники механічної

негомогенності легенів, а також мембранний компонент їх дифузної здатності (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Велику увагу при дослідженні хворих на ЕЕА повинно приділяти аналізу даних повторних досліджень, які виконуються у період лікування хворих в умовах стаціонару і під час подальших амбулаторних спостережень. Все сказане вище вказує на необхідність проведення комплексних досліджень функціонального стану легенів, виконання яких можливе виключно у добре обладнаних лабораторіях функціональної діагностики великих фтизіопульмонологічних і пульмонологічних центрів.

Отже, власне, комплексне функціональне дослідження здатне забезпечити необхідний об'єм відомостей про анатомо-фізіологічну характеристику легенів, уточнити клінічний діагноз ЕАА, важкість і фазу захворювання, ефективність проведених лікувальних та профілактичних заходів. Лише таке дослідження є надійною базою для вирішення щоденних питань клінічної практики і подальшого поглиблення знань з функціональних проявів екзогенного алергічного альвеоліту і можливих шляхів усунення функціональних розладів, які виявляються на різних стадіях його розвитку.

Глава 13

Дослідження бронхоальвеолярних змивів у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт

Більшість авторів описують та проводять забір бронхоальвеолярних змивів (БАЗ) під місцевою анестезією за допомогою фібробронхоскопа, який вводиться у сегментарний бронх на максимальну глибину (Хоменко А.Г., 1983; Reynolds Н.У., 1974; Matnis Н., 1982, Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987). Для цього використовують 100-200 мл стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію, підігрітого до температури тіла, який інстилюють невеликими порціями по 20-30 мл через катетер, що введений у робочий канал фібробронхоскопа. Після кожної інстиляції введеної рідини відсмоктують під тиском 50-100 мм рт. ст.

Бронхоальвеолярний лаваж недоцільно проводити у період гострого запалення верхніх дихальних шляхів, оскільки у цей період одержана рідина містить багато поліморфно-ядерних лейкоцитів, що ускладнює постановку точного діагнозу. Абсолютних протипоказів до здійснення бронхоальвеолярного лаважу не існує. Потрібно бути особливо обережним у хворих з важкою артеріальною гіпертонією. Достовірні дані про клітинний склад рідини можна одержати шляхом підрахунку та ідентифікації не менше 400 клітин. Розмежувати малі макрофаги (діаметром 10 мкм) та великі лімфоцити (діаметром 8 мкм) є надзвичайно важко, особливо за відсутності певних навичок. Розподіл клітин за типами та їх підрахунок у рідині бронхоальвеолярного лаважу має велике значення для їх характеристики. Диференціювання різних типів мононуклеарних клітин здійснюється за методом Вюуm (1968).

Підрахунок загальної кількості Т і В-лімфоцитів у матеріалі проводиться методом розеткоутворення відповідно з еритроцитами барана та миші, методом мембранофіксованих імуноглобулінів (Müller S., 1984) або за допомогою ензиммаркірованих моноклональних антитіл (Zeatherman J., Costabel U., 1984; Mornex J., 1984; Keller R., 1984).

Популяції Т і В-лімфоцитів відрізняються значною функціональною гетерогенністю і можуть бути диференційовані за допомогою спеціальних клітинних маркерів. В процесі імунорегуляції беруть участь в основному субпопуляції Т-лімфоцитів. Так, клітини-хелпери активують гуморальні та клітинні реакції імунітету, а клітини-супресори гальмують їх. Активні розеткоутворюючі клітини являють собою Т-лімфоцити з вираженою рецептивною здатністю до еритроцитів барана. Розетки, як правило, виявляють зразу ж після центрифугування.

Рідина, яка одержана під час проведення бронхоальвеолярного лаважу містить багато білків, які відіграють важливу роль у розвитку запальних та імунологічних змін у легенях. Білкові компоненти, які виявляють у БАЗ мають різне походження. Вони можуть бути синтезовані місцево клітинами альвеолярних структур та лімфатичної системи бронхів або проникати у альвеоли шляхом транссудації із сироватки крові. Експерименти на тваринах показали, що альбумін, який синтезується клітинами печінки проникає у просвіт альвеол з сироватки крові та лімфи (Meуег E. C., 1978). Альвеолярні структури добру мають проникливість для низькомолекулярних білків типу альбумінів, зате великі білкові молекули практично не проникливі. Отже, вміст білків у альвеолярній рідині залежить від їх молекулярної маси (Hill Y. O., 1983).

У Б А З виявлено велике число протеїнів, які відрізняються високою функціональною активністю: імуноглобуліни (Ig G, Ig A, Ig M), фрагменти, $\alpha 1$ – антитрипсин, фосфоліпаза А, альбумін, нейтральні та кислі протеази, лізоцим, β – глюкуронідаза, естерази, ангіотензинперетворюючий фермент.

Екзогенні алергічні альвеоліти супроводжуються значними локальними реакціями імунологічного та неімунологічного характеру, що відображається на змінах у Б А З, як гуморальних так і клітинних компонентів.

R. Patterson., J. L. Wang (1979) шляхом радіоімунологічного аналізу знайшли у Б А З, як правило, виявляється підвищення вмісту загального білка, особливо альбуміну і імуноглобулінів, зростання фракції фосфату ділінозитулу.

R.Patterson., J.L.Wang (1979) шляхом радіоімунологічного аналізу у БАЗ IgA і IgG – антитіла до сироватки голуба у 6 голубоводів, які хворіють на екзогенний алергічний альвеоліт. При цьому активність IgA – антитіл у бронхіальних секретах була вищою ніж у сироватці крові.

Значне підвищення рівня Ig G, Ig A у БАЗ спостерігалось у гострій стадії при "легені фермера" (Solal – Celigny P., Laviolette M., 1982).

Високі титри антитіл (переважно Ig A, Ig G) до відповідних антигенів (курей, голубів) були виявлені у бронхоальвеолярних змивах за допомогою імуноферментного методу у 15 хворих на екзогенний алергічний альвеоліт. Значне збільшення Т-лімфоцитів у бронхоальвеолярних змивах виявили у 15 хворих "легені голубоводів" і у 28 хворих "легені фермера" A.Jeanneret., J.Brun (1979).

Дослідженнями С.Voisin (1981); St. Müller (1984); В.Wiesner (1984) показано, що зростання числа лімфоцитів більше виражено у гострій фазі ЕАА в порівнянні з хронічною.

Результати виявлення субпопуляцій у БАЗ у різних клінічних ситуаціях неоднакові та суперечливі. Більшість дослідників вважають, що Т-супресорна активність у певній мірі пов'язана з фазою ремісії захворювання, в цей час як зростання Т-хелперів характерно для загострення процесу (Mornex J.F., Cordier G., 1984).

Дослідження лаважної рідини, у певній мірі дає можливість виявити ознаки, які в комплексі з клінічними та анамнестичними даними дозволяють поставити правильний діагноз даного захворювання. Такими ознаками є: збільшення кількості Т-лімфоцитів та їх активація, підвищення вмісту загального білка і коефіцієнту Ig/альбумін, а також виражена здатність лімфоцитів лаважної рідини до стимуляції специфічними антигенами. Перелічені ознаки виявляються власне у лаважній рідині, а не у периферичній крові. Це вказує на певну автономність імунної системи легенів, а також, очевидно, і на регулюючий вплив локальних механізмів на розвиток запальних реакцій при екзогенному алергічному альвеоліті.

Таким чином, бронхоальвеолярний лаваж являє собою важливий та достовірний діагностичний метод. Він дозволяє визначити ступінь активності процесу у хворих на ЕАА, оцінити ефективність лікування та з'ясувати деякі питання патогенезу цього захворювання.

Глава 14

Значення інгаляційного провокаційного тесту (ІПТ) з антигеном для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту (ЕАА)

Діагностика екзогенного алергічного альвеоліту є складною через те, що це захворювання часто перебігає під маскою бронхіту, бронхіальної астми, пневмонії, саркоїдозу, грипу, крім цього відсутні специфічні рентгенівські та функціональні порушення.

Важливим методом діагностики ЕАА є комп'ютерна томографія органів грудної клітки.

Використання інгаляційного провокаційного тесту з антигеном дозволяє встановити етіологічний фактор, який зумовлює виникнення алергічного процесу в організмі хворого на ЕАА. Цей тест називається ще бронхіальним або провокаційним тестом. Він не є абсолютно безпечним методом дослідження, но тим не менше залишається єдиним специфічним та надійним способом, який підтверджує діагноз екзогенного алергічного альвеоліту. Більшість дослідників вважають, що проводиться інгаляційний тест у тих випадках, при яких інші методи є недостатніми для постановки точного діагнозу (Fink J.N.,1979; Müller S., Bergmann K. Cl, 1984; 1985; Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Під час виконання цього тесту слід дотримуватись чітких регламентованих вимог щодо показання та протипоказання (Müller S., Bergmann K. Cl, 1984).

Це насамперед необхідно використовувати високоякісні та очищені антигени без сторонніх домішок. Показаннями до проведення інгаляційного провокаційного тесту з антигеном є:

1. Серйозні підозріння на захворювання ЕАА (не дивлячись на відсутність у даний час змін легеневої функції і нормальні показники рентгенівського дослідження легенів);
2. Підтвердження або виключення професійного генезу екзогенного алергічного альвеоліту у рамках експертизи;
3. Уточнення характеру антигенного подразника при вирішенні питання зміни професії та умов проживання.

Протипоказаннями до виконання інгаляційного тесту є:

1. Значні порушення функції легенів; ФЖЕЛ менше як 80 % від нормальної величини; 0ФВ_1 менше 50 % ФЖЕЛ; опір дихальних шляхів більше як $0,5 \text{ кПал}^{-1} \text{ с}$; DLCO менше 80 % від норми;
2. Вагітність;
3. Виражені порушення загального стану хворого в зв'язку з супутніми захворюваннями (гіпертонічна хвороба, глаукома);
4. Гострі інфекційні захворювання дихальних шляхів.

Перед проведенням інгаляційного провокаційного тесту у всіх хворих досліджується вихідну функцію зовнішнього дихання. Зокрема, визначають форсовану життєву ємність легенів, об'єм форсованого видиху (в 1 с), опір в дихальних шляхах (за даними осцилометричного вивчення). Крім цього враховуються показники числа лейкоцитів у периферичній крові та температуру тіла.

Антигеном може служити стерильна сироватка крові або екстракт кишківника цього виду птиці з яким пов'язують виникнення захворювання. При цій патології можуть бути і інші антигенні джерела: екстракти пліснявого сіна, термофільні актиноміцети, різні види грибів, сеча лабораторних тварин.

В даний час не існує чітких об'єктивних критеріїв для вибору початкової дози інгалюючого антигену. Вона повинна бути якомога низькою, щоб не викликати у хворого додаткового антигенного навантаження, в цей же час – достатньою для відтворення об'єктивних ознак екзогенного алергічного альвеоліту. Найбільшу антигенну активність має сироватка голубів, меншу – хвилясті папути і зовсім маленьку – сироватка курей. Спочатку застосовують розчин антигену з додаванням ізотонічного розчину хлориду натрію у співвідношенні 1:100. Якщо в анамнезі вказується на гіперчутливість до пташиних антигенів тоді рекомендується здійснювати розведення антигену у співвідношенні 1:1000. Негативні або сумнівні результати служать показанням для проведення повторної проби з більш високою дозою антигену.

За допомогою спеціальних аерозольних апаратів проводиться введення антигенних розчинів, які проникають до термінальних відділів бронхіального дерева. Тест-дозу розчину, подається під тиском 150 кПа, інгаляційним шляхом протягом 3 хвилин при спокійному ритмічному диханні (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Повторні визначення функції легенів (0ФВ₁, ФЖЕЛ, Ros) проводились через 1, 5, 10, 20 і 30 хвилин після провокаційної проби, а згодом щогодинно до 12 г і через 24 г. Температуру слід вимірювати через кожну годину протягом половини доби після провокаційного тесту і після 24 години. Загальну кількість лейкоцитів визначалось через 8 і 24 години. Оцінка результатів інгаляційного провокаційного тесту (ІПТ) проводилась при подвійному визначенні таких параметрів: ФЖЕЛ, 0ФВ₁, температури тіла, числа лейкоцитів, дифузної ємності легенів (таблиця 56).

Оцінюючи результати ППТ слід звертати увагу на виникнення в процесі даного дослідження суб'єктивних порушень (задишки, інтенсивного потовиділення, відчуття стискання у грудній клітці, обмеження об'єму дихання, загального недомагання, слабості, кашлю, болю у кінцівках, нежиті).

Таблиця 56.

**Оцінка і зміни окремих параметрів ППТ
через 4-12 г після інгаляції антигену**

ОФБ або ФЖЕЛ, %		DLCO	С°	Число лейкоци тів	Оцінка	Сим- вол
Знижен ня	Підви- щення	Знижен ня в %	Підви- щення	Підви- щення на 1 мл		
≥ 20	≥ 50	≥ 15	≥ 0,8	≥ 2500	Позитивна	+
≥ 15	≥ 30	≥ 10	≥ 0,5	≥ 1000	Сумнівна	±
< 15	< 30	< 10	< 0,5	< 1000	Негативна	-

Провокаційні бронхіальні тести можуть викликати три типи реакцій, серед яких тільки два характерні для екзогенного алергічного альвеоліту.

1. Однофазова сповільнена реакція. Цей тип реакції часто спостерігається при екзогенному алергічному альвеоліті, який проявляється зростанням рестриктивних порушень вентиляції, підвищенням температури тіла, числа лейкоцитів і виникає через 4-12 годин після проведення інгаляційного тесту.
2. Двофазова реакція. Ці реакції часто виникають у хворих з неспецифічною бронхіальною гіперреактивністю. У типових випадках через 10-30 хвилин після інгаляції антигену виникають виражені обструктивні порушення вентиляції з підвищенням ФЖЕЛ та зниженням ROS. Ці порушення порівняно швидко зникають і через 4-12 годин після інгаляційної проби виникає

друга фаза, яка характеризується рестриктивними порушеннями вентиляції. Друга фаза є відображенням загальної реакції в ділянці альвеол та дистальних відділів дихальних шляхів, і як правило, супроводжується підвищенням температури та числа лейкоцитів (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987). Під час проведення інгаляційного тесту суб'єктивні порушення частіше відсутні. Всупереч цьому у деяких хворих, які надзвичайно чутливі до певного антигену можуть спостерігатись і респіраторні ознаки, що виникають через 4-12 годин після інгаляції і проходять самостійно без застосування лікарських препаратів. Призначення кортикостероїдів (100 мг преднізолону в/в) показано тільки при важких реакціях, які супроводжуються значними зниженнями вентиляції. Застосування амінофіліну, симпатоміметиків в аерозолях або антигістамінних засобів не викликає позитивного ефекту.

3. Пізні астматичні реакції. В деяких хворих через 4-12 годин після інгаляції антигену виникають чіткі обструктивні порушення вентиляції, проте у них не виражені ознаки запалення. Цей тип реакцій не є характерний для ЕАА.

При одержанні сумнівних результатів ПІТ проводиться додаткове інгаляційне введення антигену через 24-48 годин з обов'язковим дослідженням рідини бронхоальвеолярного лаважу (Müller St., 1984, 1985).

Про наявність ЕАА свідчить збільшення числа лімфоцитів (особливо Т-лімфоцитів) та рівня білка у змивах.

У дослідному Інституті легеневих захворювань та туберкульозу МОЗ колишньої НДР інгаляційний провокаційний тест був проведений 43 хворим з підозрінням на екзогенний алергічний альвеоліт у пташників. Всі обстежені особи мали типові

анамнестичні дані та скарги на порушення респіраторного або загального характеру, що пов'язані з антигенною експозицією. У всіх хворих у сироватці крові виявлені антитіла до антигенів відповідних птахів. Однак характерних для екзогенного алергічного альвеоліту у період обстеження не спостерігалось рентгенівських змін та обмежень легеневої функції.

Як тест-антигени використовувались стерильні сироватки (розведення 1:100) відповідних видів птахів (голубів, хвилястих папуг). На основі позитивних результатів ППТ було підтверджено у 21 із 43 випадків ЕАА. У 12(із 21) хворих екзогенним алергічним альвеолітом спостерігались респіраторні та загальні ознаки через 4-12 годин після інгаляції антигену. У більшості хворих з позитивними результатами ППТ відмічалось зростання числа лейкоцитів (у 17 хворих) і підвищення температури тіла (у 18). Зміни вентиляційних параметрів були різними. У 14 хворих спостерігалась однофазова сповільнена реакція. У 6 хворих була дворазова реакція. Як видно із викладеного матеріалу, що інгаляційний провокаційний тест з антигеном являє собою важливий та достовірний метод діагностики екзогенного алергічного альвеоліту. Його проведення повинно бути зосереджено виключно у спеціалізованих центрах, які мають всі діагностичні можливості.

Глава 15

Діагностика екзогенного алергічного альвеоліту за реакціями нейтрофілів крові та шкірними алергічними пробами

Минуло сторіччя з цього моменту, коли І.І. Мечников сформулював тезис про те, що багатоядерні лейкоцити відносяться до високодіяльних клітин організму. Сьогодні вчення про нейтрофіли є проблемою актуальною, яка інтенсивно розвивається. За останнє десятиріччя роль гранулоцитів продовжує вивчатись та дискутуватись. У шістдесяті роки фагоцитарну активність нейтрофілів розглядали лише з позицій природнього імунітету (Boyd W., 1966). Пізніше через 10 років Р.В. Петров (1976) показав, що особливість гранулоцитів у системі імунітету полягає в тому, що вони приймають участь як у переробці антигену і переводі його в імуногенну форму, так і в кооперації з Т і В-лімфоцитами. В даний час не викликає будь-якого сумніву і тісний зв'язок між функцією поліморфно-ядерних лейкоцитів і рівнем пошкодження тканин і органів комплексами антиген-антитіло (С.Сochrane, 1979).

Враховуючи спробу охарактеризувати механізм тесту ППН, ми хочемо звернути увагу читача до деяких загальних питань, які пов'язані із закономірностями гемопоезу, структурою та функцією нейтрофілів так як з цієї тематики за останній час спостерігається прогресивне зростання нової інформації, яка є важлива для обговорення феномену амебоїдної активності нейтрофілів, які використовуються як маркер для діагностики проявлень гіперчутливості. В області кінетики гранулопоезу були сформульовані додаткові позиції в результаті застосування

радіоактивних ізотопів. Показано (Robinson W., Mangalik, 1975), що в кістковому мозку реєструються не менше чотирьох депо, які мають пряме відношення до дозрівання полінуклеарів: депо неідентифікованих ствольних клітин, депо мітозу, в якому відбувається поділ та дозрівання клітин, безмітозне депо (де проходить дозрівання гранулоцитів), депо нагромадження зрілих гранулоцитів і на кінець резерв гранулоцитів кісткового мозку. Час, який необхідний для проходження від стадії міелоциту або мієлобласту до зрілого гранулоциту (в умовах використання міченого трітійм тімідину), за даними різних авторів, коливається від 4 до 14 днів. При цьому число мітозів може складати 3-7. Швидкість утворення гранулоцитів досягає $1,6 \cdot 10^9$ клітин в день на 1 кг ваги тіла. Вона значно зростає в присутності медіаторів запалення. В нормі в кров поступають лише зрілі елементи (Фрадкін В.А., 1985).

За даними літератури, в кров'яному руслі реєструють два приблизно рівних пула нейтрофілів: пул циркулюючих елементів і пул нейтрофілів, які розміщуються в пристінковій частині васкулярного простору (вздовж ендотелію поверхневих венул). Між ними відбувається вільний обмін. Цей цикл не перевищує 6-7 годин. Після цього клітини проходять судинну стінку і поступають у тканини, де через декілька днів руйнуються (за різними авторами цей період триває від 1 до 5 днів).

Стимуляція гранулоцитопоезу пов'язана очевидно з декількома причинами. Виявлено, що таку властивість має перфузат печінки і селезінки, а також моноцити і макрофаги, які виділені з легенів. За останні роки з сироватки крові та сечі вдалося виділити особливий фактор, який стимулює утворення колоній. Він був охарактеризований як глікопротеїн з молекулярною масою близько 45000 дальтон (Robinson W., Mangalik A., 1975). Поліморфно-ядерні

лейкоцити виконують різні функції. З цього приводу є дуже багато інформації, присвячені монографії В.Е. Пигаревського (1978), А.Н. і Д.Н. Маянського (1983).

З метою розшифровки амебоїдної активності нейтрофілів S.Boyden (1962) використовував мікропоровий фільтр для кількісної оцінки рухомості лейкоцитів.

Обговорюючи хемотаксис нейтрофілів, слід мати на увазі швидкість руху клітин крові, яка коливається у здорових осіб від 18 до 43 мм/хв. Під впливом медіаторів запалення ця швидкість стає ще вищою. А.И. Струков (1980) узагальнив літературні дані з цього питання, вказав, що хемотаксичні фактори можуть генерувати як прямим шляхом (з бактерій, вірусів), так і непрямим – з комплементарної, згортаючої та фібринолітичної систем. За даними L.Altman (1978), нейтрофільний хемотаксичний фактор продукують як В так і Т-лімфоцити. Він впливає на фагоцитоз, окислення глюкози та електрофоретичну рухомість поліморфно-ядерних лейкоцитів. Хемотаксична активність нейтрофілів залежить і від макрофагів.

В період фагоцитозу поліморфно-ядерні лейкоцити виділяють в значній кількості простагландини. В умовах інкубації з імунними комплексами нейтрофіли продукують особливий низькомолекулярний медіатор, який забезпечує високий хемотаксичний ефект по відношенні до еозинофілів. Число високоактивних медіаторів, які виділяють нейтрофіли, по мірі вивчення цих лейкоцитів продовжує зростати. На це вказує G.Cammussi (1981), який виявив фактор, що активує тромбоцити в результаті агрегації нейтрофілів під впливом нейтрофільних катіонних білків, імунних комплексів, а також фагоцитозу опсонізованих дріжджів. Існують дані про наявність

нейтрофільного лейкотрієну, який викликає хемотаксис еозинофілів. У середині 70-х років було виявлено, що нейтрофільним лейкоцитам притаманний феномен розеткоутворення. В останні роки інтенсивно вивчається кілерна функція нейтрофілів людини по відношенні до пухлинних клітин. Одержана інформація про роль гранулоцитів при пошкодженні тканин в результаті анафілактичної реакції, яка зумовлена взаємодією антигену і імуноглобуліну Е.

Таким чином, сукупність представлених матеріалів вказує на активну участь поліморфно-ядерних лейкоцитів у формуванні імунологічної реактивності організму. Механізм відповідної реакції нейтрофілів на фіксацію комплексу антиген-антитіло відрізняється своєю складністю. Експериментальними дослідженнями М.Н. Китаєва, И.Б. Засухина (1971) доказано, що на рівень пошкодження нейтрофілів істотно впливає система комплементу. В умовах повної інактивації комплементу нейтрофіли крові сенсibiliзованих хворих не реагували на алерген, а при його внесенні у безкомплемтарну сироватку реакція відновлювалась. Тест ППН використовується більш як 20 років у клінічній практиці для діагностики різних алергічних захворювань. В.А.Фрадкин (1985) приводить дані про те, що реакція пошкодження нейтрофілів може включатися як у III (імунокомплексний) так і IV (клітинно-опосередкований) імунологічні механізми.

Тест ППН широко використовується у клінічній практиці лікаря, особливо для діагностики різних алергічних захворювань, сенсibiliзації до умовно-патогенних бактерій, до медичних біологічних препаратів, до алергенів неінфекційного ряду, до хімічних та промислових алергенів, проявлень аутоалергії, до медикаментів (Фрадкин В.А., 1985).

Діагностику екзогенного алергічного альвеоліту за допомогою реакцій нейтрофілів крові не здійснювали.

Все вищенаведене диктує необхідність подальших досліджень тесту ППН у хворих на ЕАА.

Нами вперше на клітинному рівні інтеграції організму вивчали специфічні показники пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів (ставилась реакція у присутності алергену пір'я) у 18 хворих з гострою формою екзогенного алергічного альвеоліту, а також у групи пташників з факторами ризику (в яку входили хворі на бронхіти, бронхіальну астму, пневмонії ,грип) – 21 чоловік та групу робітників птахофабрики (20 чоловік) з преморбідним станом (Регеда М.С., 1994, 1996).

Таблиця 57.

Специфічний показник пошкодження нейтрофілів у хворих при ЕАА (M ±m)

Форма спостереження	Кількість обстежених	ППН, в %	P
Контроль (здорові особи)	10	0,05±0,0007	
Пташники, які контактують з алергенами; з преморбідним станом	20	0,06±0,0007	P>0,05 P ₁ >0,05
Пташники з факторами ризику	21	0,07±0,0007	P>0,05 P ₁ >0,05
Хворі на ЕАА, гостра форма	18	0,12±0,002	P<0,05 P ₁ <0,05

P – достовірність різниці при порівнянні з контролем.

P₁– достовірність різниці при порівнянні різних форм спостереження.

В роботі (таблиця 57) показано, що специфічні показники пошкодження нейтрофілів зростали на 140 % у хворих на гостру форму ЕАА в порівнянні з контролем. Водночас даний тест не змінювався у групи пташників з факторами ризику та у робітників птахофабрики, які контактують з алергенами і у пташників з преморбідним станом.

Таблиця 58.

Специфічний показник пошкодження лімфоцитів у хворих на ЕАА ($M \pm m$)

Форма спостереження	Кількість обстежених	ППН, в %	P
Контроль (здорові особи)	10	0,03±0,0007	
Пташники, які контактують з алергенами; з преморбідним станом	20	0,03±0,0007	P>0,05 P ₁ >0,05
Пташники з факторами ризику	21	0,04±0,007	P>0,05 P ₁ >0,05
Хворі на ЕАА, гостра форма	18	0,06±0,0004	P<0,05 P ₁ <0,05

P—достовірність різниці при порівнянні з контролем;

P₁— достовірність різниці при порівнянні різних форм спостереження.

Дослідження показника пошкодження лімфоцитів у хворих на ЕАА (таблиця 58) показало підвищення його на 100 % в порівнянні з контрольною групою. З приводу одержаних результатів можна висловити припущення про те, що при алергічних реакціях негайного типу – підвищуються показники пошкодження нейтрофілів, а при алергічних реакціях сповільненого типу зростають показники

пошкодження лімфоцитів. Очевидно, що реакція пошкодження нейтрофілів може включатись як у I (реагіновий) так і у III (імунокомплексний), а реакція пошкодження лімфоцитів може включатись у IV (клітинно-опосередкований) імунологічні механізми.

Нами ставились скарифікаційні і внутрішкірні проби з алергеном пір'я 18 пташникам – хворим на гостру форму ЕАА. Реакцію читали через 10-20 хвилин з часу здійснення скарифікаційних проб і вважали негативною (-), коли розміри місцевої реакції не відрізнялися від контролю (3 пташників); сумнівною (+-) – гіперемія без міхура у місці скарифікації (не спостерігалась); позитивною (++) – міхур діаметром 2-4 мм, помітний без натягування шкіри, який оточений гіперемією (у 15 хворих на гостру форму ЕАА (Регеда М.С., 1994, 1996). Результати проведення внутрішкірних проб з алергеном пір'я (реакцію читали через 4 години) показали, що у 16 хворих на ЕАА були слабопозитивні (міхур діаметром 4-6 мм, який оточений гіперемією), у 2 хворих – сумнівні (міхур розсмоктується повільніше ніж у контролі). Ці дані свідчать про наявність специфічної сенсibiliзації організму хворого до алергену пір'я, про наявність I і III типів алергічних реакцій і служать одними з основних критеріїв ЕАА.

Розглядаючи в сукупності дані, які одержані нами в результаті застосування тестів ППН і ППЛ у хворих при ЕАА та враховуючи позитивні результати алергічних проб, прийшли до заключення, що реакція нейтрофілів та лімфоцитів використовується для вирішення декількох завдань. За допомогою цих реакцій вивчались зсуви специфічної реактивності організму, механізми алергічної альтерації нейтрофілів і лімфоцитів, діагностику ЕАА, I і III типи алергічних реакцій. Простота, доступність у проведенні, висока чутливість та

відтворення одержаних результатів дозволяє рекомендувати тести ППН і ППЛ для діагностики ЕАА, як один з об'єктивних методів дослідження механізмів пошкодження.

Вивчаючи специфічну альтерацію нейтрофілів при ЕАА, ми вважаємо, що реакція лейкоцитів виникла не в результаті токсичності речовин, що містяться у професійних алергенах, а внаслідок складного імунохімічного процесу (Регада М.С., 1996, 1997,2000).

Глава 16

Рентгенологічний метод діагностики екзогенних алергічних альвеолітів

Рентгенологічний метод діагностики екзогенних алергічних альвеолітів займає провідне місце серед інших методів (Дмитриєва Л.И., Киреева Т.А., 1984; Дмитриєва Л.И., Дженжера Е.Н., 1986; Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987). При цьому необхідно дотримуватись такого правила: мінімальний комплекс використаних рентгенологічних методик повинен дати максимум інформації у кожному конкретному випадку. Власне дослідження повинно бути цілеспрямованим. Використання комп'ютерної томографії для діагностики ЕАА дозволяє встановити наявність інтерстиціальних і паренхіматозних дифузних змін, які як правило не виявляються на звичайних рентгенограмах. Крім цього комп'ютерна томографія дає можливість виявити зміни у ділянці верхівок легень та середостіння, уточнити локалізацію та відношення збільшених медіастинальних і прикореневих лімфатичних вузлів до прилеглих анатомічних утворень. Комп'ютерна томографія здебільшого не може бути інформативним самостійним діагностичним методом, її слід поєднувати з класичним рентгенологічним дослідженням. Л.И.Дмитриєва, Е.Н. Дженжера (1986) згрупували рентгенологічні ознаки за ступенем прогресування:

- 1) тяжисті тіні міжлобулярних ущільнень;
- 2) збільшення сітчатих змін;
- 3) зниження структур в прикореневих зонах;
- 4) стрічковидні перибронхіально-периваскулярні ущільнення;
- 5) підплевральні ущільнення;

- 6) наявність дрібновогнищевої дисемінації;
- 7) високе стояння купола діафрагми;
- 8) фіброзна трансформація судинного малюнка;
- 9) вогнищеве здуття, невеликі ділянки ущільнення легеневої тканини.

Е.Т. Нарке (1968) на прикладі "легені фермера" виділив стадії захворювання і в залежності від цього згрупував рентгенологічні ознаки ЕАА стадії:

A_1 – мінімальні зміни, які можуть бути інтерпретовані як варіант нормального легеневого малюнка;

A_2 – дрібні міліарні точкові ущільнення переважно у середньонижніх відділах легенів, дифузне зниження прозорості ("матове скло");

A_3 – великі вогнищеві тіні, які можуть зливатися у середньонижніх відділах судинної тіні втрачають чіткість контурів, лінії Керлі А і В;

В – рентгенологічні зміни відповідають стадії A_2 і A_3 , які зберігаються більше 1 року;

C_1 – зміни дифузного характеру у вигляді сітчастої деформації легеневого малюнка, тонкі тяжисті тіні, вогнища зливаються і їх величина є різною;

C_2 – грубі тяжисті ущільнення, які радіально виходять від кореня легенів;

C_3 – грубі тяжисті зміни поєднуються з кістозними, деформація і зморщування, особливо у верхніх відділах і верхівок нижніх часток легенів, ділянки зморщеної легеневої тканини, легеневе серце.

Л.И. Дмитриева, Т.А. Киреева (1984); Л.И. Дмитриева, Е.Н. Дженжера (1986) згрупували зміни у рентгенологічні симптомокомплекси в залежності від рівня і характеру переважно структурних порушень при ЕАА, їх розповсюдженістю та динаміки:

- 1) емфізематозно-склеротичний;

- 2) паренхіматозно-інтерстиціальний;
- 3) гранулематозний.

Емфізематозно – склеротичний рентгеносимптомокомплекс

Особливості морфологічних змін та тканинних реакцій у хворих на ЕАА свідчать про ураження не тільки легеневої паренхіми, але і термінальних бронхіол, порушується їх функція (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Для емфізематозно-склеротичного варіанту ЕАА характерним є такий рентгенологічний симптомокомплекс:

- 1) наявність емфіземи;
- 2) симптом "матового скла", який здебільшого виражений у кортикодифрагмальних відділах легенів;
- 3) розвиток крайового медіастинального фіброзу;
- 4) наявність полів "провалу" між крайовими полями фіброзу;
- 5) розвиток кортикального інтерстиціального фіброзу, який зумовлений плевральним компонентом та лімфостазом у поверхневій лімфатичній сітці;
- 6) наявність дрібних мономорфних гранульом і комплексних інтерстиціально-вузликових тіней на межі плаща легені;
- 7) порушення функції діафрагми.

Паренхіматозно-інтерстиціальний рентгеносимптомокомплекс

Рентгенологічна картина при паренхіматозно-інтерстиціальному симптомокомплексі у хворих на ЕАА є різною. Поліморфізм рентгеносеміотики зумовлений насамперед характером тканинних реакцій – перевага ексудативного типу "запалення". Рентгенологічне дослідження хворих на ЕАА дозволяє встановити не лише ураження бронхолегеневих структур, але і визначити фазу його

розвитку, характер ускладнень та формування репаративних перетворень у легенях, середостіння та діафрагми.

Таким чином при паренхіматозно-інтерстиціальному симптомокомплексі ЕАА прогресує розвиток склеротичних змін переважно на рівні інтерстиціальної сполучної тканини, альвеолярного інтерстиція, а також плевральних оболонок легень призводить до деформації бронхолегеневих структур, порушення архітекτονіки легень та середостіння і розвиток дифузного паренхіматозно-інтерстиціального фіброзу, фіброзного медіастиніту і перигіліту. Ці зміни супроводжуються розвитком гіпертензії у малому колі кровообігу за змішаним артеріально-венозним типом.

Таблиця 59.

Динамічна рентгеноморфологічна характеристика паренхіматозно-інтерстиціального симптомокомплексу при ЕАА.

Фаза розвитку	Рентгеноморфологічна характеристика
Інфільтрація	Симптом "матового скла", особливо в кортикодіафрагмальних відділах легенів. Легеневий рисунок збагачений. Сітчасто-ячеїста деформація інтерстиція, втрата чіткості структур, дисковидні ателектази, лінії керлі А і В. Розвиток змішаного типу застою. Інфільтрація плеври. Можливе збільшення лімфатичних вузлів середостіння, високе стояння діафрагми, знижена її рухомість.
Розсмоктування та ущільнення	Структури легень є чіткі і різкі. Розправлення і ущільнення дисковидних ателектазів. Зменшення ширини та щільності коренів легень та середостіння. Нормалізація гемодинаміки у малому колі. Відновлення топографії і функції діафрагми.
Фібротизація	Дифузна сітчасто-ячеїста та тяжиста деформація зумовлена розвитком паренхіматозно-інтерстиціального фіброзу, емфізематозно-дистрофічної перебудови структур легенів. Плевропневмомедіастинофіброз. Діафрагмальний фіброз.

Гранульоматозний рентгеносимпто- мокомплекс

При рентгенологічному дослідженні хворих на ЕАА визначається наявність вогнищево-подібних тіней – гранульом. Л.И.Дмитриева, Т.А.Киреева (1984) вказують на можливість переходу рентгенологічних змін з одного варіанту у інший. Рентгенологічний метод дослідження дозволяє виявити не лише морфологічний субстрат динамічних змін, але і дати функціональну характеристику системи дихання. Найбільш інформативним є метод рентгенопневмополіграфії за допомогою якого можливе одночасне дослідження трьох синхронно діючих дихальних компонентів: реберно-груднинного, діафрагмального та м'язово-еластичного апарату трахеобронхіальної системи.

Таблиця 60.

Динамічна рентгеноморфологічна характеристика гранульоматозного симптомокомплексу при ЕАА

Фаза розвитку	Рентгеноморфологічна характеристика
Інфільтрація	Дрібні однотипові гранульоми по ходу судинних генерацій або поліморфні, конгломеруючі без чітких контурів. Збагачений судинний малюнок перекриває інтерстиціальні структури легень. Інфільтрація плеври. Розширення та ущільнення коренів легень та середостіння, збільшення лімфатичних вузлів. Високе стояння купола і обмеження рухомості діафрагми.
Розсмоктування та ущільнення	Зменшені тіні гранульом структури легенів чіткі, різкі. Зменшення ширини та щільності кореня легенів, середостіння. Відновлення функції діафрагми.
Фібротизація	Тіні гранульом є високої інтенсивності; поява або наростання у них і лімфатичних вузлах кальцинації. Дифузна сітчасто-тяжиста деформація легеневого малюнка. Формування плевропневмомедіастиніту, ділянок пневматозу; ретракція і емфізематозна перебудова легеневої тканини. Порушення функції діафрагми.

М.С.Регада (1996) виявив у хворих на гостру форму ЕАА рентгенівські зміни у легенях у вигляді підсилення сітчастості легеневого малюнка (9 чоловік), появи дрібновогнищевих дисемінованих тіней у легенях (7 чоловік) і у 2 пташників із 18 зміни були відсутні. За умови припинення контакту хворих з алергенами клінічні ознаки та рентгенівські зміни зникали через декілька днів, а у випадку нового контакту спостерігалось поновлення клініко-рентгенологічної картини.

Нами встановлено (Регада М.С., 1996) у хворих на хронічну форму ЕАА підсилення сітчастості легеневого малюнка (7 чоловік), появу дрібновогнищевих дисемінованих тіней у легенях (3 чоловіки), рентгенологічну картину "сотових легень" (1 чоловік), пневмосклероз (9 пташників). А.Г.Хоменко, Ст. Мюллер, В.Шиллинг (1987) на основі спеціального аналізу даних цілеспрямованого рентгенологічного дослідження, які доповнені комп'ютерною томографією, виявили, що для усіх видів ЕАА найбільш характерним є наступні рентгенологічні ознаки:

- 1) Зміни інтерстиціальної сполучної тканини і альвеолярного інтерстиція спостерігаються при розвитку фіброзу, який має змішаний паренхіматозно-інтерстиціальний характер з переважним ураженням часткових і внутрішньочасткових структур легенів. При цьому досить швидко появляються рентгенологічні ознаки ураження дрібних бронхів, які дозволяють передбачити наявність бронхіолоальвеоліту. В залежності від фази процесу можуть переважати інфільтративні або склеротичні зміни.
- 2) На ґрунті зазначених змін ведучою ознакою можуть бути гранульоматозні утворення, які мають різну

рентгеноморфологічну структуру в залежності від фази захворювання.

- 3) Збільшення лімфатичних вузлів, коренів легень та середостіння з ознаками інфільтративного періаденіту і наступним розвитком фіброзного медіастиніту і перигіліту.
- 4) Розвиток гіпертензії у малому колі кровообігу за змішаним артеріально-венозним типом.
- 5) Інфільтративне ущільнення септальних оболонок, міжчасткової костальної, медіастинальної і діафрагмальної плеври з наступним розвитком фіброзу.
- 6) Розвиток фіброзно-дистрофічного діафрагматиту.
- 7) Порушення функціональної здатності дихальної системи зумовлені насамперед зниженням еластичних властивостей легеневої тканини і у меншій мірі – ураженням міжреберної дихальної мускулатури та діафрагми.

Як видно із вищевикладеного, що екзогенний алергічний альвеоліт – захворювання, яке характеризується значним поліморфізмом клінічних і особливо рентгенологічних проявів. Цей поліморфізм зумовлений етіологічними і морфологічними особливостями, характером перебігу та фазою розвитку захворювання.

Глава 17

Лікування екзогенних алергічних альвеолітів

Лікування хворих на екзогенний алергічний альвеоліт є багатоплановим завданням для практичного лікаря і залежить від стану хворого, клініки, тривалості захворювання і, як правило, починається з усунення алергенів, що оточують хворого і викликали захворювання та припинення контакту хворого з цими алергенами (Путов Н.В., Федосєєв Г.Б., 1984; Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987, Терехова ЕП., 2015, Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017, Регеда М.С., Галій-Луцька В.В., 2022). Інколи після припинення експозиції пташинного або іншого протеїну зникають клінічні ознаки захворювання (підвищення температури тіла, приступи ядухи, в легенях зникають зміни пневмологічного типу або утворення дисемінацій).

Слід зауважити, що припинення контакту з антигеном досить часто, особливо на ранніх стадіях хвороби, носить тимчасовий характер і після ліквідації клінічних ознак більшість робітників птахофабрик повертаються до професійної праці, що призводить до подальшої сенсibiliзації та розвитку загальних процесів у легенях, формування гранульом і відновлення клінічних проявлень.

В осіб з менш вираженими клінічними симптомами захворювання зберігається суб'єктивна можливість продовжувати роботу в умовах впливу антигенів. Разом з тим не дивлячись на приховану клінічну картину у хворих поступово розвивається пневмосклероз і емфізема легенів, що в кінцевому результаті призводить до формування дихальної недостатності. Тому питання

експертизи працевлаштування при лікуванні професійно зумовлених екзогенних алергічних альвеолітів займає провідне місце.

В гострій та підгострій стадії захворювання слід застосовувати глюкокортикоїдні гормони (по 1-1,5 мг преднізолону на 1 кг маси тіла хворого в добу).

Кортикостероїдні препарати призначають декілька тижнів з поступовим зменшенням дози до повної відміни. Тривалість лікування кортикостероїдами виключно індивідуальне та залежить від клінічного ефекту того, як хворий переносить дані препарати (Новикова Л.Н., 1987).

При легкому перебігу захворювання медикаментозна терапія не обов'язкова і ознаки хвороби зникають самостійно після припинення контакту з алергеном (Путов Н.В., Федосеев Г.Б., 1984; Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1984; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., Хоменко А.Г., 1988; Соколова Т.С., Рошаль Н.И., 1990; Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. 1991, Терехова ЕП., 2015; Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017; Регеда М.С., Галій-Луцька В.В., 2022).

С.Ю. Каганов, В.Н. Нестеренко, М.В. Костюченко (1985), М.И. Іглите (1987) рекомендують лікарські препарати та фізіотерапевтичний вплив, який спрямований на підвищення резистентності організму при ЕАА, зокрема вітамінотерапія, застосування різних адаптогенів (елеутерокока, пантокрину) в загальноприйнятих дозах, курсами по 3-4 тижні; періодичне опромінення ультрафіолетовими променями (кварц). В зв'язку з виявленими зрушеннями в імунній відповіді організму при лікуванні пташників з алергічними захворюваннями в комплексній терапії доцільно включати препарати імуномодулюючої дії (нуклеїнат натрію, теофілін).

Необхідність у використанні протизапальних і десенсибілізуючих засобів виникає у випадку відсутності позитивного ефекту від припинення експозиції алергену, у хворого зберігаються клінічні ознаки екзогенного алергічного альвеоліту (підвищення температури тіла, приступи ядухи, ознаки дисемінації у легенях).

Найбільш потужним та ефективним засобом є кортикостероїдні препарати. Вони пригнічують запальні процеси, підвищують резистентність стінок капілярів, за рахунок цього зменшується проникність судин і міграція лейкоцитів до ділянки пошкодження (Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017). Існує думка про те, що кортикостероїди мають властивості стабілізувати лізосомальні мембрани, і, власне цим, запобігають звільнення лізосомальних ферментів та подальше тканинне пошкодження (Williams J.V., 1963). Крім цього кортикостероїди знімають активність реакцій, що пов'язані з утворенням імунних комплексів, пригнічують клітинно-опосередковані імунологічні реакції. Таким чином, рекомендується застосовувати ці препарати для лікування хворих на екзогенний алергічний альвеоліт, особливо у 1 гостру фазу.

З приводу дозування та тривалості лікування кортикостероїдами існує багато думок. Запропонована, зокрема, така схема: початкова доза - 40 мг преднізолону (1 день), а потім щоденне зниження дози, при загальній тривалості курсу терапії 4 - 6 тижнів (Stretton, 1986). Деякі автори (Еманиев Д.А., Werner F.J., 1964; Chmelik F., 1974) вважають, що від амбулаторного лікування кортикостероїдами хворих на екзогенний алергічний альвеоліт слід відмовитись, оскільки швидке покращення стану, зменшення симптоматики викликає у хворого неоправдане почуття небезпеки.

Це може призвести до відновлення експозиції антигену, та прогресування захворювання.

Так J.Dill, P.Landigan (1977) в експерименті на тваринах показали, що у сенсibiliзуючих кріликів спостерігалось значне прогресування легеневого процесу після відновлення антигенної експозиції не дивлячись на лікування масивними дозами кортикостероїдів.

К.І. Johnson, Т.Р.Andersen (1977) встановили, що лікування легневих порушень, які викликані імунними комплексами, можна здійснювати шляхом введення у дихальні шляхи очищеного інактиватора С5-компоненту комплементу, інактиватора хемотаксичного фактору.

А.Г.Хоменко, Ст.Мюллер, В.Шиллинг (1987) вважають, що хромоглікат натрія і бронходилататорні засоби є неефективні при лікуванні ЕАА, особливо коли їх застосовують у "чистому вигляді".

S.Monkare, Н.Тari (1982) проводили лікування 30 хворих на "легені фермера" призначаючи при цьому хромоглікат натрію. Не спостерігалось суттєвих змін у клінічній картині в порівнянні з контрольною групою. Тому автори вважають, що цей препарат не впливає на альвеоли. Хворим з наявністю стійких ознак бронхоспазму, які не зникають після припинення контакту з антигеном та застосування антигістамінних препаратів призначають бронходилататори.

С. Molina, D.Cailland (1987), Y.Bauer (1988), Ю.В.Лисицын, Ж.Г.Жуматов, Г.С.Суходоева (1988) пропонують застосовувати для лікування ЕАА антигістамінні та бронхолітичні засоби. В останні роки для лікування хронічного ЕАА, який перебігає з фіброзом легеневої тканини, використовують Д-пеніциламін, цитостатики

(Lindeman H. 1982; Chryssanthopoulos F. 1983; Каганов С.Ю., Нестеренко В.Н., Костюченко М.В., 1985).

Раціональне працевлаштування хворого та припинення контакту з етіологічними факторами поряд з застосуванням антигістамінних, бронхолітичних та кортикостероїдних засобів для терапії ЕАА (Kanzow G., Magnussen H. 1987) має винятково важливе значення.

R.Davies (1980) відмічає, що головним фактором для терапії ЕАА є попередження дальшого контакту людей з антигеном. Позитивні результати лікування ЕАА одержали внаслідок застосування гемосорбції, екстракорпоральних методів та оксигенації (А.Г.Хоменко, Л.В.Озерова, В.В.Ерохин, 1987).

З метою підвищення неспецифічної резистентності організму при ЕАА використовують для лікування вітамін С по 0,3 г х 2 рази на добу протягом місяця, полівітаміни, десенсибілізуючі засоби (тавегіл, фенкарол по 1 таблетці х 2 рази на добу протягом двох тижнів (Кокосов А.Н., Борисенко Л.В., 1987).

S.Muller (1988) вважає, що методи специфічної десенсибілізації для терапії ЕАА абсолютно протипоказані.

Рекомендують для лікування фіброзуючих альвеолітів застосовувати плазмафорез 3-5 раз в тиждень з одночасним прийомом циклофосфаміду (2-3 мг/кг) та азатиоприну (2 мг/кг). Крім цього використовують цитостатичні препарати по 10-20 мг/кг в поєднанні з преднізолоном по 20-40 мг в день.

Збереження рентгенівських змін та рецидивуючий перебіг хвороби, як правило потребують спеціальних методів, спрямованих на ліквідацію запальної реакції у легенях. Найбільш ефективним є кортикостероїдні засоби. Деяким хворим ці препарати вводять

парентерально, внутрішньовенно крапельно, що забезпечує повільне поступлення препарату в організм.

Хворі з наявністю пневмосклерозу, емфіземи легенів, дихальної недостатності потребують комплекс лікувальних заходів, спрямованих на послаблення ознак. У цьому комплексі провідне місце належить кисневій терапії. Таке лікування може бути застосоване у палатах інтенсивної терапії, які обладнані централізованою подачею кисню.

У хворих з пневмосклерозом виникають ознаки хронічного бронхіту, які проявляються кашлем та виділенням харкотиння. Цим хворим призначають муколітичні засоби, аерозольне введення протизапальних препаратів. Це дозволяє покращити бронхіальну прохідність.

Таким чином, із вище викладеного випливає, що лікувальні заходи слід застосовувати комплексно з врахуванням особливостей захворювання у кожному окремому випадку.

Глава 18

Експертиза професійних захворювань. Прогноз. Критерії діагностики. Профілактика. Диспансерне спостереження

Питання експертизи працездатності та правильного працевлаштування при лікуванні професійних екзогенних алергічних альвеолітів займає одне з перших місць. Кваліфікаційна експертиза алергічних альвеолітів не можлива без досконалого вивчення обставин експозиції та конкретних умов на виробництві, а також компетентності у загальних питаннях виробничої гігієни та медицини.

Особи, що перенесли гостру або підгостру форму ЕАА, повинні бути раціонально працевлаштовані. При хронічних формах працездатність хворих залежить від ступеня вираження функціональних порушень (Путов Н.В, Федосеев Г.Б., Хоменко А.Г, 1988).

Прогноз алергічного альвеоліту залежить від своєчасного, можливо більш повного та раннього усунення з оточуючого середовища хворого етіологічних факторів, які викликають альвеоліт, а також активного лікування цього захворювання.

Прогноз гострої фази ЕАА сприятливий, при трансформації у хронічну стадію — стає гіршим. Захворювання може прогресувати навіть після припинення контакту з алергеном.

Велике значення в покращенні прогнозу при хронічній формі ЕАА, окрім переривання контакту з алергеном, має якомога більш рання діагностика та вчасно призначене лікування (Гаврисюк В.К., Страфун О.В., (2016; Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017).

Своєчасна діагностика та правильна лікувальна тактика забезпечує сприятливий прогноз при гострому та хронічному перебігу альвеоліту.

Перехід хвороби в хронічну форму з розвитком інтерстиціального та внутрішньоальвеолярного фіброзу, облітеруючого бронхіоліту призводить до значно важчого прогнозу. При повторно рецидивуючому альвеоліті та появі ускладнень з боку легень та серця прогноз стає несприятливим (Kagen D., Steren E., 1981; Fink J., 1984; Лисицын Ю.В., Жуматов Ж.Г., Суходоева Г.С., 1988; Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991).

Небезпеку професійного захворювання ЕАА можна встановити лише на основі комплексних епідеміологічних досліджень (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Частота та розповсюдженість ЕАА, які пов'язані з професійними факторами незначна, особливо при порівнянні з алергічною формою бронхіальної астми, що зумовлена також контактами з професійними шкідливими факторами. Починаючи з 1981 р. в НДР реєструється щорічно біля 200 випадків алергічних захворювань органів, які пов'язані з професійними шкідливими факторами. З них біля 20 пацієнтів хворіли на ЕАА (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987). У всіх цих випадках мова заходила про захворювання, що пов'язані з антигенним матеріалом пліснявим та променистим грибами або з білковими продуктами тваринного походження.

Найбільша небезпека щодо розвитку алергічних захворювань органів дихання існує на таких виробництвах:

- сільське господарство і тваринництво;
- цех, який обладнаний спеціальним зволожувачем повітря або кондиціонерами;

- деревообробна промисловість;
- птаховивідні ферми;
- фармацевтична промисловість;
- тютюнове виробництво;
- виготовлення сирів.

"Легені фермера" – найбільш відоме захворювання з групи професійно зумовлених алергічних альвеолітів і у типовому варіанті діагностика не складна. Важливим фактором професійного анамнезу є виробничий контакт з запліснявілим сіном, соломною, зерном, силосом. У цих продуктах містяться антигени, які відповідають за розвиток захворювання (термофільні актиноміцети). Дуже важливим моментом для діагностики захворювання є виявлення у повітрі робочого приміщення променистих і пліснявих грибів, особливо при одночасному визначенні у сироватці крові хворих преципітуючих антитіл до цих грибів.

Алергічними факторами можуть бути також білки тваринного походження, перш за все від курей, гусей, хвилястих папуг.

Точна оцінка характеру та ступеня експозиції з алергенами бактеріального походження в умовах виробництва пов'язана із значними труднощами. Для цього необхідно відвідати робоче місце, взяти проби повітря та ґрунту для мікробіологічного, бактеріологічного і паразитологічного аналізів. В окремих випадках поряд з якісним аналізом оцінка ступеня професійного контакту з алергенами проводиться і за кількісним методом – шляхом підрахунку числа спор. Клінічні проявлення захворювання "легені фермера" виникають при великій кількості спор у повітрі робочих приміщень. При відкритті силосних ям весною робітники підлягають інгаляції до 750000 спор в 1 хвилину. В останні роки появляються все більше багаточисельних повідомлень про захворювання реактивного

характеру, які виникають в результаті дії простих хімічних речовин: похідних толуолу, ангідридотримеліткової кислоти, фталієвої кислоти і хлораміну (Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В., 1987).

Діагностика професійно зумовлених ЕАА проводиться на основі результатів загального клінічного та імунологічного обстеження легневих хворих (König G., Bauer X., 1985). Особливого значення набувають дані професійного анамнезу. Вказівки на повторні однотипові приступи захворювання, які супроводжуються кашлем, задишкою, лихоманкою і виникають через 4-12 годин після контакту з алергеном.

Професійний анамнез повинен бути детально зібраний. В ньому вказується на характер контактів з алергенами, його тривалість та періодичність. Термін впливу алергену залежить від конкретних умов роботи. Короткочасна, але зате інтенсивна експозиція призводить до розвитку гострого алергічного альвеоліту. Всупереч цьому, тривала і постійна експозиція з невисокою концентрацією антигену сприяє розвитку хронічних форм захворювання. Особливе значення серед методів діагностики має виявлення преципітуючих антитіл у сироватці крові хворих. Крім цього, необхідно частіше одержувати і більш повно досліджувати різні матеріали на робочих місцях з метою підготовки антигенних екстрактів.

Професійний генез алергічного альвеоліту є найбільш ймовірним за наявності таких передумов:

1. Етіологічний фактор (антиген), що викликає захворювання, повинен бути виявлений за умови проведення аналізів на робочому місці.
2. Перебіг захворювання відповідає типовій клінічній картині. При гострих та підгострих формах лихоманка і грипоподібні явища виникають через 4-12 годин після контакту з антигеном;

симптоми захворювання зникають після усунення антигену. При хронічних альвеолітах після тривалого контакту з малими дозами антигену діагноз професійно зумовленої патології можна поставити лише на основі даних про неодноразові, однотипові епізоди захворювання (кашель, задишка, схуднення) після експозиції у відповідних умовах виробництва.

3. Антитіла до антигенів, які викликали алергічний альвеоліт повинні виявлятися у крові хворих. При відсутності преципітуючих антитіл у крові слід співставити тривалість захворювання з професійним анамнезом (так, при "легені фермера" антитіла зникають з крові через 3 роки після припинення контакту з алергеном). Встановлення причинної залежності при характерному анамнезі та відсутності преципітуючих антитіл мало ймовірно. У подібних випадках потрібно думати про те, що захворювання викликано іншим (в даний час неідентифікованим) антигеном або воно перебігає без формування антитіл.
4. Результати дослідження функцій легенів показують на зменшення дихальних об'ємів, дифузної здатності та еластичності легенів при гострому альвеоліті (нормалізація цих порушень після оксигенації гострого періоду захворювання), рестриктивні, і досить часто одночасно обструктивні зміни при хронічних формах хвороби.
5. Зміни на рентгенограмах легенів: нормальна картина при легких формах хвороби, міліарні тініутворення при важких гостроперебігаючих ураженнях і ознаки фіброзу в хронічній стадії захворювання.
6. Велику діагностичну цінність має повторна експозиція алергену у виробничих умовах навіть на ранніх стадіях захворювання за

відсутності рентгенівських і функціональних змін. Ця проста форма інгаляційного тесту дозволяє одержати об'єктивне підтвердження діагнозу.

Профілактика

Первинна профілактика альвеоліту складається з необхідності дотримання гігієнічних норм, що стосуються виробничих та інших приміщень, в яких міститься птиця, а також включається висушування сіна, використання закритих силосних ям та достатнього провітрювання виробничих приміщень. Вимагається досконалий догляд за кондиціонерами та зволожувачами повітря (Путов Н.З., Федосеев Г.Б., Хоменко А.Г., 1988; Соколова Т.С., Рошаль Н.И., 1990, Гаврисюк В.К., Страфун О.В. 2016; Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017).

Вторинна профілактика ЕАА полягає в припиненні контакту з алергенами осіб, які прийняли лікування з приводу алергічного альвеоліту. В тих випадках, коли хвороба пов'язана з умовами праці, необхідно змінювати професію (Colstein A., 1978; Гаврисюк В.К., Страфун О.В. 2016; Охотнікова ОМ, Усова ОІ., 2017;).

У.Vauer, С.Vogelmeier (1988) пропонують для профілактики ЕАА спеціальний захист робочих місць, вимагаються фільтри та інші заходи для зменшення шкідливого впливу. С.Mollina, D.Cailland (1987) для профілактики ЕАА використовують фільтруючі маски під час чистки кліток.

Для профілактики професійних алергенів пташникам необхідно провести комплекс заходів технологічного та санітарно-гігієнічного, медико-біологічного характеру. Davies R., 1980; Kanzow J., А.Г.Хоменко, И.Н.Ильиной, Т.А.Киреевой (1985) показують, що в працюючих на птахофабриці, в яких виявлено преципітуючі антитіла

в крові за допомогою серологічного дослідження, необхідно більш поглиблено дообстежувати (клінічно, рентгенологічно, імунологічно) з метою раннього виявлення ЕАА.

Л.В.Борисенко (1985) пропонує проводити два рази в рік клініко-імунологічний контроль, особливо особам з хронічним перебігом ЕАА. А.Н.Кокосов, Л.В.Борисенко (1987) радять вести диспансерний нагляд за особами, в яких виявлено преципітуючі антитіла в крові, не рідше 1 раз в 3-6 місяців, та спрямувати їх в спеціалізовані відділення з наступним імунологічним дослідженням, а здоровим пташникам без преципітинів в крові періодично, один раз в 1-1,5 року, необхідно також проводити імунологічне дослідження.

Дані літератури з питань медичного спостереження і нагляду в умовах інтенсивного птахівництва повинні вирішуватись після завершення тривалих спеціальних досліджень (Kramer H., Wuthe H., 1983).

Профілактичні заходи включають перш за все заходи по удосконаленню технології витробництва, що дозволяє усунути фактори, які сприяють виникненню захворювання. Виключно так ставиться питання, наприклад, по відношенню до захворювання обробників кленової кори і деревини або при багасозі, коли прості зміни способів збереження матеріалів знижували ступінь його зараження мікроорганізмами і власне цим ліквідувалась небезпека виникнення відповідного алергічного альвеоліту (Schuyler M., Salvaggio J., 1984). Ці заходи профілактики використовувались і до інших випадків альвеолітів, які викликались внаслідок дії ферментів із *Bacillus subtilis*. Власне застосування гранульованих засобів дозволило припинити реєстрацію випадків цього різновиду альвеоліту.

Основні виробничо-гігієнічні заходи з попередження алергічних альвеолітів повинні полягати у наступному:

- регулярна чистка і заправка кондиціонерів;
- регулярне провітрювання та чистка підвальних приміщень, де зберігаються сири;
- автоматизація сушіння зерна;
- автоматизація обробки силосу та чистки силосних ям;
- попередити від зараження пліснявого зерна та кормів.

Зміна місця роботи служить серйозним заходом профілактики. Повторні, навіть дуже незначні, експозиції з алергеном може призвести до стійких і не зворотніх змін у легенях.

Припинення або (як компроміс) зменшення подальшої експозиції антиген-основа лікування.

Е.О.Терно (1982) запропонував систему заходів для обмеження експозиції порошу.

1. Попередити попадання біологічно активного пилю в атмосферу;
 - а) механічна обробка пилевих матеріалів у замкнутому просторі;
 - б) додавання хімічних речовин з метою попередження утворення плісняви;
 - в) висушування матеріалів за допомогою сушилок.
2. Усунення порошу з повітря:
 - а) ефективні вентиляційні системи;
 - б) електростатична чистка повітря.
3. Використання індивідуальних респіраторів.

Нами (Регеда М.С., 1995) обгрунтовані профілактичні заходи для різних груп пташників, та хворих на ЕАА.

1. Пропонуємо профілактичні заходи для робітників птахофабрики з факторами ризику виникнення ЕАА та осіб з преморбідним станом:

- уникати контакту з речовинами, які провокують алергічні реакції та зумовлюють загострення алергії;
- широко використовувати в умовах птахофабрики таких фізіотерапевтичних засобів профілактики та лікування, як ультрафіолетове опромінення, інгаляції травами або бронхолітиками, проведення загального масажу грудної клітки, санації вогнищ інфекцій верхніх дихальних шляхів.

2. Рекомендуємо профілактичні заходи для хворих на ЕАА:

- переводити хворих з ЕАА на іншу роботу не пов'язану з впливом алергенів, промислового пилу та інших речовин;
- обов'язково використовувати індивідуальні засоби захисту органів дихання (респіратор, маска);
- проводити щорічне поглиблене медичне обстеження пташників;
- здійснювати пильний нагляд за роботою агрегатів по очищенню та зволоженню повітря на робочих місцях у закритих приміщеннях, своєчасний їх ремонт;
- своєчасно лікувати пташників з гострими та загостреннями хронічних запальних процесів у бронхолегеневому апараті і допускати до роботи лише після повного та стійкого згасання ознак запалення.

Диспансерне спостереження. Перше дослідження хворих з гострим або підгострим перебігом ЕАА слід проводити через 1 місяць, повторно – через 3 місяці. При повній нормалізації клінічних, рентгенологічних, функціональних та інших показників хворі можуть бути зняті з диспансерного обліку (Lindeman Н., 1982; Molina А., 1982; Fergusson R., 1984; Путов Н.В., Федосеев Г.Б., Хоменко А.Г., 1988).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - Киев.: Чернобыльинтеринформ". - 1997. - Ч.2. -С.6-37.
3. Барабой В.А. Роль и место перекисного окисления липидов в механизме стресса //Стресс и иммунитет. Тез. докл. Всесоюзн. конф. - Ленинград. - 1989. - С.221-222.
4. Борисенко Л.В. ЭАА у рабочих птицеводческих предприятий // Неспециф. забол. легких у рабочих на промышленных предприятиях и в сельском хозяйстве.–Ленинград, 1985.–С.74-79.
5. Борисенко Л.В. Диагностика ЭАА у работников птицефабрики и выявление факторов риска: Автореф. канд. мед. наук.–Ленинград, 1986.–17 с.
6. Величко М.А., Васильченко В.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и рак легкого //Тр. Ленингр. о-ва патологоанатомов.– 1991.–с В33.–С.196-199.
7. Внутренние болезни: Учебник в 2 томах / Е.М.Тареев, А.В.Сумароков, Н.А.Мухин. – М: Медицина, 1993.
8. Гаврисюк В.К., Страфун О.В. (2016) Гиперсенситивный пневмонит. Здоров'я України, 2(34): 22-23.
9. Гогин Е.Е., Тихомиров Е.С., Алексеев В.Г. Аллергические заболевания легких //Клин. Медицина.–1982.–№11.–С.21-26
10. Гончаров Ю.Н., Николаев В.Е. Случай аллергического альвеолита с гиперэозинофильной лейкоцитарной реакцией после введения фоликулина // Клиническая медицина.–1988.–№5.–С.124
11. Дмитриева Л.И., Дженжера Е.Н. Динамика рентгенологических изменений при ЭАА //Проблемы туберкулеза.– 1986.–№4.–С.32-36

12. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Ошибки в диагностике ЭАА. Диагностика и лечение – тактические ошибки в пульмонологии.– М.: Медицина, 1988.– С.158-168
13. Эглите М.Э., Чейнста Т.И. Профессиональные аллергозы // Фельдшер и акушерка. – 1983, № 8.–С. 20-23.
14. Эглите М.Э., Устиненко А.Н., Ремез И.М. Особенности иммунного ответа организма у птицеводов при развитии аллергического заболевания // Гигиена труда и проф. заб. – 1986, №4.– С. 30-33
15. Эглите М.Э. Профессиональные аллергозы у птицеводов // Гигиена труда и проф. Заб. – 1987, № 3.–С. 9-12.
16. Эглите М.Э., Капитонова М.Э., Карпачевская С.И. Проблемы гигиены труда и профессиональной патологии в птицеводстве на промышленной основе // Гигиена труда и проф. заб. – 1991. №2.– С.3-6
17. Ерохин В.В., Уварова О.А., Гедымин Л.Е. Морфофункциональные состояние легких при экзогенном аллергическом альвеолите // Арх. Патологии. – 1986.–Т. 48.–Вып.7.–С.64-69.
18. Загальна алергологія. Довідник. Видання друге, доп. та пер./Регада М.С., Грицко Р.Ю., Любінець Л.А. – Львів: В-во “Сполом”, 2007. – С.117
19. Измеров Н.Ф., Панкова В.Б., Попова Т.Б. Актуальные проблемы профпатологии // Гигиена труда и проф. заб. – 1991.– №7.–С.1-3.
20. Ильина И.Н. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита // Медицинский реферативный журнал. Раздел Туберкулез и пульмонология. – 1981.– №12.–С.34-37.
21. Каганов С.Ю., Нестеренко В.Н., Костюченко М.В. Экзогенный аллергический альвеолит у детей. // Вопр. Охраны мат. И детства.– 1985.–Т30, №12.–С.35-41.

22. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія і алергологія. – Вінниця: Нова книга, 2006. – С 528
23. Клиническая алергологія: Руководство для практических врачей/Под ред. акад.РАМН проф.Р.М.Хайтова, - М.:Медпрес-информ. – 2002. – 624 с.
24. Кокосов А.Н., Борисенко Л.В. Экзогенный алергический альвеолит у работников птицефабрики.// Клин. Медицина.–1987.–Т65, № 12.–С.117-122.
25. Лисицын Ю.В., Жуматов Ж.Г. Клинико-иммунологическое обследование работников птицефабрики на экзогенный алергический альвеолит с использованием реакции пассивной гемагглютинации //Вопросы клин. Иммунологии и иммунологич. Диагностики / Под ред. Б.В. Каральника.– Алма-Ата, 1988.– С.94-99.
26. Лисицын Ю.В., Жуматов Ж.Г., Суходоева Г.С. Экзогенный алергический альвеолит // Здравоохр. Казахстана.– 1988.–№9.– С.20-22.
27. Лисицын Ю.В., Кашицина А.К. Иммунологический и морфологический анализ экзогенного алергического альвеолита.//Клинико-лабор. методы исследования /Под ред. А.А.Алдашева.–Алма-Ата, 1988.–С.107-109.
28. Лисицын Ю.В., Жуматов М.Г., Нугманова Д.С. Экзогенный алергический альвеолит у работников птицефабрики Алма-Атинской области.//Проблемы региональной алергологии. Тез. Научно-практ. конф. алергологов Узбекистана, 29-30 мая, 1989.–Ташкент, 1989.–С.120-122.
29. Лисицын Ю.В., Нугманова Ж.С., Головина А.К. Распределение иммунокомпетентных клеток при экспериментальном ЭАА.// Алергологія и клин. Иммунологія.– Алма-Ата, 1989.–Т28.–С.76-79.

- 30.Лисицын Ю.В., Суходоева Г.С., Жуматов Ж.Г. Экзогенный аллергический альвеолит у пташников: Методические рекомендации.–Алма-Ата, 1989 – 19 с.
- 31.Лисицын Ю.В. Вопросы патогенеза и совершенствования серологической диагностики экзогенного аллергического альвеолита/ Автореф. дисс. канд. мед. наук.–Алма-Ата, 1990.– 20 с.
- 32.Магалиф Н.И., Мюллер З.М., Зарина З.М. О клинике острого экзогенного аллергического альвеолита // Клин. Медицина.–1986. Т.64.–№12.–С.52-55.
- 33.Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. - М.:Наука. 1981. - С.280.
- 34.Мошкевич В.С., Царевская Л.А., Нурпенсов Т.Н.//Аллергические заболевания дыхательных путей, распространение, диагностика, клиника, лечение, профилактика.–Алма-Ата, 1984.–С.110-280.
- 35.Нестеренко В.Н. ЭАА // Вопр. охр. мат. и дет.– 1982.–127.–№4.– С.19-25.
- 36.Нефедов В.Б., Шергина Е.А. Функция легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом птицеводов // Терапевт. арх.–1987.–Т.59, №3.–С.76-78.
- 37.Новикова Л.Н. Разработка дифференцированных схем лечения и диспансерного наблюдения больных фиброзирующими альвеолитами на основе анализа клинико-функциональных данных: Автореф. канд. диссерт.–Л., 1987.–18с.
- 38.Нугманова Ж.С., Нугманова Д.С. Субпопуляции лимфоцитов при экспериментальной аллергии и ее специфической иммунотерапии // Основные проблемы аллергологии, труды НИИ эпид. и микроб. и инфек. Болезней.– Алма-Ата, 1987.–Т33.–С.75-78.
- 39.Нугманова Ж.С., Лисицын Ю.В., Андреева Н.А. Имунокомпетентные клетки в органах локального и системного

иммунитета при патологических процессах ореспираторного тракта //Первый Всесоюзн. иммун. съезд 15-17 ноября:Тез. док.— Сочи, 1989.—С.237.

- 40.Окороков А.Н. Диагностика внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания. - М-: Мед. лит. - 2001. - 464 с.
- 41.Орлова Г.П., Журавлев А.В. Клеточный состав и субпопуляции Т-лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных фиброзирующим альвеолитом и гранулематозом легких //Клин. медицина.—1990.—№1.—69 с.
- 42.Охотнікова ОМ, Усова ОІ. Екзогенний алергічний альвеоліт: етіопатогенез, діагностика, клініка, лікування. Український медичний часопис. 2017; 4(120):70–6.
https://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2017_4_22
- 43.Панчишина М.В., Радченко Е.М. Заболеваемость органов дыхания у работников птицефабрики //Врач. дело.—1989.—№12.—С.90-92.
- 44.Патофизиология//Под ред.В.Ю.Шанина. —Спб:Элби-Спб, 2005. — 639 с.
- 45.Пиндус В.Б. Активність каталази в міокарді в умовах розвитку експериментального алергічного альвеоліту. *Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології*: матеріали VI Пленуму наукового товариства патофізіологів України та науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. Вінниця, 2014. С. 79-80.
- 46.Пиндус В.Б. Особливості змін активності супероксиддисмутази в міокарді в умовах розвитку експериментального алергічного альвеоліту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2 (19). С. 273.

47. Пиндус В.Б. Корируючий вплив тіотриазоліну на порушені показники клітинного та гуморального імунітету при експериментальному алергічному альвеоліті в умовах адреналінового пошкодження міокарда. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 3(27). С. 60-61.
48. Пиндус В.Б., Кресюн В.Й., Регеда М.С. Зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантних систем в легенях при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда та корекція їх тіотриазоліном. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 3 (149). С. 5-7.
49. Пиндус В.Б. Особливості змін показників прооксидантної системи у легенях в умовах розвитку експериментального алергічного альвеоліту на тлі адреналіновго пошкодження міокарда та їх корекція тіотриазоліном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2 (21). С. 258.
50. Пиндус В.Б. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у міокарді в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту. Матеріали XVII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. Тернопіль, 2013. С. 251.
51. Пиндус В.Б. Дія препарату тіотриазоліну на фагоцитарну активність лейкоцитів у крові тварин з експериментальним алергічним альвеолітом за умов адреналінового пошкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18. № 2 (67). С. 35-37.
52. Полянц І.В. Патологічні механізми пневмонії на різних етапах її розвитку. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Одеса, 2005. – 18с.
53. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания. – М.:Триада – Х, 1999. – 470с.
54. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - М.: Медицина.-1984.- С.261-267.

- 55.Пыцький В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - М.: Медицина.-1991.- С.280-288.
- 56.Путов Н.В., Федосеев Г.Б. Руководство по пульмонологии. - Ленинград : Медицина, 1984. - С.330-334.
- 57.Путов Н.В., Федосеев Г.Б., Хоменко А.Г. Справочник по пульмонологии. - Ленинград : Медицина, 1988. - С.210-212.
- 58.Пухлик Б.М. Алергічні захворювання. Навчальний посібник. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 240 с.
- 59.Регада М.С. Алергічні захворювання легенів. Монографія. Львів, 2009. 343 с.
- 60.Регада М.С. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. – Львів: В-во”Сполом”, 2001. – 166 с.
- 61.Регада М.С., Гайдучок І.Г. Пульмонологія. - Львів, 1998. - С.399.
- 62.Регада М.С., Гайдучок І.Г. Пульмонологія,друге видання.- Львів, 2000. - С.436.
- 63.Регада М.С., Галій-Луцька В.В. Особливості змін деяких параметрів клітинної та гуморальної ланок імунної системи за умов експериментального відтворення алергічного альвеоліту при іммобілізаційному стресі. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. №3(13). С. 41-48.
- 64.Регада М.С., Грицко Р.Ю., Гайдучок І.Г. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. Вид. друге, доп. та перер. Львів: «Сполом», 2007. 200 с.
- 65.Регада М.С., Кресюн В.Й., Федорів Я.М. Клінічна алергологія. Вид.четверте, доп.та перер. - Львів: В-во”Сполом”, 2004. – 210 с.
- 66.Регада М.С., Ковалишин О.А. Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного

- альвеоліту та їх корекція антиоксидантом тіотріазоліном. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2007. Т. 5. № 1. С. 32-34.
- 67.Регеда М.С. Невідкладна допомога в пульмонології. - Львів; Видавництво "Сполом" , 2000. - С.161.
- 68.Регеда М.С. Экзогенный аллергический альвеолит (очерк современного состояния проблемы) // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов, 1993. - ТХІV. - С.104-129.
- 69.Регеда М.С. Критерии диагностики экзогенного аллергического альвеолита // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов, 1993. - ТХІV. - С.148 - 150.
- 70.Регеда М.С. Характеристика клеточного и гуморального звена иммунитета у работников птицефабрики при экзогенном аллергическом альвеолите // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов, 1993. - ТХІV. - С.150-152
- 71.Регеда М.С. Показатели неспецифической реактивности организма клеточного уровня интеграции у птицеводов при экзогенном аллергическом альвеолите // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов, 1993. - ТХІV. - С.152-154.
- 72.Регеда М.С. Активность фосфомоноэстераз, дегидрогеназ, трансфераз сыворотки крови работников птицефабрики при экзогенном аллергическом альвеолите // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов, 1993. - ТХІV. - С.155-156.
- 73.Регеда М.С. Содержание альбуминов в крови птицеводов при экзогенном аллергическом альвеолите // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов, 1993. - ТХІV. - С.227.
- 74.Регеда М.С., Гайдучок І.Г. Етіопатогенетичні механізми розвитку окремих видів екзогенних алергічних альвеолітів // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.14-46.

- 75.Регеда М.С., Гайдучок І.Г. Специфічні і неспецифічні механізми пошкодження та захисту у пташників при екзогенних алергічних альвеолітах // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.46- 53.
- 76.Регеда М.С., Гайдучок І.Г. Фагоцитарна активність лейкоцитів у периферичній крові хворих на гострій формі екзогенного алергічного альвеоліту // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.54 -55.
- 77.Регеда М.С. Дослідження специфічних показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів у хворих з гострою формою екзогенного алергічного альвеоліту // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.56-58.
- 78.Регеда М.С. Значення шкірних алергічних проб для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.58-60.
- 79.Регеда М.С. Активність гідролітичних ферментів у хворих при гострій формі екзогенного алергічного альвеоліту // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.60-63.
- 80.Регеда М.С. Значення циркулюючих імунних комплексів для формування імунокомплексного механізму пошкодження тканин у хворих з гострою формою екзогенного алергічного альвеоліту // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.64-65.
- 81.Регеда М.С. Комплемент у сироватці крові хворих з гострою формою екзогенного екзогенного алергічного альвеоліту, як один з об'єктивних показників стану імунологічної реактивності організму // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. - Львів, 2000.-Т1.- С.66-68.

- 82.Регеда М.С. Механізми пошкодження та захисту при екзогенному алергічному альвеоліті : Автореф. дис. докт. мед. наук. - Одеса , 1996.- С.41.
- 83.Регеда М.С., Регеда-Фурдичко-М.М., Регеда С.М. Фурдичко Л.О. Плеврити. Монографія. 4-те вид. доп. та пер. – Львів: 2022. – С 137.
- 84.Регеда М.С., Щепанський Ф.Й. Екзогенний алергічний альвеоліт. //Лікування та діагностика. – Київ, 2005. - №2-3-. – С.45-71.
- 85.Рейдерман М.И., Ткаченко А.М. Случай острого ЭАА.// Врач. Дело.–1985.–№9.–С97-99.
- 86.Терехова ЕП. Экзогенные аллергические альвеолиты: современные подходы к диагностике и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2015;20:36–51.
- 87.Хиккель Х.Г. Значение компьютерной томографии при диагностике ЭАА.// Проб.туберкулеза.–1988.–№2.–С.21-23.
- 88.Хоменко А.Г., Авербах М.М., Ильина И.Н. Экзогенный аллергический альвеолит// Сов. Медицина.–1982.–№12.–С51-54.
- 89.Хоменко А.Г., Жукова Г.Н., Ильина И.Н. Диагностические показатели при ЭАА/ болезнь птицеводов // Сов. Медицина.– 1984.–№4.С.23-28.
- 90.Хоменко А.Г., Ильина И.Н., Киреева Т.А. Влияние и профилактика ЭАА у сельских жителей // Неспец. заб. легких у работающих на промышлен. предприят. и в с/х.–Ленинград, 1985.–С.69-73.
- 91.Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Ерохин В.В. Диагностика и лечение фиброзирующих альвеолитов // Терап. арх.–1987.–Т59, №3.– С.71-76.
- 92.Хоменко А.Г., Жилотов Л.И., Дмитриева Л.В. Клинические проявления ЭАА – болезни табаководов // Клин. медицина.– 1989.№ 12.–С.61-65.

- 93.Хоменко А.Г., Жалолов З., Дорожкова И.Р. Экзогенный аллергический альвеолит у лиц, занятых в производстве табака //Сов. медицина.– 1991.–№3.–С.66-68.
- 94.Хоменко А.Г., Дума З.В., Ерохин В.В. Моделирование ЭАА деревообработчиков //Врач. дело.– 1992.–№2.–С.66-68.
- 95.Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В. Экзогенный аллергический альвеолит.– М.: Медицина, 1987.–С.280.
- 96.Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких.–К.: Здоровья, 1981.–198с.
- 97.Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy.* 2022;77(2):442–53. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15017>
- 98.Bauer H. // *Fortschr. Mediz.*–1984.–Bd 100.–S. 105-108.
- 99.Bauer X., Vogelmeier C. Die exogen-allergische Alveolitis als schwer erkennbare Krankheit // *Med. klin.*– 1988.–V.83, w21.– S.710-715.
100. Belin L., Sawmill alveolitis in Sweden *Int. Arch. Allergy appl.// Immunol.*–1987.–v.82, N 3/4.–P. 440-443.
101. Bergman K., Kramer H., Weisner B. // *Z. Erkr. Atm.*– 1981.–Bd. 157.–P.534.
102. Burrell R., Rylander R. // *European. J. resp. Dis.*–1981.–v.62.– P.332-343.
103. Cegla U. Fibrosierende Alveolitis und Zungenfibrose // *Klinik und Röntgen. Atemwegs-Lungenkr.*–1988.–V. 14, N 4.–S.168-172.
104. Chryssanthopoulos F.//*J. Asthma.*–1983.–V. 20.–P.28-296.
105. Cormier Y., Gagnon L. Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis. The influence of cigarette Smoking // *Amer. Rev. res. Dis.*–1988.–v.137. N5.–P.1104-1109.

106. Costabel V.// Therapiewoche.– 1981.– Bd. 31.– v. 5–P. 688-693/
107. Cox A., Rolgering H. Extrinsic allergic alveolitis caused by spores of the oyster mushroom *Pleurotus* // *Europ. resp. j.*– 1988, –v. 1, N5.– S.466-468.
108. Davies R.//*Schweiz. med. Wschr.* - 1980. - Bd.110. - S.1839.
109. Dlaye N., Adam P. Alveolites allergiques extrinseques une nouvelle circonstance etiologique // *Concours med.* - 1980. - V.102, N 47. - S. 7315-7318.
110. Eckert H., Dvonakovskaja J. Morfologische Untersuchungen bei fibrosierenden. Der Gehalt an Alveolar makrophagen und Lymphozyten in Zungenparenchym. In korrelation zur krankheitsdauer. *I. Erkr. Atm.* - 1988. - v.170, N 2. - S. 167 - 171.
111. Eogelmark Birgitta, Rylander Ragnar. Experimental allergic alveolitis after inhalation of mouldy hay // *J. clin. And Lab. Immunol.* - 1989. - Bd.30, N 2. - S. 81-85.
112. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):460–9. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201704-288OC>
113. Fink J. // *J. Allerg.* - 1984. Vol.7. - P. 1-9.
114. Forschbach C. // *Internist.* - 1974. - Vol. 15. - P. 377-385.
115. Fuchs A., Liebetrau G. Die Vogelhalter lunge - eine Form der exogenen allergischen Alveolitis // *Z. klin. Med.* - 1989. - Bd. 44., N 16. - S. 1407-1410.
116. Goldstein A. // *J. Allerg.* - -1978. - Vol. 61. - P.223-229.
117. Huslam p., Dewar A., Butcher P. Mastcells atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic

- alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases // Amer. Rev. resp. Dis. - 1987. - V. 135, N 1. - S. 34-37.
118. Huuskonen M., Husman K. // Brit. j. indust. Med. - 1982. -Vol. 41. - P. 77-83.
119. Jelke G. Krank durch Fortschritt. Expositconelle Besonderheiten beider exogen-Allergischen Alveolitis // Allerg. - 1986. -v. 9, N 4. - P. 137-147.
120. Kagen D., Steren E. // J. Allerg. - 1981. Vol. 68. - P. 295-298.
121. Kanzow G., Magnussen H. Fibrosierende Lungehenerkrankungen- Prognose und Therapie. // Med. klin. - 1987. - v. 82, N 24. - S. 877-881.
122. Kissler W., Rühle G., Morgenroth K. Morphologie der fibrosierenden Alveolitis. - Zungenfibrose. - Atemwegs-zungenkr. - 1988. - V. 14. - S. 165-167.
123. Kit Sel, Lee chang Woo, Fink J. // J. Zab. and clin. Med. - 1986. - Vol. 108, n 5. - P. 442-447.
124. Kolmodin-Hedman Birgitta, Stjernberg Nils // Amer. J. Ind. med. - 1986. - Vol. 10, N 5. - P. 310.
125. Kust M., Sudow J. // Allergologie. - 1981. - v.4. - S. 16-18.
126. Leone PM, Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2020;83:122–31. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.1980.11946685>
127. Lindeman H., Bauer J. // Zun Verlaufder exogen allergischen. - Alergologie. - 1986. - Vol. 9, N 8. - P. 354-356.
128. Lindeman H.// In. Engebnisse der Inneren Medizin und kinderheilkunde , Berlin . - 1982. - S. 1-30.
129. Mathys H. // Therapie wschr. - 1981. - Bd. 30. - S. 675-687.

130. Mathys H. Differenzierte Therapie der fibrosierenden Alveolitis. Dtsch. Arztezt. - 1987. - v. 84, N 15. - S. 712-713.
131. Meleniewska-Maciszewska A. Przydatność antygenów nieizolowanych z wydalin gołębi do prób serologicznych w rozpoznawaniu alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych u hodowców gołębi // Pneumonol. - 1980. - v. 49, N 9. - S. 609-617.
132. Milanowski J. Próba indentyfikacji czynnika przyczynowego alveolitis allergica w wybranej grupie chorwch, przy zastosowaniu metod mikrobiologicznych i immunologicznych. - Pneumonol. - 1988. - v. 56, N 3. - S. 100-105.
133. Minarik L. // Phtiseol. Cech. -1984. - Vol.44. - P.184-194.
134. Minarik L., Votrubova V., Pkorna V. Novsie pohlady na patogenezu exogenyuch alergickyuch alveolitiso ich aplikacia na nase pripadyzobdobia rokov 1975-1984 // Stud. Pucnumol. Pttiseol. cech. - 1987. - V.47, N 10. - P.643-650.
135. Molina C. // Schweiz. med. wschr. - 1982. - Bd. 112. - S. 192-203.
136. Molina C., Caillad D. Je poumon des eleveurs d'oiseaux // Rev. prat. - 1987. - N 12, Med. gener. - p. 49-50.
137. Muller S., Theise H., Muller N., Liebetau G. Sensibilisierung und Erkrankung durch Inhalation von kanarienvogel-antigenen / kanarienvogel-halterlunge // Allergologie. - 1987. - V. 10, N 7. - S. 247-251.
138. Pantin C., Valind, Smedtman M. Measures of the inflammatory response in cryptogenik fibrosing alveolitis // Amer. Rev. resp. Dis. - 1988. - v. 138, N 5. - P. 1234-1241.
139. Popp W., Braun O. Immunozytologische und immunohistochemische Nachweismethoden bei derexogen allergischen alveolitis // Prax. klin. Pneumol. - 1988. - V. 42, N 7. - S. 549-550.
140. Rergusson R. // Thorax. - 1984. - v.39. - P. 294-298.

141. Rishman A. // Pulmonari diseases and disorders. - New York. - 1980. - V. 1. - P. 2.
142. Rogedux Y. Remont De Sloovere L. Alveolite allergique extrinseque chez. Les endiviers // Zarkc. Med. - 1986. V. 6, N 7. - P. 335-337.
143. Salvaggio J. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis // Clin ., and Exp. Allerg. - 1981. - V. 20, N 2. - S. 137-144.
144. Schmidt M. Proteasen-übergewicht und Furktions verschlechterung // klin. Pneumol. - 1988. - V. 42, N 3. - p. 86-88.
145. Selman Moises. Effect of lung T lymphocytes of fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis and extrinsic allergic alveolitis // Thorax. - 1990. - V. 45, N 6. - S. 451- 455.
146. Semenzato G. Current conception bronchoalveolar lavage cells in extrinsic allergic alveolitis // Respiration. - 1988. - V. 54, N 1. - S. 59-65.
147. Socal-cllinguy A. //Amer. Rev. resp. Dis. - 1982. - Vol. 126. - p.464- 467.
148. Standinger H., Siew V. // Die akute Alveolitis. Tagliche prax. - 1988. - V. 29, N 2. - S. 223-235.
149. Steinfeld C., Wiggins J. Alveolitis associated with S ulphamethoxypyridazine // Thorax. - 1989. - Vol. 44, N 1. - P. 310.
150. Vanderstappen M., Mornex J. Gallium-67 scanning in the staging of cryptogenetic fibrosing alveolitis and hypersensitivity pneumonitis // Europ. resp. j. - 1988. -V. 1, N 6. - S. 517-522.
151. Warren P. Extrinsic allergic alveolitis // Med. Int. - 1987. - V. 2, N37. - P.1547-1550.
152. Watre P., Duriez D., Dewilde A. // Sem. hop. Paris. - 1986. - Vol. 62, N 42. - P. 3381-3386.
153. Wimander K., Belin L. // Recognition of allergic alveolitis in the trimming departament of Smedisk // Europ. j. resp. Dis. - 1980. - V. 61. - S. 163-168.

Наукове видання, третє, доповнене та перероблене

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ

Регада Михайло Степанович

Регада-Фурдичко Мар'яна Михайлівна

Гайдучок Ігор Григорович

Фурдичко Любомир Орестович

Регада Степан Михайлович

Пиндус Володимир Богданович

Семенців Наталія Григорівна

Редактор *І.В.Старецький*

Художній редактор *П.М.Розик*

Технічний редактор *А.Н.Ризник*

Коректор *П.Б.Великий*

Комп'ютерна верстка *О.П.Семененко*

Здано на складання 10.03.2022 р. Підписано до друку 11.03.2022 р.

Формат 60x84 1/8. Папір офсетний №1. Друк різограф.

Тираж 300 прим. Умовн. друк. аркуш. 27,67. Замовлення №10/03

Друк ФОП Корпан Б.І.

Львівська область, Пустомитівський р-н, с.Давидів,

вул.Чорновола, 18

код ДРФО 3111306475, Свідоцтво про державну

реєстрацію В 02 №711113 від 05.03.2008 р