



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,
переработанное
и дополненное

Том 1



РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Том
1

*Посвящается памяти
Сергея Петровича Боткина*

Источник KingMed



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

*Руководство
в трех томах*

Источник KingMed



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,
переработанное
и дополненное

Том 1



Москва
Издательство «Литтерра»
2017

УДК 616.2
ББК 54.12
Р43

01-УПС-2733

Р43 Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Литтерра, 2017. — Т. 1. — 640 с. : ил.
ISBN 978-5-4235-0262-1 (т. 1)
ISBN 978-5-4235-0273-7 (общ.)

В первом томе руководства изложена информация об анатомии, морфологии, генетике и физиологии дыхательной системы, также подробно отражены пропедевтические данные по симптомам и синдромам респираторных болезней. Отдельная глава посвящена диагностическим методам в пульмонологии. В руководстве обсуждаются все основные клинические проблемы, рассмотрена клиническая картина самых разнообразных форм легочной патологии, включая и редкие заболевания, представлены диагностика и современные методы лечения.

Издание рассчитано на широкий круг врачей: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, аллергологов, онкологов и других специалистов разной степени квалификации и подготовки.

Изучение руководства позволит врачам достичь высокого уровня компетенции и будет способствовать решению сложнейших вопросов клинической практики.

УДК 616.2
ББК 54.12

Права на данное издание принадлежат ООО «Издательство «Литтерра». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО «Издательство «Литтерра».

ISBN 978-5-4235-0262-1 (т. 1)
ISBN 978-5-4235-0273-7 (общ.)

© Коллектив авторов, 2017
© ООО «Издательство «Литтерра», 2017
© ООО «Издательство «Литтерра»,
оформление, 2017

Содержание

Предисловие	7
Участники издания	8
Список сокращений и условных обозначений	11
 ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ	
Раздел 1. Анатомия и онтогенез респираторной системы	17
1.1. Анатомия и гистология легких. <i>А.Л. Черняев</i>	17
1.2. Развитие легких. <i>М.В. Самсонова, Е.Л. Туманова, Д.А. Жакота, Т.Э. Ворожбиева</i>	30
1.3. Генетика заболеваний легких. <i>Г.Ю. Бабаджанова, Н.А. Дидковский</i>	38
Раздел 2. Респираторная физиология	49
2.1. Респираторная функция легких: вентиляция, газообмен и кровообращение. <i>З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, А.В. Черняк, С.Ю. Чикина, Ж.К. Науменко</i>	49
2.2. Механика дыхания. <i>А.В. Черняк, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов</i>	66
2.3. Кровообращение и регуляция водного баланса в легких. <i>Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, З.Р. Айсанов</i>	78
2.4. Кислотно-основное состояние крови. <i>Ж.К. Науменко, Г.В. Неклюдова, З.Р. Айсанов</i>	88
Раздел 3. Механизмы защиты и регуляции иммунного ответа	103
3.1. Альвеолярный эпителий и легочный сурфактант. <i>Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина</i>	103
3.2. Транспорт жидкости на поверхности альвеол. <i>В.А. Штабницкий</i>	116
3.3. Эпителий дыхательных путей и образование секрета. <i>Т.Н. Молостова</i>	120
3.4. Иммунологические аспекты респираторной медицины. <i>К.А. Зыков</i>	131
3.5. Макрофаги и дендритные клетки легких. <i>Л.Н. Лепеха</i>	159
Раздел 4. Респираторная патология и воспаление	171
4.1. Патология: рак легкого на фоне идиопатического легочного фиброза. <i>Е.А. Козан, С.А. Демура</i>	171
4.2. Общая и частная патология легких. <i>А.Л. Черняев, М.В. Самсонова</i>	182
4.3. Роль дисфункции эндотелия в развитии хронической обструктивной патологии легких. <i>О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева</i>	205
 ЧАСТЬ 2. ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
Раздел 5. Методы обследования	213
5.1. История заболевания и физикальное обследование. <i>Е.В. Бобков</i>	213
5.2. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях. <i>М.Ю. Чернуха, И.А. Шагинян</i>	230
5.3. Методы визуализации. <i>И.Е. Тюрин</i>	245
5.4. Диагностическая бронхоскопия. <i>Н.В. Черниченко</i>	302
5.5. Торакоскопия. <i>Е.А. Тарабрин</i>	314
5.6. Ультразвуковые методы в пульмонологии. <i>Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко</i>	317

Раздел 6. Функциональные исследования	327
6.1. Функциональные тесты в пульмонологии. <i>З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова, С.Ю. Чикина, Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко</i>	327
6.2. Нагрузочное тестирование в клинической практике. <i>А.В. Черняк, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина, Е.Н. Калманова</i>	353
6.3. Предоперационная оценка. <i>А.В. Черняк</i>	376
6.4. Оценка утраты трудоспособности при болезнях органов дыхания. <i>О.Н. Титова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова, Е.Ю. Харитоненко</i>	388
ЧАСТЬ 3. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ	
Раздел 7. Основные синдромы в практике пульмонолога	405
7.1. Одышка. <i>С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко</i>	405
7.2. Кашель. <i>В.Н. Абросимов</i>	413
7.3. Боль в грудной клетке. <i>М.А. Куценко</i>	423
Раздел 8. Заболевания респираторного тракта	439
8.1. Генетика бронхиальной астмы. <i>Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, Г.Ю. Бабаджанова</i>	439
8.2. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы. <i>Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева</i>	446
8.3. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение. <i>Н.П. Княжеская, А.С. Белевский</i>	483
8.4. Обострение бронхиальной астмы. <i>С.Н. Авдеев</i>	501
8.5. Хроническая обструктивная болезнь легких. <i>И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко</i>	507
8.6. Табакокурение — фактор риска бронхолегочных заболеваний. <i>Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова</i>	543
8.7. Муковисцидоз. <i>Е.Л. Амелина, С.А. Красовский, М.В. Самсонова</i>	550
8.8. Бронхоэктазы. <i>А.Г. Чучалин</i>	570
8.9. Заболевания верхних дыхательных путей и трахеи. <i>В.М. Свистушкин, Д.М. Мустафаев</i>	586
8.10. Бронхиолиты. <i>Н.П. Княжеская, А.С. Белевский</i>	622
Предметный указатель	631

Предисловие

В 2007 г. впервые в истории российского здравоохранения вышло в свет двухтомное руководство «Респираторная медицина». Всеобъемлющая монография оказалась чрезвычайно востребованной врачебной аудиторией, поколение врачей обучалось и обновляло знания благодаря данной книге. В короткие сроки тираж был полностью раскуплен, в настоящее время данную книгу можно найти только в библиотеках. Сегодня можно уверенно говорить о положительной роли руководства в формировании профессиональной подготовки врачей многих специальностей: пульмонологов, аллергологов, фтизиатров, реаниматологов, инфекционистов, педиатров и многих других. Содержание книги по-прежнему чрезвычайно актуально и охватывает весь спектр разделов респираторной медицины.

За истекший период ведущими специалистами респираторного общества написана и выпущена в свет серия монографий. Так, следует отметить монографию С.И. Овчаренко и соавт., посвященную хронической обструктивной болезни легких; Ю.Л. Мизерницкого по проблеме редких заболеваний в практике врача-педиатра; генетические аспекты легочных заболеваний представлены в монографии Л.М. Огородовой; мной выпущена монография по редким болезням и целый ряд других монографических работ и клинических рекомендаций.

В практической медицине мы встретились с такими проблемами, как пандемия гриппа (2009 г.), наводнение в Амурском бассейне с затоплением обширных территорий Хабаровского края и Амурской области, которые побудили к проведению программы вакцинопрофилактики населения этих регионов. Российскими врачами накоплен уникальный опыт по защите населения от распространения респираторных заболеваний. Принципиально на иной уровень в России вышли понимание и подходы к лечению острого респираторного дистресс-синдрома, что позволило в последние 2 года снизить смертность от пневмонии на 5%.

Подготовка второго издания книги заняла около 2 лет. Большинство разделов нового издания написаны заново, отдельные разделы обновлены авторами. Книга снабжена новыми иллюстрациями, графиками, таблицами. Содержание руко-

водства соответствует знаниям, навыкам, компетенциям европейской и российской модели врача-пульмонолога.

В издании руководства приняли участие свыше 60 ученых страны, которые представили разные научные направления: физиологию, генетику, морфологию, микробиологию и клиническую медицину. Первый том обобщает данные по теоретическим и базовым аспектам дыхательной системы. В первом томе содержится информация об анатомии, морфологии, генетике и физиологии дыхательной системы, также подробнейшим образом представлены пропедевтические данные по симптомам и синдромам респираторных болезней. Отдельный раздел посвящен диагностическим методам в пульмонологии.

Клиническая часть руководства наиболее обширна. Она представлена в первом томе, и ей полностью посвящен второй том. С большим врачебным искусством написаны многие сложные разделы, в которых рассмотрена клиническая картина самых разнообразных форм легочной патологии, включая и раритеты, представлены современные диагностика и методы лечения.

Руководство рассчитано на широкий круг специалистов: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, аллергологов, онкологов и других специалистов разной степени квалификации и подготовки. Преподаватели могут свободно использовать любые разделы и иллюстрации книги для проведения занятий с врачами, студентами и пациентами.

Руководство должно стать краеугольным камнем современного респираторного образования, на его основе планируется подготовка учебника постдипломного образования, модулей системы непрерывного медицинского образования, монографий по отдельным разделам пульмонологии.

Изучение руководства позволит врачам достичь высокого уровня компетенции и будет способствовать решению сложнейших вопросов клинической практики.

Главный редактор руководства:
академик РАН, главный внештатный терапевт-пульмонолог Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Чучалин

Участники издания

Главный редактор

Чучалин Александр Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Научный редактор

Бродская Ольга Наумовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Авторский коллектив

Абросимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом семейной медицины факультета последиplomного образования врачей ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Авдеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Айсанов Заурбек Рамазанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Амелина Елена Львовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Антонов Николай Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заведующий кафедрой пульмонологии и респираторной медицины ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России

Астафьева Наталья Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный ме-

дицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Бабаджанова Гульнара Юсуповна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией генетики мультифакториальных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Белевский Андрей Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Бобков Евгений Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Волчков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минобрнауки России, заслуженный врач РФ

Ворожбиева Татьяна Эдуардовна — врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Демура Софья Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Дидковский Николай Антонович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заслуженный врач РФ

Ерохина Мария Владиславовна — кандидат биологических наук, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факуль-

тета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Жакота Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Зыков Кирилл Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, заведующий лабораторией пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Калманова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Княжеская Надежда Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Красовский Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Кузубова Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, руководитель Городского пульмонологического центра СПбГБУЗ «Введенская больница»

Куценко Максим Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Лебедева Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией экспе-

риментальной пульмонологии и патоморфологии Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Лепеха Лариса Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Лещенко Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение “Новая больница”», заслуженный врач РФ

Миронова Жанна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Молостова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Мустафаев Джаваншир Мамедович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клиники оториноларингологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Науменко Жанна Константиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Неклюдова Галина Васильевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Ненашева Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Овчаренко Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), лауреат премии Правительства РФ, заслуженный врач РФ

Самсонова Мария Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Сахарова Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра по отказу от табака ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Свиштушкин Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, директор клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Тарабрин Евгений Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Трофимов Василий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Трушенко Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Туманова Елена Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Тюрин Игорь Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Харитоненко Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, зам. главного врача по клинико-экспертной работе СПбГБУЗ «Введенская больница»

Черниченко Наталия Васильевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Чернуха Марина Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почет. акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Черняев Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Черняк Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Чикина Светлана Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Чучалин Александр Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Шагинян Игорь Андроникович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почет. акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Штабницкий Василий Андреевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Список сокращений и условных обозначений

<p>  — иллюстративный и текстовый материал доступен на сайте http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html </p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>  — торговое название лекарственного средства </p> <p>  — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации </p> <p>  — лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации или срок его регистрации истек </p>	<p> ААГ — атипичная аденоматозная гиперплазия </p> <p> ААТ — α-1-антитрипсин </p> <p> АД — артериальное давление </p> <p> АМ — альвеолярные макрофаги </p> <p> АП — анаэробный порог </p> <p> АПП — ангиопульмонография </p> <p> АПК — антигенпрезентирующие клетки </p> <p> АПФ — ангиотензин-превращающий фермент </p> <p> АР — аллергический ринит </p> <p> АРЛ — антагонисты рецепторов лейкотриенов </p> <p> АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия </p> <p> АТ — антитело </p> <p> АТФ — аденозинтрифосфорная кислота </p> <p> АтД — атопический дерматит </p> <p> АФБ — аутофлюоресцентная бронхоскопия </p> <p> АФК — активные формы кислорода </p> <p> АЭ — альвеолярный эпителий </p> <p> БА — бронхиальная астма </p> <p> БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж </p> <p> БАПЗ — бронхолярно-альвеолярная переходно-клеточная зона </p> <p> БАС — бронхоальвеолярный смыв </p> <p> БГР — бронхиальная гиперреактивность </p> <p> БГСА — β-гемолитический стрептококк группы А </p> <p> БМ — базальная мембрана </p> <p> БК — базальная клетка </p> <p> БЭ — бронхоэктазы </p> <p> ВАШ — визуально-аналоговая шкала </p>	<p> ВИЧ — вирус иммунодефицита человека </p> <p> ВН — временная нетрудоспособность </p> <p> ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения </p> <p> ВПН — вентиляционно-перфузионные неравномерности </p> <p> ВПО — вентиляционно-перфузионные отношения </p> <p> ГВС — гипервентиляционный синдром </p> <p> ГДП — гиперреактивность дыхательных путей </p> <p> ГК — глюкокортикоиды </p> <p> ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь </p> <p> ДАД — диастолическое артериальное давление </p> <p> ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор </p> <p> ДАП — диффузное альвеолярное повреждение </p> <p> ДД — дисфункциональное дыхание </p> <p> ДДАХ — длительно действующие антихолинэргетики </p> <p> ДДБА — длительно действующие β_2-агонисты </p> <p> ДДБД — длительно действующие бронходилататоры </p> <p> ДИ — доверительный интервал </p> <p> ДК — дендритные клетки </p> <p> ДКТ — длительная кислородотерапия </p> <p> ДН — дыхательная недостаточность </p> <p> ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота </p> <p> ДО — дыхательный объем </p> <p> ДПБ — диффузный панбронхиолит </p> <p> ДПН — деформация перегородки носа </p> <p> ДСЛ — диффузионная способность легких </p> <p> Евд — емкость вдоха </p> <p> ЖЕЛ — жизненная емкость легких </p> <p> ЗСН — застойная сердечная недостаточность </p> <p> ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента </p> <p> ИБС — ишемическая болезнь сердца </p> <p> ИВЛ — искусственная вентиляция легких </p> <p> ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды </p> <p> ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких </p> <p> ИИО — исходный индекс одышки </p> <p> ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония </p> <p> ИЛФ — идиопатический легочный фиброз </p>
--	---	---

Список сокращений и условных обозначений

ИМТ	— индекс массы тела	ПАВ	— поверхностно-активные вещества
ИОС	— импульсная осциллометрия	ПЖ	— правый желудочек
ИР	— интервенционная радиология	ПИ	— порошковый ингалятор
ИМ	— интерстициальные макрофаги	ПЛО	— послеоперационные легочные осложнения
ИФА	— иммуноферментный анализ	ПН	— поверхностное натяжение
КВ	— контрастное вещество	ПОС _{выд}	— пиковая объемная скорость выдоха
КДАХ	— короткодействующий антихолинергический (препарат)	ПП	— правое предсердие
КДБА	— коротко действующие β_2 -агонисты	ПРС	— произведение расстояния и сатурации
КДБД	— коротко действующие бронходилататоры	ПСВ	— пиковая скорость выдоха
КДП	— клещи домашней пыли	ПЦД	— первичная цилиарная дискинезия
КОС	— кислотно-основное состояние	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
КРНТ	— кардиореспираторный нагрузочный тест	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
КСФ-М	— макрофагальный колониестимулирующий фактор	РБ	— респираторный бронхолит
КТ	— компьютерная томография	РДС	— респираторный дистресс-синдром
ЛА	— легочная артерия	РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
ЛАМ	— лимфангиомиоматоз легких	РНД	— радионуклидная диагностика
ЛЖ	— левый желудочек	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ЛН	— листок нетрудоспособности	РО	— респираторный отдел
ЛПС	— липополисахариды	Ровд	— резервный объем вдоха
ЛС	— легочный сурфактант	Ровыд	— резервный объем выдоха
МБТ	— микобактерии туберкулеза	РП	— реабилитационный потенциал
МВ	— муковисцидоз	РС	— респираторно-синцитиальный
МВЛ	— максимальная вентиляция легких	РФП	— радиофармацевтический препарат
МЕТ	— метаболический эквивалент	РЭ	— реснитчатый эпителий
МЛ	— макрофаги легких	САК	— сурфактантный альвеолярный комплекс
МОС	— максимальная объемная скорость	СК	— секреторные клетки
МР	— магнитно-резонансный	СКВ	— системная красная волчанка
МРТ	— магнитно-резонансная томография	СЛИТ	— сублингвальная иммунотерапия
МСЭ	— медико-социальная экспертиза	СН	— сердечная недостаточность
МФ	— моноклеарные фагоциты	СОБ	— синдром обструктивного бронхолита
МФБ	— миофибробласты	СОС ₂₅₋₇₅	— максимальная усредненная объемная скорость
НВЛ	— неинвазивная вентиляция легких	СРБ	— С-реактивный белок
НДП	— нижние дыхательные пути	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	ТИО	— транзитный индекс одышки
НСК	— ниши стволовых клеток	ТК	— тучные клетки
НТ	— нагрузочный тест	ТМ	— тубулярный миелин
НФМО	— неферментирующий микроорганизм	ТПХ	— трансплантат против хозяина
ОБ	— облитерирующий бронхолит	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ОБОП	— облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией	УЗ	— ультразвуковой
ОДН	— острая дыхательная недостаточность	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ОЕЛ	— общая емкость легких	УО	— ударный объем
ОИП	— обычная интерстициальная пневмония	ФА	— фагоцитарная активность
ОКС	— острый коронарный синдром	ФБ	— фолликулярный бронхолит
ОНП	— околоносовые пазухи	ФВД	— функция внешнего дыхания
ОО	— остаточный объем	ФДЭ	— фосфодиэстераза
ООЛ	— остаточный объем легких	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ОПТ	— осмиофильное пластинчатое тельце	ФКР	— фактор роста кератиноцитов
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция	ФЛ	— фосфолипид
ОС	— острый синусит	ФОЕ	— функциональная остаточная емкость
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	ФП	— фибрилляция предсердий
ОШ	— отношение шансов	ФРФ	— фактор роста фибробластов
		ФХ	— фосфатидилхолин
		ХБОД	— хронические болезни органов дыхания
		ХГЗ	— хроническое гранулематозное заболевание

ХДН	— хроническая дыхательная недостаточность	GM-CSF	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких	GWAS	— полногеномный анализ ассоциаций
ХРОЛ	— хирургическая редукция объема легких	HLA	— человеческий лейкоцитарный антиген (от англ. Human Leucocyte Antigen)
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность	HU	— число Хаунсфида
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат	IFN	— интерферон
Цис-ЛТ	— цистеиниловые лейкотриены	IgA	— иммуноглобулин А
ЦК	— цитокератин	IgD	— иммуноглобулин D
ЦМВ	— цитомегаловирус	IgE	— иммуноглобулин E
ЧД	— частота дыхания	IgG	— иммуноглобулин G
ЧСС	— частота сердечных сокращений	IgM	— иммуноглобулин M
ШТВН	— шаттл-тест с возрастающей нагрузкой	IL	— интерлейкин
ШТПН	— шаттл-тест с постоянной нагрузкой	ILC	— врожденные лимфоидные клетки
ЭАА	— экзогенный аллергический альвеолит	iNOS	— индуцибельная NO-синтаза
ЭД	— эндотелиальная дисфункция	ITIM	— ингибирующий тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов (от англ. Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif)
ЭКГ	— электрокардиограмма, электрокардиография	LD	— летальная доза
ЭхоКГ	— эхокардиография	MAPK	— митоген-активируемая протеинкиназа
6-МР	— расстояние в метрах, пройденное пациентом за 6 мин	MBL	— маннозосвязывающий лектин
6-МТ	— 6-минутный тест	MCP-1	— моноцитарный хемотаксический протеин-1
АСТ	— α_1 -антихимотрипсин	MHC	— главный комплекс гистосовместимости (от англ. Major Histocompatibility Complex)
ANCA	— антитела к цитоплазме нейтрофилов	mMRC	— модифицированная шкала Медицинского исследовательского Совета Великобритании
ATS	— Американское торакальное общество	MRC	— шкала Медицинского исследовательского Совета Великобритании
BCR	— рецептор В-лимфоцита	MRS	— метициллинрезистентные стафилококки
bFGF	— основной фактор роста фибробластов	MUC	— муцин
CaO ₂	— содержание кислорода в артериальной крови	MZB	— В-клетки маргинальной зоны селезенки
CAT	— тест оценки ХОБЛ (от англ. COPD Assessment Test)	NADPH	— восстановленный никотинамидениндинуклеотидфосфат
CcO ₂	— концентрация кислорода в капиллярном кровотоке	NET	— нейтрофильная экстрацеллюлярная ловушка (от англ. Neutrophil Extracellular Traps)
CvO ₂	— содержание кислорода в смешанной венозной крови	NHLBI	— Национальный институт сердца, легких и крови
DALY	— год жизни, измеренный или потерянный в связи с нетрудоспособностью (Disability-Adjusted life Year)	НКТ	— естественные киллерные Т-клетки
DAMP	— молекулярные образы опасности (от англ. Danger-Associated Molecular Patterns)	НК-клетки	— естественные киллеры
DLCO	— диффузионная способность легких для угарного газа	NOS	— NO-синтаза
EGF	— эпидермальный фактор роста	$P_{(A-a)}O_2$	— альвеолярно-артериальный градиент кислорода
EGFR	— рецептор эпидермального фактора роста (от англ. Epidermal Growth Factor Receptor)	P_aCO_2	— парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
eNOS	— эндотелиальная NO-синтаза	P_ACO_2	— парциальное напряжение углекислого газа в альвеолярном воздухе
ERS	— Европейское респираторное общество	PAMP	— патогенассоциированные молекулярные паттерны (от англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns)
FeNO	— выдыхаемая концентрация оксида азота	P_aO_2	— давление кислорода в артериальной крови
G-CSF	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор		
GINA	— глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (от англ. Global Initiative for Asthma)		

$P_A O_2$	— парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе	SCV	— фенотип мелких колоний (от англ. Small Colony Variants)
PCNA	— ядерный антиген пролиферирующих клеток	SMA	— гладкомышечный актин
PCO_2	— парциальное напряжение углекислого газа	SNP	— однонуклеотидные замены
PCR	— полимеразная цепная реакция	SP	— сурфактантные протеины
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста	SpO_2	— сатурация кислородом
$PETCO_2$	— конечно-экспираторное парциальное давление углекислого газа	STS	— Общество торакальной хирургии (от англ. Society of Thoracic Surgeons)
PGD2	— простагландин D2	TCR	— Т-клеточный рецептор (T-cell receptor)
P_{LA}	— давление в левом предсердии	T_{FH}	— Т-фолликулярные хелперные клетки
PN_2	— парциальное давление азота	TGF β	— трансформирующего фактора роста β
PO_2	— парциальное давление кислорода	TIMP	— тканевый ингибитор металлопротеиназ
P_{PA}	— систолическое давление в легочной артерии	TLCO	— трансфер-фактор
P_{pl}	— плевральное давление	TLR	— Толл-подобные рецепторы (от англ. Toll-like receptor)
P_{pv}	— венозное давление	TNF	— фактор некроза опухоли
PRR	— паттерн-распознающие рецепторы (от англ. Pattern Recognition Receptors)	TNM	— классификация злокачественных опухолей (Т — опухоль, N — лимфатический узел, M — метастаз)
$P_{рот}$	— давление в ротовой полости	$V'CO_2$	— выделение углекислого газа
Q_c	— кровоток в легочных капиллярах	V'_E	— минутная вентиляция
QT	— общий легочный кровоток	$V'O_2$	— потребление кислорода
R_{aw}	— сопротивление дыхательных путей	$V'O_{2max}$	— максимальное потребление кислорода
RCRI	— пересмотренный индекс сердечно-сосудистого риска (от англ. Revised Cardiac Risk Index)	$V'O_{2peak}$	— пиковое потребление кислорода
RER	— отношение респираторного обмена	VA	— альвеолярный объем
RQ	— респираторный коэффициент	VCO_2	— продукция углекислоты
SaO_2	— насыщение артериальной крови кислородом	VD	— объем мертвого пространства
		V_e	— минутная вентиляция
		VL	— объем легких

Часть 1

Общие принципы респираторной медицины

Анатомия и онтогенез респираторной системы

1.1. Анатомия и гистология легких*

А.Л. Черняев

Анатомия, топографическая анатомия легких и структура их отдельных элементов изучены достаточно подробно и представлены в учебниках, руководствах и атласах по анатомии человека. В данном разделе будут рассмотрены анатомия и гистология воздухопроводящих путей (трахея, бронхи, альвеолярные ходы), респираторной части легких (альвеолярные ходы, мешочки, альвеолы, аэрогематический барьер), сосудов легких, нервной и лимфатической системы легких, плевры и диафрагмы.

Воздухоносные пути — это структуры между окружающей средой и терминальной респираторной единицей. Терминальная респираторная единица является структурно-функциональным образованием, которое включает в себя 100 альвеолярных ходов и около 2000 альвеол, расположенных дистальнее респираторных бронхиол первого порядка. В легких насчитывается всего 150 000 терминальных респираторных единиц. Эту структурно-функциональную единицу клинические физиологи, анатомы и патологоанатомы традиционно выделяют как основную структурную единицу — ацинус [1].

Трахея

Трахея является продолжением гортани, представляет собой полую эластическую трубку, которая начинается от перстневидного хряща и заканчивается бифуркацией на уровне IV грудного позвонка, разделяясь на два главных бронха под углом 65–95°. Длина трахеи у взрослого человека колеблется от 90 до 150 мм, диаметр — от 15 до 16 мм. Остов трахеи состоит из 16–20 хрящевых неполных колец, обращенных к пищеводу и соединенных между собой кольцевидными связками [2]. Задняя стенка ее представлена мембранозной частью, состоящей из коллагеновых, эластических и гладкомышечных волокон. Такое строение трахеи позволяет ей при разных условиях менять свою конфигурацию, а следовательно, и воздушный поток. Минимальный размер трахеи соответствует фазе выдоха, максимальный — фазе вдоха. При кашлевом толчке просвет трахеи уменьшается в 3–10 раз в зависимости от возраста человека

(чем моложе, тем больше сужается просвет). Во время вдоха бифуркация трахеи смещается вниз и на 2–3 см кпереди.

Бронхиальное дерево

Бронхиальное дерево состоит из двух главных бронхов (правого и левого) и 23–26 генераций ветвлений, включая бронхиолы и альвеолярные ходы (рис. 1.1). Общее число ветвлений равно 233, т.е. около 8×10^6 [3]. Правый главный бронх отходит под углом 15–40°, длина его 28–32 мм, диаметр — 12–22 мм. Левый главный бронх отходит под углом 50–70°, длина составляет 40–50 мм, а диаметр — 8–16 мм [4]. Таким образом, правый главный бронх короче, шире и имеет более вертикальное направление, чем левый. Главные бронхи делятся, как правило, дихотомически на долевые, сегментарные, субсегментарные и на бронхи более мелких генераций, вплоть до терминальных и респираторных бронхиол. В стенках респираторных бронхиол I, II и III порядка уже появляются альвеолы. Респираторные бронхиолы и их альвеолы одновременно выполняют воздухопроводящую и газообменную функцию. На протяжении субсегментарных бронхов может насчитываться до 5 делений, в малых (мышечных) бронхах — до 15 делений. По мере ветвления бронхов закономерное уменьшается и их диаметр. Размерные взаимоотношения предыдущей и последующей генераций бронхов оптимальны для того, чтобы обеспечить должный поток воздуха с минимальными затратами энергии на этот процесс [5].

Бронхи с 4-й по 13-ю генерацию имеют диаметр около 2 мм; общее число таких бронхов около 400. Наибольшее число бронхов диаметром 2 мм наблюдается с 7-й по 9-ю генерацию [3]. В терминальных бронхиолах диаметр колеблется от 0,5 до 0,6 мм, диаметр респираторных бронхиол (17–19-е генерации) и альвеолярных ходов — от 0,2 до 0,6 мм. Длина воздухоносных путей от гортани до ацинусов составляет 23–38 см, протяженность от 9-й генерации бронхов до респираторных бронхиол около 5 см. В воздухоносных путях выделяют около 50 типов клеток, 12 из которых относятся к эпителиальным [6].

По мере уменьшения калибра бронхов и бронхиол хрящевая пластинка в них сначала уменьшается в размерах, а в терминальных бронхиолах исчезает. Для того чтобы бронхиолы не спадались при вдохе, они располагаются внутри легочной паренхимы, ко-

* Глава написана при участии Л.К. Романовой.

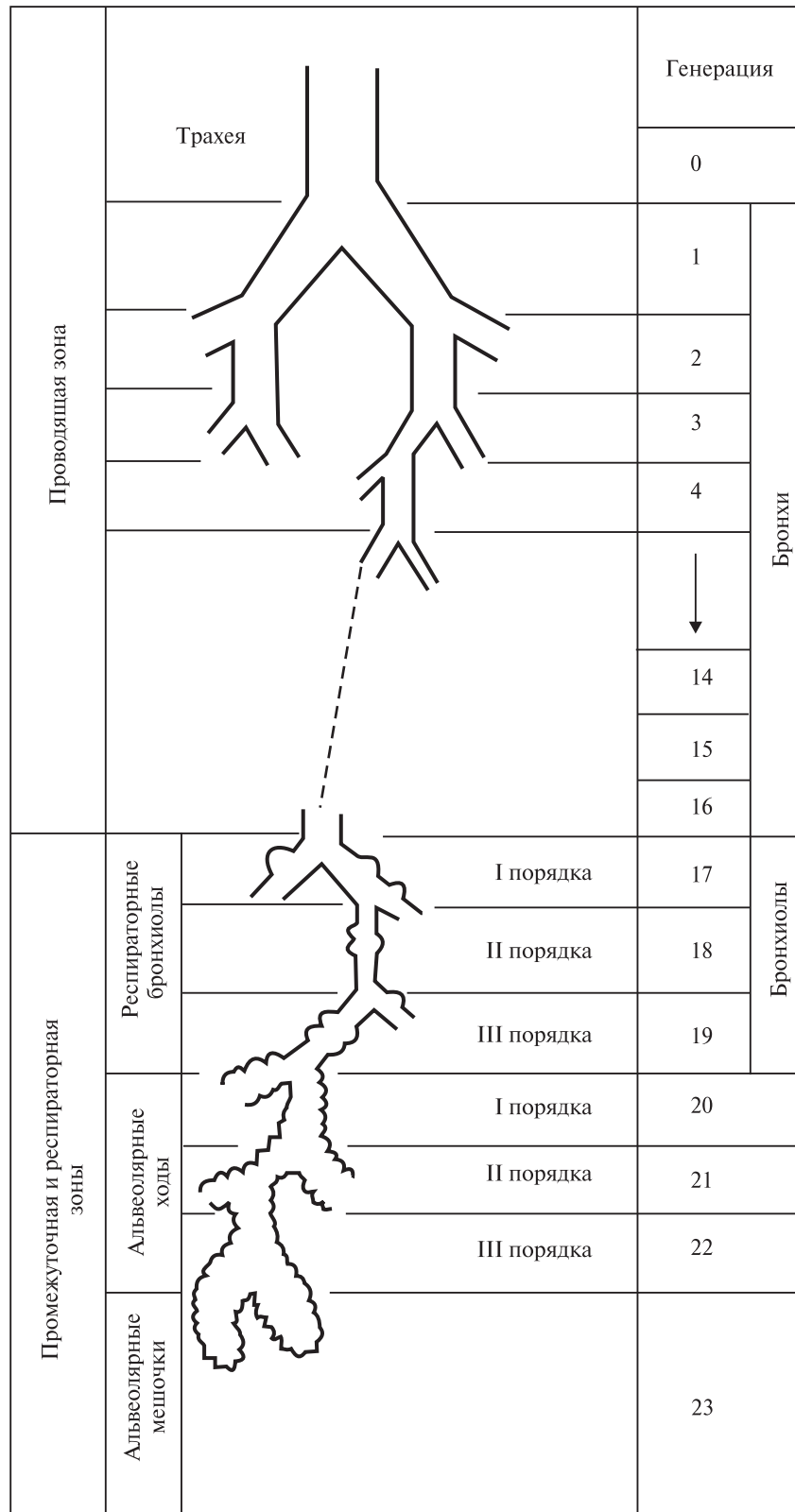


Рис. 1.1. Строение дыхательных путей (по Вейбель Э.Р., 1970) [3]

торая за счет эластической тяги расправляется при вдохе и расширяет бронхи. Кроме того, в хрящевых бронхах мышечная оболочка не столь мощная, как в бронхиолах, в стенке мало сосудов, и каждый бронх имеет адвентицию. В стенках мелких бронхов много сосудов и отсутствует адвентиция [7].

Эпителиальная выстилка трахеи и бронхов образована многорядным реснитчатым эпителием (РЭ) с бокаловидными, промежуточными и базальными клетками. Указывается также на наличие нейроэндокринных клеток. На уровне сегментарных бронхов толщина эпителия составляет от 37 до 47 мкм. Собственная пластинка слизистой оболочки трахеи и бронхов уплотнена и образует отчетливую базальную мембрану, толщина которой колеблется от 3,7 до 10,6 мкм. Ткань, расположенная глубже, называется подслизистой основой. В нее погружены секреторные отделы многочисленных белково-слизистых желез, расположенные в треугольнике между двумя хрящами [8].

Белково-слизистые железы являются дериватом секреторных клеток (СК) слизистой оболочки воздухоносных путей и функционально взаимосвязаны с ней. Железы имеют альвеолярно-трубчатую структуру и состоят из ацинусов, содержат серозные и слизистые клетки, расположенные на базальной мембране. Серозные клетки имеют призматическую форму, эллипсоидное ядро и пиронинофильную цитоплазму. Белково-слизистые железы выделяют смешанный белково-мукополисахаридный секрет, в котором преобладают муцины. Секретция осуществляется по мерокриновому и апокриновому типам. Выводные протоки желез выстланы мерцательным кубическим однослойным эпителием, расположенным на базальной мембране; в стенке протоков содержится сеть эластических волокон. По периферии подслизистых желез расположена соединительная ткань, подделяющая их на дольки, а также скопления лимфоидных клеток (особенно в области протоков), единичные макрофаги, тучные клетки (ТК), плазмодиты. Между эпителиальными клетками и базальной мембраной располагаются миоэпителиальные клетки, сокращение которых способствует выведению секрета из концевых отделов желез, протоки которых открываются на внутренней поверхности трахеи и бронхов [9].

Структурная организация всех слоев стенки воздухоносных путей обеспечивает три основные функции: барьерно-защитную с обеспечением мукоцилиарного клиренса, контроль за калибром бронхов и бронхиол, механическую стабильность воздухоносных путей.

Эпителиальная выстилка воздухоносных путей здорового человека включает следующие разновидности клеток: реснитчатые, секреторные (бокаловидные) (СК), переходные или промежуточные, базальные (БК), нейроэндокринные (рис. 1.2) [10].

При изучении поверхности эпителиального пласта воздухоносных путей человека и экспери-

ментальных животных был выявлен следующий ряд закономерностей [11, 12].

- Во-первых, все клетки эпителиальной выстилки воздухоносных путей имеют на своей апикальной поверхности микроворсинки — небольшие выросты цитоплазмы. Наличие этих структур способствует увеличению поверхности эпителиального пласта, соприкасаемого с жидким надэпителиальным секреторным покрытием, и указывает на возможность всасывания путем эндоцитоза жидкой части секрета из просвета бронхов.
- Во-вторых, межклеточные контакты плотные и представлены в виде валикообразных структур или черепицеобразных наложений, что обеспечивает непрерывность эпителиальной выстилки и позволяет ей выполнять барьерно-защитную функцию.
- В-третьих, распределение, а следовательно, и соотношение реснитчатых и СК в разных областях эпителиальной выстилки структур одного и того же калибра неодинаковое в продольном направлении и по периметру бронхов или бронхиол. Так, в бесхрящевой части трахеи и по всему периметру слизистой оболочки бесхрящевых бронхов отчетливо выражена ее складчатость в результате сокращения гладкой мускулатуры в этой зоне. В эпителиальном пласте таких зон преобладают реснитчатые клетки, на долю которых приходится до 70—80%, а иногда и все 100%. В тех местах, где по периметру трахеи и бронхов содержатся хрящевые полукольца или пластинки, поверхность эпителиальной выстилки ровная, без складок. В эпителии бронхов были выявлены зоны с разным соотношением реснитчатых и СК: 1) с преобладанием реснитчатых клеток (до 80%), чаще соотношение СК:ПК составляет 1:4 или 1:7; 2) с почти равным соотношением реснитчатых и СК; 3) с преобладанием секреторных и микроворсинчатых клеток; 4) с полным или почти полным отсутствием реснитчатых клеток, которые можно назвать «безреснитчатыми».

В эпителиальной выстилке трахеи и бронхов располагаются антигенпредставляющие дендритические клетки и межэпителиальные лимфоциты.

На поверхности эпителиальной выстилки воздухоносных путей в норме встречаются единичные макрофаги, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, капельки, комочки, дисковидные и войлокообразные структуры секрета.

Реснитчатые эпителиоциты

Две трети тела РЭ имеет цилиндрическую форму. По направлению к базальной области тело клетки сужается, при этом образуется цитоплазматический вырост в виде корешка, который достигает базальной мембраны. Наиболее

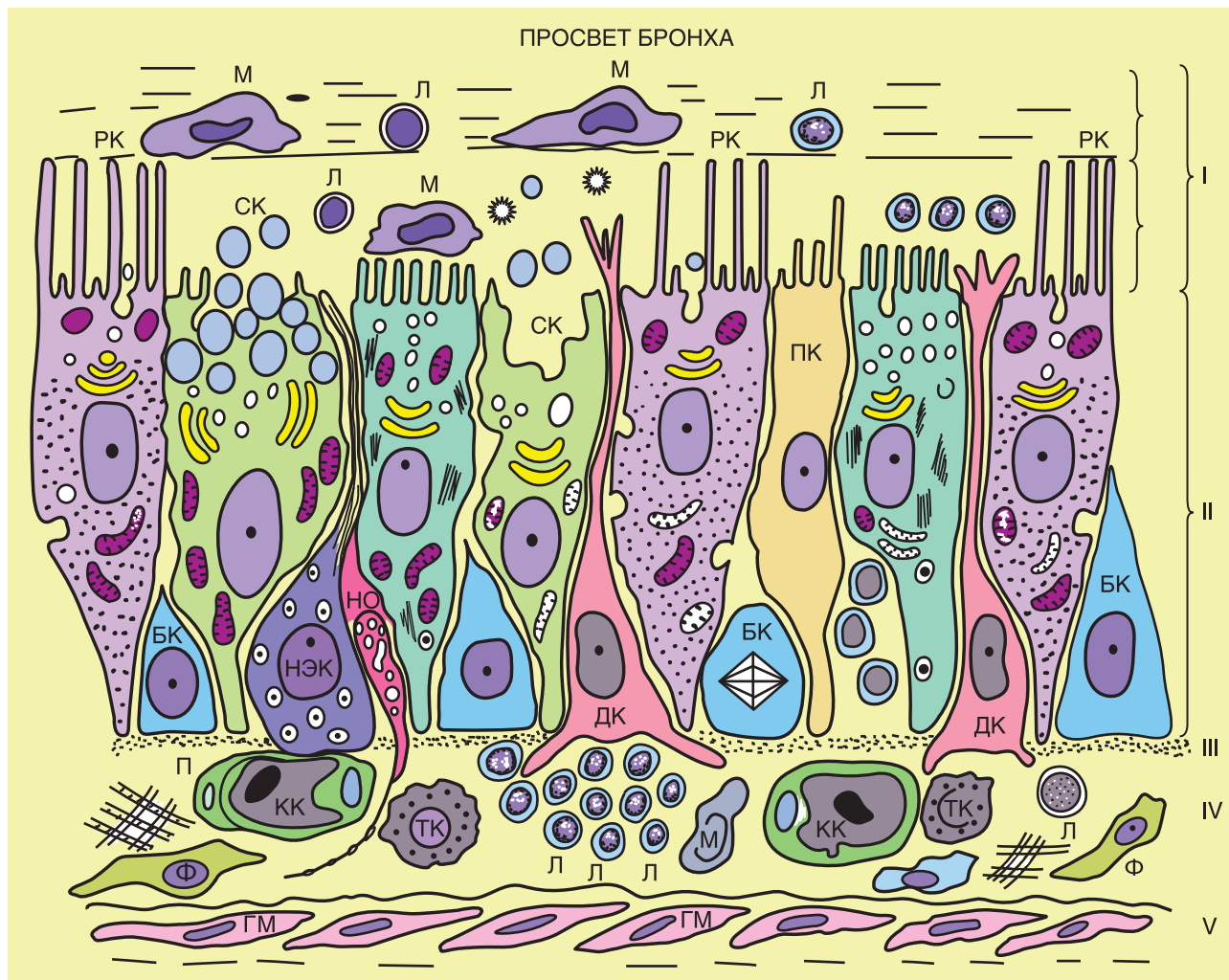


Рис. 1.2. Клеточный состав эпителиальной выстилки слизистой оболочки бронха: I — надклеточное жидкое покрытие; II — многоядный мерцательный эпителий; III — базальная мембрана; IV — собственная пластинка слизистой оболочки; V — мышечная пластинка слизистой оболочки; РК — реснитчатая клетка; СК — секреторная (бокаловидная) клетка; БК — базальная клетка; ПК — переходная клетка; НЭК — нейроэндокринная клетка; ДК — дендритическая клетка; НО — нервное окончание; КК — кровеносный капилляр; ТК — тучная клетка; ГМ — гладкомышечная клетка; М — макрофаг; Л — лимфоцит; П — пероцит (по Романовой Л.К., 2000) [5]

характерным признаком дифференцировки РЭ воздухоносных путей являются реснички, совокупность которых образует «реснитчатую» кайму, которая выглядит как полоска с вертикальной исчерченностью, расположенная в апикальной части эпителиоцитов.

Каждая дифференцированная реснитчатая клетка имеет на своей апикальной поверхности до 150–200 ресничек, у которых одинаковая (около 5–7 мкм) длина; а диаметр равен 0,2–0,3 мкм. На поперечных срезах ресничек видны четко организованные комплексы микротрубочек (одна центральная пара и 9 периферических) — таким образом, реснички содержат контрактильные структуры, обеспечивающие их сокращение и расслабление.

Для ресничек характерны колебательные движения, образующие на поверхности РЭ однонаправленные «бегущие волны». В 1 мин со-

вершается до 250 колебаний каждой реснички. Источником энергии для движения ресничек служит аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). Цикл работы ресничек состоит из трех фаз: состояние покоя (35% времени цикла), подготовка к удару (50%) и активный удар вперед (15%), при котором ресничка полностью выпрямляется, преодолевая сопротивление жидкости надэпителиального слоя. В период покоя ресничка возвращается в исходное положение, изгибаясь при этом так, чтобы уменьшить сопротивление жидкости. Циклы движения соседних ресничек несколько сдвинуты во времени, что приводит к появлению «волнообразной картины» на поверхности слизистой оболочки воздухоносных путей.

Помимо ресничек, на апикальной поверхности РЭ имеются микроворсинки — выросты апикальной плазмолеммы. Каждая из них имеет в поперечнике 0,1–0,5 мкм, а в длину достигает

0,5–2 мкм. Высота микроворсинок и их число на клетку варьируют и в какой-то мере определяются фазой цилиогенеза. Микроворсинки увеличивают площадь поверхности клеток и принимают участие в обмене веществ между клеткой и внешней средой.

Вся апикальная плазмолемма, включая микроворсинки и реснички, покрыта гликокаликсом, который состоит из разветвленных цепей гликопротеидов, встроенных в плазмолемму клеток.

Секреторная функция реснитчатых эпителиоцитов выражается в отпочковывании от микроворсинок мелких везикул, выходящих затем в просвет бронхов и сохраняющих на своей поверхности весь набор гидролитических ферментов (щелочная фосфатаза, сахароза, мальтоза). В составе везикул отпочковывается и определенный участок цитозоля, содержащий цитоплазматические ферменты и акцепторные белки. После разрушения везикул эти вещества попадают в водорастворимый слой надэпителиального покрытия слизистой оболочки воздухоносных путей. Таким образом, РЭ служат источником ферментов и жидкого компонента надклеточного слоя. Поддержание постоянства объема клеток и протяженности плазмолеммы осуществляется, очевидно, благодаря действию универсального механизма — эндоцитоза и внутриклеточной сборки новых мембран.

Реснитчатые клетки находятся на стадии конечной дифференцировки и не способны к делению митозом [5, 11].

Секреторные (бокаловидные) клетки

СК имеют удлинённую форму, принимающую во время накопления секрета вид бокала, основание которого расположено на базальной мембране и интимно с ней связано. Плазматическая мембрана СК тесно соприкасается с плазмолеммой реснитчатых или себе подобных клеток.

Секреторным циклом называются последовательные, закономерно повторяющиеся изменения железистых клеток, связанные с синтезом, созреванием, транспортом и выведением секрета, а также восстановлением клетки (в случае утраты в ходе секреции ее структурных компонентов). Фазы секреторного цикла, характеризующие состояние всей клетки в целом, не сменяют друг друга, а в значительной мере накладываются друг на друга, что особенно выражено при мерокриновой секреции. Выделяют три фазы секреторного цикла СК — покая, пресекреторную и секреции [13].

Секреция слизи СК в норме протекает, как правило, по мерокриновому типу, реже — по апокриновому. Характерным для этих клеток является наличие в цитоплазме округлых секреторных вакуолей, или гранул, диаметром от 0,5 до 1 мкм, ограниченных элементарной биологической мембраной и заполненных светлым мелкогранулярным содержимым. В расположенных рядом клетках может определяться неодинаковое чис-

ло секреторных гранул, что отражает различные фазы секреторного цикла. На начальном этапе накопления секрета гранулы мелкие и округлые. В дальнейшем они увеличиваются в размерах и сливаются между собой, занимая всю надядерную апикальную часть цитоплазмы [5].

СК продуцируют и секретируют в норме муцины с большим содержанием сиаловой кислоты. Нейтральные муцины и муцины с высоким содержанием сульфата свойственны бронхиальному секрету при патологических процессах в бронхах. Слизь, секретируемая СК, входит в состав гелеобразного слоя надэпителиального защитного покрытия.

Источником СК служат БК, которые, делясь митозом, пополняют популяцию переходных клеток, дифференцирующихся затем в СК. СК в редких случаях способны к пролиферации путем митотического деления, особенно в условиях патологии.

Базальные клетки

БК — наиболее ранний продукт клеточной дифференцировки примитивных фетальных клеток, выстилающих бронхиальные ветвления. В эпителиальной выстилке бронхиол БК отсутствуют. Их объемная плотность на уровне сегментарных бронхов взрослого человека без признаков легочной патологии составляет около 21 об.% [8]. Они не достигают просвета бронхов, имеют полигональную или призматическую форму, округлое или овальное, сравнительно крупное ядро, окруженное узким ободком цитоплазмы, имеющей небольшие выросты. БК, благодаря своей способности к пролиферации, служат своеобразным резервом для пополнения других клеточных популяций эпителиальной выстилки воздухоносных путей [5]. Согласно существующей концепции, БК являются предшественниками промежуточных, или переходных, клеток, которые могут дифференцироваться в реснитчатые.

Промежуточные (или переходные) клетки

Эти клетки расположены среди реснитчатых и бокаловидных клеток. Структура их бывает сходной как со структурой бокаловидных, так и реснитчатых клеток, в цитоплазме иногда встречаются единичные секреторные гранулы.

Нейроэндокринные клетки

В составе эпителиальной выстилки воздухоносных путей и в паренхиме легких человека, а также различных животных имеются клетки, которые называют *нейроэндокринными клетками*. Они располагаются в трахеобронхиальной выстилке вплоть до альвеолярных ходов, чаще в зонах бифуркации бронхов поодиночке или в виде небольших групп клеток — нейроэпителиальных телец, контактирующих в бронхиолах с СК Клара. Нейроэндокринные клетки относят к

APUD-системе¹ (*amine precursor uptake and decarboxylation*) [5].

Существует предположение, что клетки APUD-системы во время эмбриогенеза мигрируют из нервного гребня в зачатки различных органов, в том числе и в зачаток легких. Согласно другой точке зрения, нейроэндокринные клетки имеют энтодермальное происхождение [14]. Ультраструктурно в цитоплазме нейроэндокринных клеток обнаруживают электронно-плотные везикулы, которые содержат серотонин, допамин, бомбезин, кальцитонин, энкефалин. Нервные окончания прилежат к эпителиальным и нейроэндокринным клеткам, где обнаруживаются вазоинтестинальный пептид и субстанция P [15, 16].

Функциональная специализация почти всех клеточных популяций эпителиальной выстилки воздухоносных путей происходит на ранних сроках пренатального развития. Во взрослом организме благодаря процессам физиологической регенерации и клеточному обновлению поддерживается стабильное соотношение различных клеток в эпителиальной выстилке воздухоносных путей, что способствует непрерывному осуществлению эффективного мукоцилиарного клиренса.

Легкие

Объем легких прижизненно колеблется от 2,5 до 6 л, масса 900–1000 г, в состав которой входит 40–50% крови. Посмертная масса легких у женщин составляет 750 г, у мужчин — 850 г [17, 18]. Легкие — асимметричный парный орган (рис. 1.3), они располагаются в плевральной полости, имеющей дорсальную, латеральную, вентральную, медиастинальную и нижнюю (диафрагмальную) поверхности [19]. Область, через которую в каждое легкое входят главный бронх, легочные артерии и вены, бронхиальные артерии и вены, лимфатические сосуды и нервы, называются *воротами легких*. Корень легкого — это совокупность анатомических элементов, входящих в легкое на уровне ворот. В правом легком бронх находится выше легочной артерии (ЛА), а она, в свою очередь, выше вены. В левом — ЛА выше бронха, а бронх, в свою очередь, выше вены. Макроскопически легкие имеют 5 долей (3 доли правого и 2 доли левого легкого). Кроме того, на современном этапе принято выделять сегменты легких. Всего сегментов 20 (по 10 в каждом легком), и они отделены друг от друга соединительнотканными прослойками (рис. 1.4). В левом легком между передней и нижней частями нижней доли располагается язычковый сегмент.

В легких выделяют паренхиматозный интерстиций (альвеолярные стенки) и экстраальвеолярную соединительную ткань (перибронхиолярная ткань, внутрислобковые перегородки и висцеральная плевра). Соединительнотканнные фибриллы (коллаген, эластин и ретикулум) образуют трехмерные

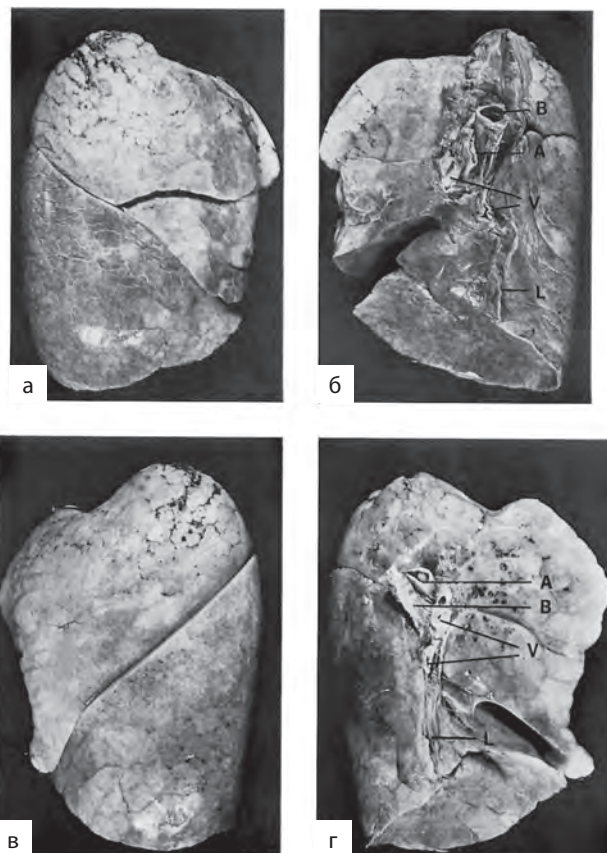


Рис. 1.3. Легкие человека в норме: а — латеральная поверхность правого легкого; б — медиальная поверхность (корень) правого легкого; в — латеральная поверхность левого легкого; г — медиальная поверхность (корень) левого легкого. На рисунках б и г обозначены: бронх (B), легочная артерия (A), легочная вена (V), легочная связка (L) (по Kuhn III С., 1995) [62]

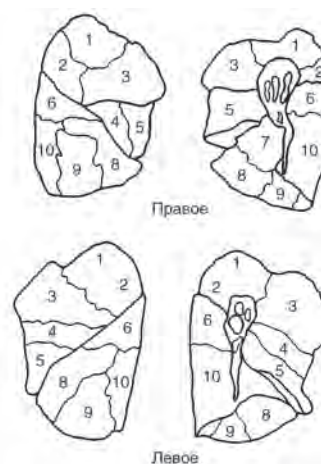


Рис. 1.4. Бронхолегочные сегменты (по Kuhn III С., 1995) [62]

корзинчатые структуры вокруг воздухопроводящих путей и дистальных воздушных пространств. Выделяют различные интерстициальные клетки (контрактильные и неконтрактильные), тучные, плазматические клетки и иногда В-лимфоциты. В состав интерстиция входят гликозаминогликаны

¹ APUD-система (от англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) — диффузная нейроэндокринная система.

Таблица 1.1. Компоненты нормального легкого человека

Компоненты	Толщина, мкм	Объем и масса	Авторы
Газ		2400	[21]
Ткань		900	[22]
Кровь		400	[17]
Легкие		500	[23]
Поддерживающие структуры		250	[3]
Стенки альвеол	2,2	250–300	[3, 24]
Эпителий	0,18	60–80	[3, 24]
Эндотелий	0,10	50–70	[3, 24]
Интерстиций	0,22	100–185	[3, 24]
Альвеолярные макрофаги		55	[24]

с полисахаридными молекулами и гелиоподобными структурами (табл. 1.1) [20].

Морфофункциональной единицей респираторного отдела (РО) легких, по мнению патологоанатомов, служит *ацинус* [25], который начинается от конца терминальной бронхиолы и включает в себя респираторные бронхиолы I, II и III порядков, альвеолярные ходы, мешочки и альвеолы (рис. 1.5). От респираторной бронхиолы III порядка отходят от 2 до 4 альвеолярных ходов, переходящие в 3–6 альвеолярных мешочков, состоящих из 4–8 альвеол. Респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы в нижних долях длиннее, особенно в субплевральных зонах. В состав каждого ацинуса входит 10–12 терминальных респираторных единиц [1, 26]. Первые альвеолы появляются уже в респираторных бронхиолах I порядка. Эпителиальная выстилка бронхиол переходит непосредственно в эпителиальную выстилку альвеолярных ходов. Стенки альвеолярных ходов состоят из «входных ворот» или преддверий, альвеол, которые на гистологических срезах представлены замыкательными

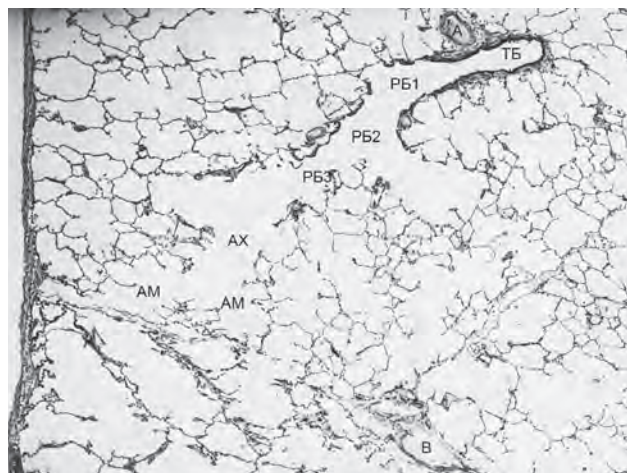


Рис. 1.5. Гистологический срез компонентов ацинуса: А — ветвь легочной артерии; В — ветвь легочной вены; ТБ — терминальная бронхиола; РБ — респираторные бронхиолы трех порядков; АХ — альвеолярный ход; АМ — альвеолярный мешочек (по Kuhn III C., 1995) [62]

пластинками с эластическими волокнами. Каждый ацинус включает до 2000 альвеол. Объем респираторной зоны легких взрослого человека составляет около 3000 мл. Границы ацинусов на гистологических срезах трудно определимы из-за плотного прилегания альвеол. Общее число альвеол в легких — от 100 до 358 млн альвеол [3, 27]. Общая площадь альвеолярной поверхности в зависимости от объема легких составляет 70–80 м² [3].

Альвеолы на гистологических срезах однородны по форме, имеют вид гексагональных многогранников, средний диаметр альвеол составляет 260–290 мкм [3]. Альвеолы разделены между собой межальвеолярными перегородками, которые одновременно являются стенками альвеол (рис. 1.6). Компонентами альвеолярной стенки

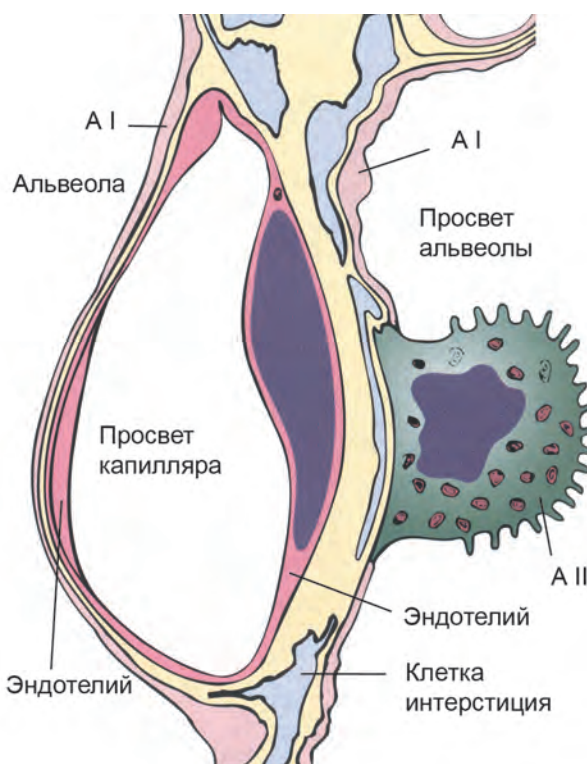


Рис. 1.6. Строение альвеолярной стенки: А I — альвеолоцит I типа; А II — альвеолоцит II типа (по Kobzik L., 1999) [63]

являются надклеточный жидкий слой сурфактантного альвеолярного комплекса (САК), альвеолярный эпителий (АЭ) и его базальная мембрана, однорядная сеть кровеносных капилляров, септальная строма (интерстиций), содержащая коллагеновые и эластические волокна, фибробласты, фиброциты, мигрирующие клетки крови и клетки лимфоидного ряда, ТК, макрофаги, антигенпредставляющие клетки (дендритические клетки и клетки Лангерганса) [5]. На долю альвеолоцитов I типа приходится 8% всех клеточных элементов, альвеолоцитов II типа — около 16%, интерстициальных клеток — 36%, эндотелия кровеносных капилляров — 30%, альвеолярных макрофагов — 10% [28].

Надклеточный жидкий слой имеет двухфазное строение: на границе с газовой средой располагается межфазный сурфактант с поверхностно-активными веществами, под этим слоем жидкая подложка — гипофаза. Альвеолоциты I типа являются структурообразующими клетками, создающими конфигурацию альвеол. Альвеолоциты II типа — секретирующие сурфактант клетки.

Альвеолоциты I типа, средний объем которых составляет 1800 мкм^3 . Эти клетки имеют цитоплазматические выросты толщиной $0,2\text{--}0,4 \text{ мкм}$. Одна клетка покрывает около 5100 мкм^2 альвеолярной поверхности [28], располагается на базальной мембране, в которой выявлены коллаген I типа, фибронектин, ламинин. При сканирующей электронной микроскопии поверхность клеток гладкая, полигональной формы, имеет межклеточные контакты, обеспечивающие непрерывность эпителиального пласта и относительную лабильность в процессе дыхания. Ультраструктурно в цитоплазме клеток имеется овальное ядро, аппарат Гольджи небольших размеров, небольшое число митохондрий, цистерны гранулярной и гладкой цитоплазматической сети, незначительное число рибосом и полисом; микрофиламенты рассредоточены по всей цитоплазме. Клетка обладает низкой метаболической активностью, имеет множество микропиноцитозных пузырьков и везикул (рис. 1.7). Альвеолоциты I типа имеют непрерывный гликокаликс толщиной $20\text{--}80 \text{ нм}$ [9]. В клетках выявлены: эстераза, цитокератин (ЦК) 18, γ -глобаминтрансфераза, рецепторы фактора роста, сигнальные молекулы G-белков, Ca^{2+} -рецепторы и насосы, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), высокое содержание кавеолина-1 и транспортной рибонуклеиновой кислоты (РНК), свободного холестерина в везикулах [29].

Альвеолоциты II типа располагаются в углах альвеол, на базальной мембране, отделяющей тело клетки от интерстиция межальвеолярной перегородки. Эти одноядерные кубические или призматические клетки высокой степени дифференцировки, без цитоплазматических выростов, объемом около 300 мкм^3 . Ядра занимают $30\text{--}40\%$ клетки и расположены центрально. Альвеолоциты

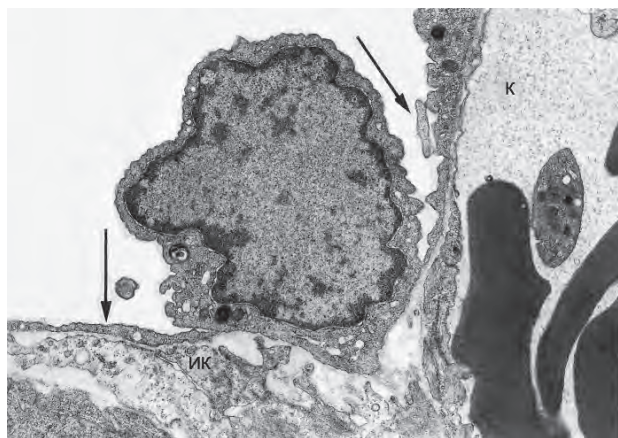


Рис. 1.7. Альвеолоцит I типа: К — капилляр; ИК — клетка интерстиция. Стрелки — цитоплазматические отростки. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 15\,000$ (по Frazer, Pare, 1977) [64]

II типа содержат умеренную гранулярную цитоплазматическую сеть в виде овальных, округлых и вытянутых цистерн, рассредоточенных по всей цитоплазме, небольшой аппарат Гольджи, митохондрии (рис. 1.8). Отличительной особенностью альвеолоцитов II типа является наличие осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) (мембраноподобный осмиофильный материал), размером от $0,1$ до $2,5 \text{ мкм}$ (в среднем 1 мкм), получивших название «цитофосфолипосомы». Общее число их в клетках достигает 150 [9], которые рассредоточены по всей цитоплазме, являясь своеобразными секреторными гранулами, продуцирующими различные белки, включая сурфактантные протеины (SP) — SP-A, SP-B, SP-C, но не SP-D, типичные лизосомальные ферменты, H^+ -транспортер, уникальную α -гликозидазу и другие молекулы [30,

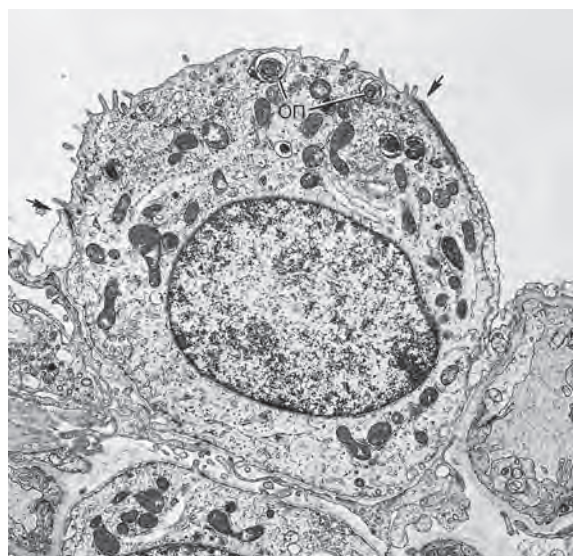


Рис. 1.8. Альвеолоцит II типа: ОП — осмиофильные пластинчатые тельца. Стрелки — межклеточные контакты с альвеолоцитом I типа. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 19\,000$ (по Kuhn III C., 1995) [62]

31], фосфолипиды (ФЛ) сурфактанта, щелочную фосфатазу, ЦК 19, АВС-трансмисмиттер. Наличие в клетках митохондрий, микропероксисом, рибосом и полисом свидетельствует об их высокой метаболической активности. Альвеолоциты II типа синтезируют и секретируют факторы роста эпителия, его репарации и пролиферации.

Альвеолоциты II типа могут пролиферировать и генерировать как себе подобные клетки, так и альвеолоциты I типа, а также факторы роста, такие как фибропластический фактор роста (FgF) и его семейство (FgF-1), фактор роста кератиноцитов (FgF-7), фактор роста гепатоцитов, гепаринсвязанный эпителиальный фактор роста (EgF) [32–34]. Факторы роста стимулируют митоз альвеолоцитов II типа (*in vitro* и *in vivo*).

«Щеточные» клетки, или альвеолоциты III типа, обладают абсорбционной, сократительной, секреторной и хеморецепторной функциями [35]. Отличительной их особенностью является наличие на апикальной поверхности цилиндрических микроворсинок (в виде щетки), состоящих из филаментов, которые глубоко проникают в цитоплазму. У крыс эти клетки составляют 5% от всех альвеолоцитов. У человека альвеолоциты III типа практически не исследованы.

Между полостями альвеол существуют округлые, овальные или неправильной формы отверстия диаметром 2–10 мкм, носящие название «поры Кона», благодаря которым осуществляется межальвеолярный коллатеральный газообмен (рис. 1.9). В легких взрослого человека на одну альвеолу приходится до 20 пор. Поры Кона появляются у детей в возрасте 6 мес.

Около 20% альвеолоцитов II типа, секретирующих сурфактант, находится вблизи пор Кона и, по мнению И.С. Серебрякова (1984) [36], эти поры участвуют в межальвеолярном обмене сурфактанта.

В бронхиальном эпителии дистальных отделов бронхиального дерева существуют нереснитчатые СК — клетки Клара, осуществляющие секрецию по апокриновому типу (рис. 1.10). У человека эти клетки присутствуют только в респираторных бронхиолах II и III порядка. Считается, что клетки Клара производят жидкий нелипидный компонент — материал для гипофазы сурфактанта.

Аэрогематический барьер (син.: воздушно-кровоной барьер, альвеолярно-капиллярная мембрана) сформирован тремя тканевыми компонентами: 1) эндотелий, выстилающий кровеносные капилляры альвеол; 2) эпителий, выстилающий альвеолы со стороны воздушного пространства; 3) слой основного вещества с волокнистыми структурами и клетками соединительной ткани (интерстиций), расположенный между базальной мембраной эндотелия и АЭ. Структура воздушно-кровоного барьера приспособлена к изменению объема альвеол в процессе вентиляции, а также к действию разных сил: внутрикапиллярного давления, тканевой тяги, поверхностного натяжения (ПН) в альвеолах.

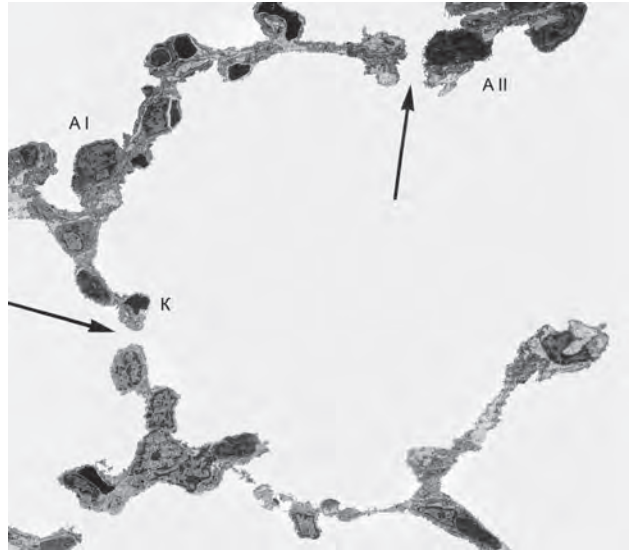


Рис. 1.9. Строение стенки альвеолы с порами Кона (указаны стрелками): А I — альвеолоцит I типа; А II — альвеолоцит II типа; К — капилляр. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 2300$ (по Kuhn III С., 1995) [62]

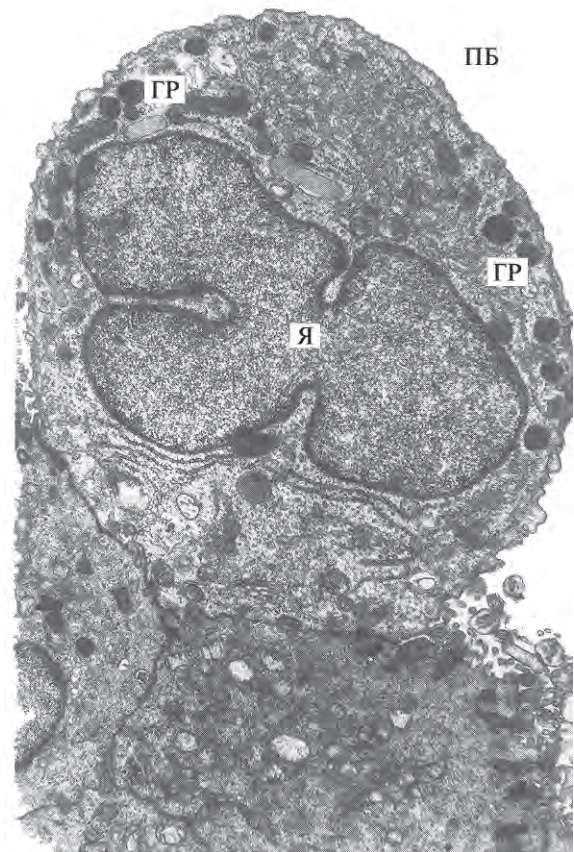


Рис. 1.10. Фрагмент секреторной клетки Клара легких. Немногочисленные электронно-плотные округлые секреторные гранулы (ГР): Я — ядро; ПБ — просвет бронха. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 10\ 000$ (по Романовой Л.К., 2000) [5]

В развитии легких в постнатальном периоде выделяют собственно рост легкого и дифференцировку отдельных его элементов. Наиболее интенсивный рост наблюдается в первые 7 лет, затем в период полового созревания (12–15 лет) этот рост менее интенсивен, в последующие 10 лет наблюдается только рост объема альвеол.


Кровоснабжение легких

Легкие — это орган, получающий кровь из малого и большого круга кровообращения. Малый круг обеспечивает газообмен. По ЛА в легкие поступает венозная кровь, а по легочной вене оттекает артериальная. Бронхиальные артерии относятся к системе большого круга кровообращения. Выделяют верхнюю бронхиальную артерию, берущую свое начало от дуги аорты и снабжающую артериальной кровью бронхи. Задняя бронхиальная артерия отходит от грудного отдела аорты, снабжая кровью легочную ткань, трахеобронхиальное дерево, бронхиальные и легочные лимфатические узлы. Отходя от грудного отдела аорты, бронхиальная артерия сразу делится на правую и левую ветви. Бронхиальные артерии — это артерии мышечного типа с хорошо развитой внутренней и наружной эластической мембраной. Эти артерии можно обнаружить вплоть до уровня междольковых бронхов. На периферии бронхиального дерева они разветвляются на артериолы, прекапилляры, капилляры и анастомозируют с сосудами малого круга кровообращения. С возрастом в них происходят гипертрофия мышечной оболочки, гиперплазия эластических структур, формирование продольного мышечного слоя во внутренней оболочке, что связано с повышением давления в аорте и с необходимостью регуляции потока артериальной крови из аорты в систему малого круга кровообращения [19].

Бронхиальные вены вливаются в *v. azigos*, *v. hemiazigos*, реже в *v. brachiocephalica*. Венозные ветви бронхиальной системы сливаются в области ворот легких с легочными венами, собирая кровь от бронхов, висцеральной плевры в области ворот, трахеобронхиальных лимфатических узлов. Примесь венозной крови к артериальной в легочных венах снижает парциальное давление O_2 по сравнению с альвеолярными капиллярами.

Давление в системе ЛА в норме составляет 20–24 см вод.ст. (15 мм рт.ст. или 1,9 кПа), в

верхних отделах — 120 см вод.ст., в нижних доходит до 36 см вод.ст. Легочное венозное давление в среднем составляет — 8 см вод.ст., в верхних отделах — 4 см вод.ст., в нижних — до 20 см вод.ст. Скорость движения крови по капиллярам не превышает 1000 мкм/с и составляет 35–45% от общего сосудистого сопротивления [37].

В системе малого круга кровообращения выделяют легочный ствол, периметр которого составляет 7,5–8 см, а диаметр — 3,0 см при длине — 3,5–5,0 см. В пожилом и старческом возрасте его просвет расширяется в связи с атрофическими изменениями в стенке. Легочный ствол разделяется на правую и левую легочные артерии. В зрелом возрасте диаметр правой ЛА составляет 2,4 см, левой — 2,0 см. Эти сосуды относятся к артериям эластического типа. В дальнейшем эти две артерии делятся на долевые, сегментарные и субсегментарные артерии. Диаметр просвета долевых артерий равен 1,0–1,2 см, сегментарных — 0,6–0,8 см, субсегментарных — 0,4–0,6 см. Эти артерии относятся к мышечно-эластическому типу (рис. 1.11, см. ). Субсегментарные артерии делятся на артерии уровня междольковых и внутридольковых бронхов, терминальных и респираторных бронхиол, которые относят к артериям мышечного типа. Диаметр просвета междольковых артерий составляет 1200–800 мкм, терминальных и внутридольковых — 400–700 мкм, респираторных — 300–100 мкм. Далее выделяют артериолы уровня альвеолярных ходов, мешочков, стенки которых представлены слоем эндотелиальных клеток и базальной эластической мембраной. Диаметр этих артериол не превышает 50–150 мкм. Затем они разветвляются на широкие прекапилляры, каждый из которых ветвится на 3–4 капилляра, переходящие в посткапилляры. Расстояние от приносящего артериального конца до выносящего венозного составляет в среднем 880 мкм (200–1600 мкм). В этот участок включают 7 альвеол и 14 межальвеолярных стенок с их капиллярами. По данным Э.Р. Вейбеля (1970) [3, 38], одна артериола снабжает участок паренхимы легкого в виде сферы диаметром 300–500 мкм. Легкие имеют от 200 до 300 млн прекапиллярных артериол. Морфометрические данные по внутрилегочным сосудам представлены в табл. 1.2.

Капилляры альвеол — это целая сеть в виде шестигранников с углом между капиллярными

Таблица 1.2. Морфометрические показатели внутриклеточных сосудов

Класс сосуда	Диаметр, мкм	Объем, мл	Площадь поверхности, м ²	Авторы
Артерии	>500	68	0,4	[39]
Артериолы	13–500	18	1,0	[39]
Капилляры	10	60–200	50–70	[38]
Вены	13–500	13	1,2	[40]
Венулы	>500	58	0,1	[40]

сегментами в 120° , они не содержат в своей стенке мышечных элементов. Кровеносные капилляры формируют непрерывное сосудистое «полотно» площадью около $35\text{--}40\text{ м}^2$. Для смежных альвеол одна сторона общей стенки является составной частью одной альвеолы, а другая — составной частью смежной (прилежащей) альвеолы. Длина каждого сегмента капиллярной сети колеблется от $9,5\pm 3,9$ до $14,2\pm 5,2$ мкм, а ширина от $6,3\pm 2,4$ до $9,9\pm 3,5$ мкм. Общее число капиллярных сегментов в альвеолах легких составляет $252\text{--}302\times 10^9$, а общая капиллярная поверхность $43,5\text{--}82,5\times 10^4\text{ см}^2$.

Структурные элементы капиллярной стенки альвеол входят в состав воздушно-кровяного барьера, обеспечивают функцию газообмена между альвеолярным воздухом и кровью. Кровеносные капилляры располагаются в толще альвеолярной стенки, т.е. отделены от воздуха альвеол альвеолами. Эндотелий альвеолярных капилляров, в отличие от эндотелия бронхиальных кровеносных капилляров, образует сплошную, фенестрированную выстилку сосудов. Толщина эндотелиоцита в области ядра составляет $3\text{--}5$ мкм. Внеядерная часть цитоплазмы эндотелиоцитов имеет толщину $200\text{--}500$ нм, но может истончаться до 100 нм [41]. Ядра эндотелиальных клеток овальные или круглые, ядерная оболочка — умеренно складчатая. Эндотелиоциты в легочной паренхиме являются наиболее часто встречаемой клеткой. Так, по данным J.D. Старо и соавт. [28], на эндотелий капилляров приходится 40% всех клеток паренхимы легких. Общее число этих клеток в легких человека составляет $(68\pm 7)\times 10^9$, а один эндотелиоцит в среднем имеет площадь $1353\pm 66\text{ мкм}^2$. Число эндотелиоцитов в артериях и венах малого круга можно рассчитать, исходя из этой величины и площади ветвей артерий и вен малого круга: соответственно $1,4$ и $1,4\text{--}1,6\text{ м}^2$ (поверхность альвеолярных капилляров до 60 м^2) [28].

Поверхность эндотелиальных клеток со стороны просвета капилляров покрыта тонким слоем гликозаминогликанов и гликопротеидов (гликокаликс), который переходит на внутреннюю поверхность впячиваний плазмолеммы (внутриклеточных везикул) [42]. Указанные образования — важнейший механизм трансэндотелиального (транскапиллярного) транспорта. По данным В.А. Шахламова [43], микропиноцитозные везикулы могут иметь диаметр от 20 до 150 нм, являясь подвижными образованиями, которые, перемещаясь через толщу цитоплазмы эндотелиоцита, переносят определенную порцию различных веществ.

Некоторые типы эндотелиальных клеток, в частности эндотелий системы бронхиальных артерий, имеют в цитоплазме особые «люки»-фенестры. Это так называемый фенестрированный эндотелий. Совокупная площадь поверхности эндотелиальных клеток, приходящаяся на долю фенестр, составляет от 6 до 16% . Фенестра яв-

ляется редуцированным до минимальной длины трансэндотелиальным каналом диаметром $40\text{--}80$ нм; чаще фенестры располагаются кластерами [44].

В цитоплазме эндотелиоцитов встречаются редкие лизосомы, липидные капли, тельца Паллада. Имеются мембранные структуры (гликокаликс, ферменты, факторы адгезии), определяемые, прежде всего, со стороны люминарной поверхности эндотелиоцитов и имеющие, по-видимому, отношение к обменным функциям.

Эндотелиальные клетки альвеолярных капилляров лежат на базальной мембране — электронно-плотном образовании толщиной 150 нм, при этом в зоне воздушно-альвеолярного барьера встречаются участки с выпячиванием базальных мембран, альвеолоцитов II типа и эндотелиоцитов [41]. Базальный слой выполняет не только опорную функцию для эндотелиоцитов, но и определяет дифференцировку и стадию формирования клеточной популяции. При повреждении слоя нарушается процесс восстановления эндотелиальной выстилки. Базальный слой осуществляет миграцию лейкоцитов через клеточную стенку. Основной функцией альвеолярных кровеносных капилляров является участие в газообмене между воздухом альвеол и кровью капилляров. Кроме того, эндотелий капилляров осуществляет синтез, секрецию, абсорбцию и деградацию большого числа биологически важных соединений.

Различают 3 основных механизма обмена веществ через капиллярную мембрану:

- диффузия;
- фильтрация-абсорбция;
- микропиноцитоз [45].

Диффузия веществ через мембрану и цитоплазму эндотелия определяется, как указано выше, законом Фика [46]. Для направленной диффузии необходим градиент концентрации вещества по обе стороны мембраны, при этом диффузия определяется как этим градиентом, так и коэффициентом проницаемости эндотелиальной мембраны для данного вещества, умноженным на площадь фильтрации. Вещества, растворимые в липидах, легко диффундируют через всю поверхность эндотелия. Молекулы же воды, так же как и молекулы растворенных в воде веществ, диффундируют через особые структурные образования («малые» и «большие» поры). Для кислорода градиент концентрации составляет 60 мм рт.ст., а для углекислого газа примерно 6 мм рт.ст. [46].

Вторая форма транскапиллярного обмена — фильтрация-абсорбция. Согласно гипотезе Старлинга, силы, определяющие фильтрацию-абсорбцию, включают разницу:

- между гидростатическим давлением внутри капилляра и снаружи от него, в том числе в интраклеточном пространстве;
- между коллоидно-осмотическим давлением в тех же зонах.

Третий способ переноса веществ через капиллярную стенку — микропиноцитоз — осуществляется с помощью микропиноцитозных везикул.

Особый интерес в последнее время вызывают факторы, вырабатываемые эндотелиоцитами и влияющие на проницаемость сосудов, рост эндотелиоцитов и других сосудистых клеток, тонус сосудов, адгезивные свойства поверхности эндотелиоцитов.

Фактор сосудистой проницаемости (он же фактор роста эндотелия) является гликопротеином, связывающим гепарин [47]. Взаимодействие фактора проницаемости/роста с рецепторами эндотелия приводит к активации фосфолипазы С и потока Ca^{2+} , что, в свою очередь, вызывает пролиферацию эндотелиоцитов. Кроме того, при повреждении эндотелиоциты продуцируют богатый цистеином кислый протеин, который через F-актин клеток меняет форму эндотелиоцитов и раскрывает межклеточные щели.

Эндотелий продуцирует факторы, регулирующие рост сосудистых клеток.

Эти факторы в физиологических условиях подавляют пролиферацию гладких мышц сосудов (гепариноподобные факторы) [48], а при повреждении сосудов или регенерации тканей эндотелиоциты синтезируют митогены [49].

Значительный интерес вызвали данные о сосудоуживающих и сосудорасширяющих факторах, продуцируемых эндотелием сосудов, в том числе капилляров альвеол. Подробный обзор их приведен в работе M.J. Peach и соавт. [50]. К сосудоуживающим факторам принадлежат различные эйкозаноиды, в том числе лейкотриены С4 и D4, пептиды, в частности вырабатываемый эндотелием суживающий фактор. Расслабляющий фактор, названный «вырабатываемый эндотелием расслабляющий фактор», точно не идентифицирован. Показана зависимость действия вырабатываемого эндотелием расслабляющего фактора от ингибирования гуанилатциклазы и накопления гуанозинмонофосфата [51, 52].

Важную роль в структурной и функциональной интеграции эндотелиоцитов играют адгезивные молекулы, среди которых выделяют интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов, кадгеринины, селектины и некоторые другие. Интегрины представляют собой семейство интегральных мембранных рецепторов, которые через цитоскелет связывают одну клетку с другой или с внеклеточным матриксом [53]. Кадгеринины — это кальцийзависимые адгезивные молекулы протеинов. Они через винкулин, катенин и α -актин связаны с актином цитоскелета и принимают участие в образовании плотных контактов [54]. Суперсемейство иммуноглобулинов включает в себя прежде всего располагающиеся на плазмолемме эндотелиоцитов иммуноглобулины, T-клеточный рецептор, а также молекулы лейкоцитарной и межклеточной адгезии. Селектины, в частности P-селектин (глико-

протеид с молекулярной массой 190 кДа), который хранится в тельцах Вейбеля–Палладе, представляют собой гликопротеиды. После стимуляции эндотелиоцитов он транслируется на поверхности плазмолеммы и обеспечивает обратимую адгезию лейкоцитов — феномен «катящихся» лейкоцитов [55]. Среди других адгезивных молекул выделяют тромбоцитарный гликопротеин 4 (CD 36), который обеспечивает связь эндотелиальных клеток с одним из белков внеклеточного матрикса — с тромбоспондином.

Капилляры системы ЛА анастомозируют с капиллярами системы бронхиальной артерии и формируют общую капиллярную сеть. После слияния капилляры переходят в посткапиллярные венулы диаметром 40–50 мкм, затем в собирательные венулы диаметром до 100 мкм. Легочные вены собирают кровь не только из капиллярной сети альвеол, альвеолярных ходов, респираторных бронхиол, но и от капиллярной сети плевры, которая получает кровь из легочной и бронхиальных артерий. Из венозных сосудов альвеол кровь собирается в перилобулярные вены в междольковых прослойках, затем в перисубсегментарные, сегментарные, в верхнюю и нижнюю правую и левую легочные вены, которые впадают в левое предсердие. Взаимосвязь между системой легочной и бронхиальной артерии осуществляется помимо капиллярной сети с помощью следующих анастомозов: 1) артерио-артериальные; 2) капиллярные (в стенках респираторных бронхиол); 3) венозные; 4) артериовенозные (между ЛА и бронхиальными венами) [56]. Около 20% крови, проходящей через легкие, не участвует в газообмене: 10% проходит через анастомозы, 10% — по гигантским капиллярам плевры.

Лимфатическая система легких

Поток лимфы в легочной ткани идет вдоль бронхиального дерева и по ходу субплевральной ткани вдоль плоскости плевры и к корню легкого, где расположены лимфатические узлы. Выделяют поверхностную и глубокую сети лимфатических сосудов легких. Поверхностная сеть располагается в висцеральной плевре, глубокая — по ходу бронхов вместе с венами в междольковых, междосегментарных, межсегментарных и междольковых прослойках. Поверхностная сеть состоит из капилляров и крупных сосудов, образующих в плевре петли овальной и прямоугольной формы. Глубокая сеть состоит из капилляров и крупных сосудов, снабженных клапанами. В стенках крупных бронхов лимфатические сосуды лежат в два этажа, анастомозируя друг с другом. Есть данные, что в альвеолах лимфатических сосудов нет [41], вместе с тем обнаружены мелкие капилляры в перибронхиальной и периваскулярной ткани, примыкающей к ацинусу. При ультраструктурном исследовании выявлено, что лимфатические со-

суды (капилляры) ограничены эндотелиальными клетками, которые лежат на электронно-плотном светлом веществе с редкими коллагеновыми волокнами, базальная мембрана в лимфатических сосудах отсутствует. Эндотелиальные клетки фиксированы якорными филаментами [41].

Имеется два основных механизма лимфообращения в интерстициальной среде: 1) свободная диффузия; 2) свободный поток жидкости по градиенту давления (гидростатического и осмотического). Поступление растворов в лимфатические сосуды происходит за счет гидравлического подпора со стороны кровеносных микрососудов, в которых гидравлическое давление выше, а также благодаря повышенному осмотическому давлению в корневых лимфатических сосудах. При нарушении функции лимфатической системы развиваются интерстициальный отек и сосудистая недостаточность, которая реализуется через гидроторакс.

Иннервация легких

Иннервация легких осуществляется симпатическими (из II–III шейных и I–V грудных узлов) и блуждающим нервами. За счет ветвей обоих нервов образуется два сплетения — переднее и заднее, которые связаны с аортальным сплетением. Переднее легочное сплетение формируется за счет ветвей блуждающего нерва, отходящих от него на участке между началом возвратного и перегибом блуждающего нерва через бронхи. Перегиб ветви *n. recurrens* проходит через левый главный бронх, и при сдавлении его могут возникнуть осиплость голоса, частичный парез левой голосовой складки. Эти ветви на передней поверхности бронха образуют сплетения. Симпатические нервы образуют переднее сплетение, отходя от II–III шейного и I грудного узлов, а заднее сплетение — отходя от I–V грудных узлов. Они частично входят в состав сплетений, частично самостоятельно проникают в ткань легких. В состав заднего сплетения входят от 3 до 5 ветвей блуждающего нерва.

На долю функции диафрагмы приходится почти 60% активного дыхания, она иннервируется *n. phrenicus*, *pl. diaphragmaticus*, иногда *nn. vagi*, *n. phrenicus* с правой стороны и связаны через *pl. diaphragmaticus dextra* с *pl. solaris*, слева такие связи встречаются редко. В *pl. diaphragmaticus dextra* обнаруживают от одного до четырех узлов. Париетальная плевро получает веточки от межреберных нервов, легочные нервные сплетения дают ветви к висцеральной плевре.

Иннервация легких осуществляется по афферентному и эфферентному путям [57].

Большое значение нервная система имеет для эпителия бронхов, подслизистого слоя, межальвеолярных перегородок и гладких мышц. Волокна для этих образований миелиновые. В то же время немиелинизированные С-волокна локализуются в терминальных респираторных единицах, в

бронхиолах и альвеолярных стенках. Существует множество предположений о функции С-волокон, предполагают, что они определяют состояние соединительной ткани в момент расширения (полнокровия) сосудов и интерстициального отека. Афферентные волокна принадлежат *n. vagus* и терминальным ветвям ядер продолговатого мозга *n. vagus*.

При трансмиссионной электронной микроскопии были обнаружены интраэпителиальные сенсорные аксоны. Эти аксоны диаметром менее 1 мкм содержат микротрубочки, гладкий эндоплазматический ретикулум [58]. Аксональный транспорт связан сенсорными узелками в подслизистом слое. Ультраструктурно волокна аксональных терминалей содержат множественные мембранные включения и митохондрии, что характеризует механорецепторы. Моторные пучки, которыми богаты легкие, осуществляют свою функцию через симпатическую и парасимпатическую нервную систему. Преганглионарные волокна ассоциированы с *n. vagus*. Постганглионарные симпатические волокна заканчиваются в дыхательных путях, в гладкой мускулатуре сосудов и подслизистых железах.

Постганглионарные парасимпатические волокна локализуются в наружной части гладких мышц и хрящевых пластинок. Также существуют моторные нервные окончания. Ультраструктурно они содержат множество мелких агранулярных везикул и немного митохондрий. Источник и функция их неизвестны, предполагают, что они реагируют на механические и химические воздействия. Другая эффекторная роль нервов в легких — транспорт ионов, которые стимулируются катехоламинами, ацетилхолином, нейропептидами [59–61].

В железах подслизистого слоя трахеи имеются эфферентные окончания холинергических, адренергических, пептидергических аксонов. Ультраструктурно холинергические аксоны имеют мелкие агранулярные везикулы; адренергические — мелкие электронно-плотные везикулы, пептидергические — много больших электронно-плотных. Все эти окончания описаны вокруг трахеальных желез, различий в иннервации серозных и слизистых клеток не обнаружено. Секрцию этих клеток стимулируют мускариновые и адренергические нервы, пептидергические субстанции, а также вазоинтестинальный пептид, который обладает возбуждающим или ингибиторным эффектом на секрцию желез.

Плевро

Плевро состоит из внутреннего и наружного листков. Внутренний листок покрывает легкие и называется висцеральной плеврой, наружный листок — париетальной (пристеночной, костальной) плеврой. Париетальной плеврой выстлана внутренняя поверхность грудной клетки, верхняя

поверхность диафрагмы, боковая и задняя поверхность средостения. Между париетальной и висцеральной плеврой имеется замкнутая полость с небольшим объемом жидкости (около 20 мл). Поверхность листков плевры покрыта мезотелием, расположенным на базальной мембране и соединительнотканной волокнистой основе, состоящей из 3–4 слоев. Поверхность плевры гладкая и довольно прозрачная. Париетальная плевра занимает большую площадь по сравнению с висцеральной и образует три плевральных синуса [44]. Париетальная плевра делится на реберную, диафрагмальную и медиастинальную части. Самый большой синус располагается в месте перехода реберной плевры в диафрагмальную. При самом глубоком вдохе легкое не заполняет весь синус. Только при накоплении более 500 мл жидкости она может быть определена рентгенологически при перкуссии или аускультации. Второй синус расположен при переходе реберной плевры в медиастинальную. Третий, самый меньший по размерам, расположен при переходе медиастинальной плевры в диафрагмальную.

В плевре гистологически выделяют 4 слоя: мезотелий, тонкий субмезотелиальный коллагеновый слой, поверхностный эластический слой, глубокий фиброзно-эластический (решетчатый) слой, который содержит кровеносные сосуды и нервы. Мезотелиальные клетки — вытянутой формы длиной от 17 до 42 мкм и высотой 4–7 мкм. При трансмиссионной электронной микроскопии клетки имеют микроворсинки диаметром 0,1 мкм и длиной 3–5 мкм. Цитоплазма мезотелиальной клетки содержит множество пиноцитозных пузырьков, митохондрий, прекератиновых филаментов (рис. 1.12) [19]. Соединяются эти клетки с помощью плотных межклеточных контактов, включая десмосомы. Под мезотелиальными клетками находятся прерывистая эластическая мембрана, коллагеновые волокна, кровеносные и лимфатические сосуды. Секретция и

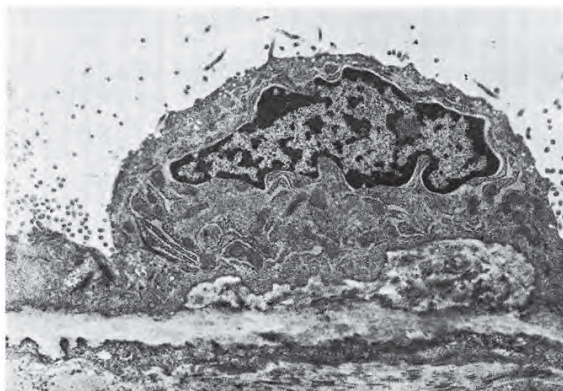


Рис. 1.12. Мезотелиальная клетка висцеральной плевры. Хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, микроворсинки. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 9000$ (по Wang N.S., 1993 [19])

абсорбция плевральной жидкости происходит по закону Старлинга через стомы, расположенные в париетальной плевре, преимущественно в нижних отделах плевральной полости. Стомы открываются в плевральную полость и связаны с лимфатическими сосудами [19].

Аппарат вспомогательных дыхательных мышц состоит из межреберных, лестничных мышц и диафрагмы.

Диафрагма

Диафрагма отделяет грудную полость от брюшной, имеет два купола (правый и левый), обращенных вверх и доходящих до уровня IV–V ребер. Основание диафрагмы прикрепляется к задней поверхности туловища на уровне IV ребра. В центре диафрагмы седловидное вдавление — сердечная впадина, образующая с вершинами куполов диафрагмы сухожильный центр, состоящий из сухожилий и эластических волокон. Остальная часть диафрагмы состоит из мышц. Между сухожильными пучками медиальных ножек и позвоночником имеется аортальное отверстие, в котором расположены аорта, грудной лимфатический проток, аортальное сплетение. Между медиальными ножками находится пищеводное отверстие. Контур диафрагмы в норме гладкий и непрерывный. При поверхностном дыхании купола диафрагмы опускаются на 1–2 см, при глубоком — на 2–4 см. При выдохе диафрагма сокращается и уплощается, при выдохе — расслабляется и поднимается вверх. С возрастом и при эмфиземе легких диафрагма уплощается, смещаясь вниз до уровня VIII ребра.

Сложность строения легких обусловлена многообразием функции дыхания, обмена и нереспираторными свойствами органов дыхания.

Список литературы

См. +

1.2. Развитие легких

М.В. Самсонова, Е.Л. Туманова, Д.А. Жакота, Т.Э. Ворожбиева

Развитие дыхательной системы человека представляет собой сложный многоуровневый процесс, в результате которого формируется сложная с морфологической и функциональной точек зрения структура, основной функцией которой является газообмен. Экспериментально установлено, что морфогенез легких в основном зависит от взаимодействия между легочной энтодермой и окружающей ее мезодермой. Эти взаимодействия строго регулируются во время внутриутробного развития, и любой дефект — генетический или эпигенетический — может привести к формиро-

Таблица 1.3. Развитие респираторного тракта (по Potter's Pathology) [1]

Эмбриональная стадия	
24-е сутки	Формирование трахеального зачатка
26–28-е сутки	Появление первичных бронхиолярных почек
35-е сутки	Формирование зачатков долевых бронхов
Железистая (гландулярная, псевдожелезистая) стадия	
5–12-я неделя	Дальнейшее возникновение бронхиальных ветвей
5–16-я неделя	Железистое развитие легких
12–25-я/26-я неделя	Краниокаудальное развитие трахеальных желез
16-я неделя	Формирование терминальных бронхиол
Каналикулярная стадия	
16–24 нед	Формирование респираторных бронхиол
Саккулярная (мешотчатая) стадия	
24–35 нед	Формирование мешотчатых структур
Альвеолярная стадия	
35 нед — 7–8 лет	Формирование альвеол

ванию различной легочной патологии в постнатальном периоде.

Развитие дыхательной системы человека проходит в несколько последовательных, связанных между собой стадий или периодов, выделенных, прежде всего, на основании морфологических критериев. В современной литературе принято выделять пять стадий развития легких, которые представлены в табл. 1.3.

Эмбриональный период

Первые 2 мес после оплодотворения формируются зачатки всей дыхательной системы. Ранние этапы развития легких напоминают развитие экзокринных желез [2].

Закладка органов дыхания происходит у человека в конце 3-й недели эмбрионального развития. Органы дыхания являются производными пищеварительной трубки (рис. 1.13) [3].

На 26-й день в каудальной части первичной глотки, в центре ее вентральной стенки, позади 4-й пары глоточных карманов, формируется ларинготрахеальная борозда, выстланная энтодер-

мой. Энтодерма дает начало эпителию и железам гортани, трахеи, бронхов и легочной эпителиальной выстилке. Через несколько дней каудальный конец ларинготрахеальной борозды увеличивается в размерах и раздваивается за счет клеточной пролиферации, формируя так называемые первичные бронхиолярные (бронхолегочные) почки. В возрасте 28–32 дня бронхиолярные почки увеличиваются в размерах и происходит второй этап разветвления с формированием трех вторичных почек справа и двух — слева; таким образом начинается закладка первичных долевых почек. Третий этап разветвления приводит к формированию структур, которые в зрелых легких будут соответствовать сегментам. Одновременно с этими этапами краниальная порция зачатка дает сформироваться трахее и гортани, которые к концу данного этапа отделяются от пищевода трахеоэзофагеальной септой.

Большинство авторов сходятся во мнении, что весь процесс ветвления управляется мезенхимальным звеном. На 5–6-й неделе внутриутробного развития структуры энтодермального зачатка «погружаются» в мезодерму, которая играет основную

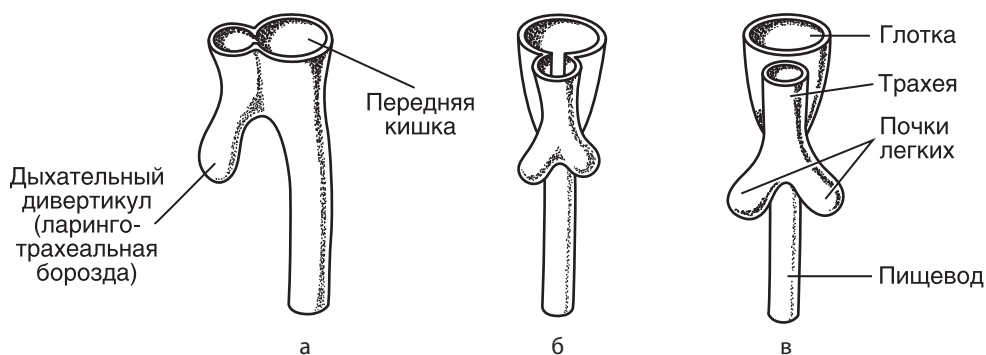


Рис. 1.13. Формирование дыхательного дивертикула (по Гилберту, 1993): а — вид сбоку (3-я неделя развития); б, в — вид с вентральной стороны (4-я неделя)

роль в ветвлении и дальнейшем развитии эпителиальных структур респираторного дерева. К концу эмбриональной стадии происходит ветвление бронхиального дерева путем неправильного дихотомического ветвления. Эксперименты на мышах показали, что процесс ветвления у мышей первоначально идет как моноподиальный, когда от более крупных структур ветви отходят латерально, и только затем, на уровне более мелких бронхов, ветвление становится дихотомическим; развитие конечных отделов воздухоносных путей является смесью моноподиального и дихотомического ветвления, и этот паттерн описан также на легких человека [4]. Ветвление дистальных отделов респираторного тракта по большей части дихотомическое. Такой же тип ветвления описан и у человека.

На эмбриональной стадии легочный эпителий высокий цилиндрический, без видимых признаков дифференцировки, однако на молекулярном уровне некоторые различия дифференцировки все же имеются: например, клетки на дистальных участках начинают экспрессировать матричную РНК для специфичного для легких сурфактантного белка С (SP-C) [5].

Легочная мезенхима, являющаяся производной висцеральной мезодермы, на начальных этапах данной стадии слабо организованная, имеется нехватка сосудистого компонента. Однако экспериментально методом гибридизации *in situ* показано, что на данном этапе уже есть рецепторы FLK-1, которые связаны с фактором роста сосудов (VEGF-фактор). Этот сосудистый предшественник тесно связан с дистальным эпителием во время «индукции» зачатка. Клетки, несущие данные рецепторы, формируют сосудистые сплетения, и весь процесс васкулогенеза заключается в формировании последующих генераций артерий и вен *de novo* путем образования сосудистых предшественников. К концу эмбрионального периода легочные артерии и вены «подключают» эти сплетения к предсердиям, и таким образом к концу 7-й недели внутриутробного развития у эмбриона человека формируется сосудистое русло, которое связывает формирующуюся легочную ткань и сердце.

Фибриллярная ретикулярная пластинка содержит коллагены 1-го, 2-го и 5-го типов, а также фибронектин. Коллаген расположен на местах бифуркации воздухоносных путей и представляет собой поверхностный протеогликан (лиофильная мембрана) на эпителиальных клетках, содержащий 1–2 хондроэтинсульфатные цепочки, 4 гепаран-сульфатные цепочки и ядерный протеин. Лиофильная мембрана может быть разделена на эктодомены, работающие как матричные рецепторы. Базальная пластинка состоит в основном из коллагена 4-го типа и стимулирует прикрепление эпителиальных клеток [6]. Коллаген нужен для нормального морфогенеза ветвления, а коллагеназа заполняет расщелины, что ведет к формированию ветвей респираторного тракта.

Интерстициальный коллаген, особенно коллаген 1-го типа, как полагают, стабилизирует дифференциацию развития воздухоносных путей.

Псевдожелезистая (железистая) стадия протекает с 5-й по 16-ю неделю внутриутробного развития. На этой стадии продолжают рост и ветвление первичных бронхов, которые на данной стадии принято называть «эпителиальными трубками». Конечным этапом этого ветвления (дихотомического и латерального) является образование 22–23 генераций эпителиальных трубочек, и считается, что все воздухоносные пути окончательно развиваются именно в этот период [7]. Стадия получила название «псевдожелезистая», так как при морфологическом исследовании в ткани легких выявляются структуры, напоминающие ацинусы желез, которые отделены друг от друга клетками мезенхимы (рис. 1.14, а, б). Дистальные отделы ветвящихся первичных бронхов и их генераций образуют в дистальных отделах так называемые *терминальные почки*, представляющие собой группы активно пролиферирующих клеток. Терминальные бронхиолы продолжают в ацинарные каналы, которые и формируют в дальнейшем легочные ацинусы на более поздних этапах фетогенеза.

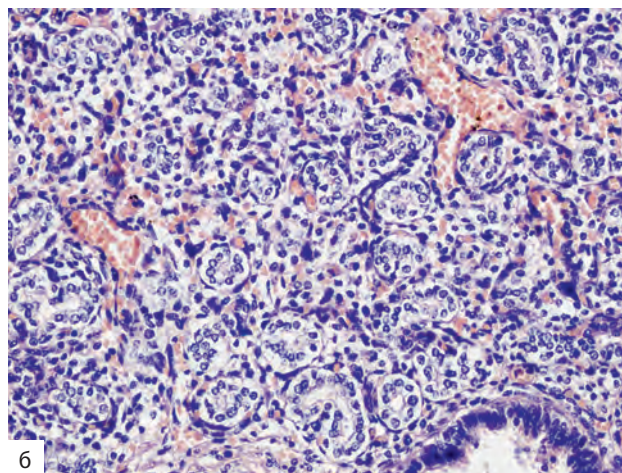
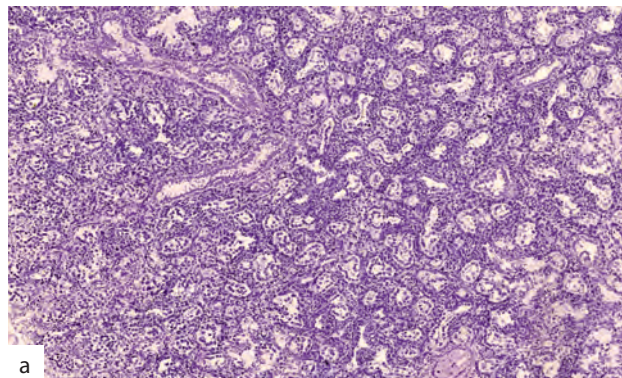


Рис. 1.14. Легкое плода, 15–16 нед внутриутробного развития. Железистая стадия развития легкого: гистоархитектоника паренхимы легкого в эту стадию визуально сопоставима со структурой железистых органов. Окраска гематоксилином и эозином. а — $\times 100$; б — $\times 200$

Изначально эпителий «трубочек» (первичных бронхов) — недифференцированный цилиндрический, он богат гликогеном и содержит малое количество органелл. Дифференциация эпителиальных клеток возникает на протяжении последних 2/3 периода внутриутробного развития и продолжается постнатально. К концу данного этапа уже можно идентифицировать различные типы клеток эпителиальной выстилки (реснитчатый, нереснитчатый, кубовидный эпителий, базальные и нейроэндокринные клетки). Начиная с 13-й недели внутриутробного развития в дистальных отделах легких можно обнаружить дифференцированные клетки. Дистальный эпителий состоит из эпителиальных клеток-предшественниц альвеолоцитов II типа. Общая схема дифференцировки эпителия воздухоносных путей представлена в табл. 1.4 [8].

Мезенхима, как было уже отмечено, контролирует дифференцировку и рост эпителиальных структур; клетки самой мезенхимы неоднородны, делятся путем митоза и концентрируются возле первичных бронхов. Гладкомышечные клетки дифференцируются из мезенхимы и окружают эпителий перпендикулярно к продольной оси бронхиальных трубочек. Этот процесс идет от проксимальных участков к дистальным. Ветви легочных сосудов формируются параллельно с эпителиальным звеном дыхательных путей, лим-

фатические сосуды берут начало от венозных почек. На данном этапе контакта немногочисленных кровеносных капилляров, лежащих в мезенхиме, и первичных бронхов не происходит.

С 10-й по 12-ю неделю появляются первые структуры железистого аппарата трахеи. Они появляются в виде групп клеток, примыкающих к базальной мембране; на краниальном конце их изначально больше, чем на каудальном, железы развиваются в краниокаудальном направлении. Через 9 дней развитие желез доходит до уровня бифуркации главных бронхов. Число желез быстро увеличивается вплоть до 16-й недели внутриутробного развития, затем их появление происходит гораздо медленнее, и к 24-й неделе останавливается. На 16-й неделе внутриутробного развития в протоках желез появляется PAS-позитивная реакция, т.е. они уже секретируют слизь. К 37–40-й неделе внутриутробного развития весь железистый аппарат полностью сформирован. Индекс Рида непрерывно растет до 25-й недели внутриутробного развития, далее остается неизменно равным 0,26 [9].

Каналикулярная (канальцевая) стадия

Рисунок легочного дерева завершает свое формирование на канальцевой стадии (16–26 нед). Данная стадия характеризуется интенсивным развитием сосудистого русла, дальнейшим ветвлением дыхательных путей и увеличением объема мезенхимы [1]. Продолжаются рост и ветвление «эпителиальных трубочек», выстланных однорядным цилиндрическим эпителием (рис. 1.15, 1.16).

Клетки, составляющие проксимальный эпителий, продолжают дифференцировку на реснитчатый, безреснитчатый эпителий и СК. Среди последних можно на данном этапе идентифицировать клетки Клара по наличию в них се-

Таблица 1.4. Сроки дифференцировки эпителия воздухоносных путей человека (Cutz E., 1987)

Неделя внутриутробного развития	Клеточный состав
4	Примитивные эпителиальные клетки
8	Возникновение нейросекреторных клеток, содержащих серотонин и нейронспецифическую энолазу
10	Нейроэпителиальные клетки, содержащие бомбезин
10–12	Пресекреторные и пререснитчатые клетки
12	Слизистые железы
14	Нейроэпителиальные тельца, реснитчатые клетки, пребазальные клетки
16	Бокаловидные, серозные и базальные клетки. Появление преальвеолоцитов II типа и предшественников клеток Клара
24	Альвеолоциты I и II типов
24–26	Клетки Клара
36	Нейроэпителиальные клетки, содержащие гастринвысвобождающий фактор, серотонин, кальцитонин и лейэнкефалин

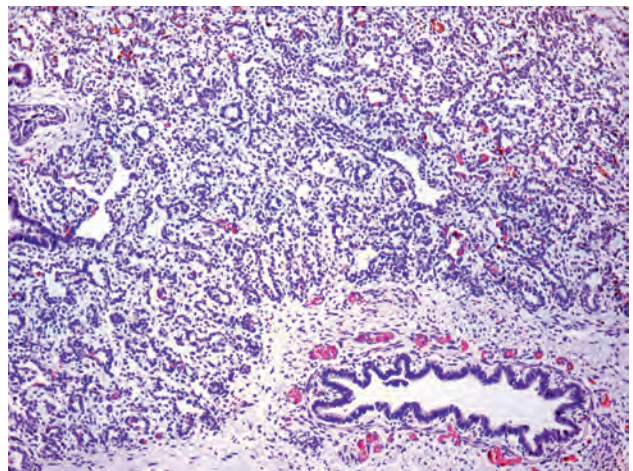


Рис. 1.15. Легкое плода, 17–18 нед. Канальцевая стадия развития легкого: формирование респираторных бронхиол 1–3-го порядка, которые определяют структуру паренхимы для канальцевой и мешотчатой стадий развития легкого. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

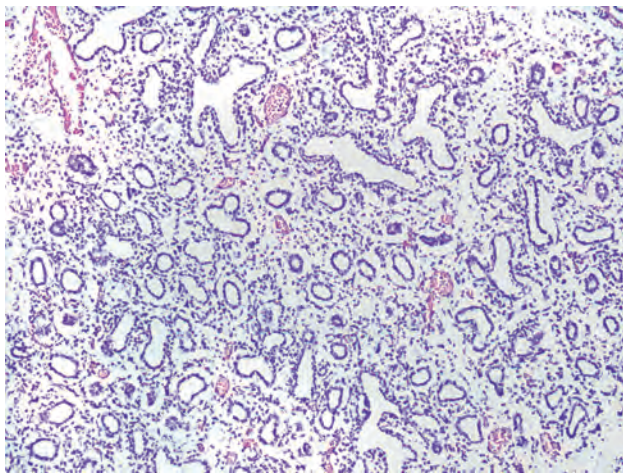


Рис. 1.16. Легкое плода, 19–20 нед внутриутробного развития. Сочетание канальцевой и мешотчатой стадии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

креторного белка CCSP. Железистые каналцы и почки, выстланные кубическим эпителием, расширяются и дифференцируются, в результате чего формируются примитивные ацинусы, состоящие из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Одним из ключевых моментов на этой стадии является дифференциация альвеолоцитов I типа во II. Альвеолоциты II типа, содержащие сурфактант, связанный с белками и ФЛ, на данном этапе находятся в фазе становления, и их можно обнаружить в дистальных отделах воздухоносных путей. Резко разрастается капиллярное звено, проникая в легочную паренхиму. Кровеносное русло формируется двумя путями: первый путь берет начало от сердца и крупных сосудов, второй, как было уже отмечено ранее, — от сосудов, расположенных в легочной мезенхиме. Ангиобласты мезенхимы формируют эндотелиальные каналы, которые, в свою очередь, дают начало капиллярам, венам и артериям, формируя микроциркуляторное русло. Этот процесс начинается уже на эмбриональной стадии и продолжается на псевдожелезистой. Нарушения развития ангиобластного пула из мезенхимы может приводить к появлению так называемой *альвеолярно-капиллярной дисплазии*.

На канальцевой стадии за счет истончения интерстиция происходит сближение примитивных ацинусов между собой, капиллярная сеть окружает развивающиеся ацинусы и приближается к воздушному пространству, образуя контакт с эпителием. Так формируется первичный аэрогематический барьер.

Структура первичных ацинусов на данном этапе развития уже заложена. В течение 20–24-й недели внутриутробного развития количество терминальных бронхиол небольшое, и можно четко проследить наличие 2–3 генераций так называемых *альвеолярных мешочков* на отрезке от терминальной бронхиолы к периферии. Точный механизм

дальнейшего деления этих альвеолярных мешочков неизвестен. К концу канальцевой фазы практически сформирована структура ацинусов, появляется обширная васкуляризация, дифференцируются альвеолоциты I и II типа. В альвеолоцитах обнаруживаются ОПТ, уменьшается количество гликогена, образуются мультивезикулярные тельца и расширяется число везикул комплекса Гольджи, что служит достоверными признаками их дифференцировки. Формирование пневмоцитов I типа важно для появления аэрогематического барьера, в то время как дифференцировка альвеолоцитов II типа важна для выработки сурфактанта. В конце канальцевого периода начинается образование фетальной легочной жидкости, в которой определяются секретируемые альвеолоцитами II типа поверхностно-активные вещества. В конце канальцевого периода начинается активная секреция фетальной легочной жидкости.

Саккулярная (мешотчатая) стадия

В стадию «терминального мешка», которая длится с 24-й по 35-ю неделю внутриутробного развития, терминальные ацинарные трубочки на периферии легких продолжают ветвиться, резко увеличивая площадь воздушного пространства. Одновременно созревают альвеолоциты II типа, что подтверждается повышенным синтезом в них SP-A, SP-B, SP-C, SP-D и ФЛ сурфактанта [10]. На этой стадии ФЛ сурфактанта могут быть обнаружены в фетальной легочной жидкости. Запасы гликогена, которые служат в качестве субстрата для синтеза ФЛ, продолжают уменьшаться, в то время как число осмиофильных телец, содержащих сурфактант, возрастает. Альвеолоциты I типа продолжают дифференцироваться и обеспечивают рост дистальной поверхности легких, увеличивая эффективную площадь газообмена.

В начале данной стадии в стенках альвеолярных мешочков начинают появляться небольшие гребни, которые далее будут соответствовать вторичным межальвеолярным перегородкам в зрелых легких. Гребни удлиняются и формируют неглубокие полости или примитивные альвеолы. В дальнейшем просветы альвеол будут углубляться, будет увеличиваться их число; формируются новые альвеолярные ходы, появляются новые альвеолярные мешочки. Первичные межальвеолярные перегородки состоят из «центрального» соединительнотканного «ядра» с капиллярной сетью по бокам, с каждой стороны. В эту стадию в целом сокращается содержание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках. Последующее слияние базальной пластинки с дистальным эпителием и эндотелием приводит к тесной взаимосвязи между альвеолоцитами I типа и капиллярами, что сокращает расстояние диффузии между воздушным пространством и капиллярным руслом для повышения эффективности газообмена.

Переход от каналикулярной к саккулярной стадии в развитии легких отмечает порог жизнеспособности недоношенного плода. Считается, что до 22 нед внутриутробного развития площадь поверхности газообмена в дистальных отделах легких недостаточна для надежной оксигенации и вентиляции даже при наличии сурфактанта. В настоящее время интенсивная терапия и искусственная вентиляция возможны у недоношенных новорожденных, начиная именно с 22 нед внутриутробного развития. Однако именно на этапе формирования первичного аэрогематического барьера незрелые легкие наиболее чувствительны к гипоксии.

Альвеолярная стадия. Постнатальное развитие легких

Ряд авторов полагают, что начало альвеолярной стадии приходится на 36-ю неделю внутриутробного развития, и к рождению отмечаются сформированные альвеолы, другие авторы не выделяют пренатальный альвеолярный период, полагая, что появление альвеол как морфофункциональных единиц, осуществляющих газообмен, происходит лишь с началом дыхания, когда из легких удаляется фетальная легочная жидкость [11]. Тем не менее альвеолярная стадия является заключительной в развитии легких, рассматривать эту стадию отдельно от саккулярной в пренатальном периоде развития нецелесообразно [12]. В соответствии с классическими представлениями альвеолярная стадия начинается с 35-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до 8 лет [13].

Как следует из названия, в эту стадию происходит формирование истинных альвеол. Альвеолы формируются не только из мешотчатых структур, но также берут начало от дистальных бронхиол, которые перестраиваются в респираторные бронхиолы (рис. 1.17, а, б). Процесс этой перестройки

описывается не всеми авторами в течение пренатального развития легких, более детально этот процесс описан на этапе постнатального развития. Интерстициальный компонент в первичных межальвеолярных перегородках заметно вытягивается и истончается. Одновременно с этим происходит слияние двойной капиллярной сети во вторичных межальвеолярных перегородках в одну. Этот процесс запускается пролиферацией интерстициальных фибробластов с последующим синтезом большого количества коллагена и эластина. В результате стремительно увеличивается количество альвеол — примерно с 30 млн у новорожденных до 300 млн у взрослых [14]. Правомерной является гипотеза о том, что степень альвеоляризации легких отражает степень зрелости плода. Расширение альвеолярного звена в легких сопровождается ростом числа альвеолоцитов I и II типов. Альвеолоциты I типа выстилают на данном этапе 95% поверхности альвеол [15].

Важно отметить, что постадийное развитие легких происходит неравномерно и зачастую можно наблюдать сочетание двух стадий на той или иной неделе внутриутробного развития.

Параллельно с альвеологенезом происходит формирование других функциональных структур легкого, включая кровеносную, лимфатическую системы, нервную ткань и соединительнотканый каркас.

Легочные артерии

Легочные артерии происходят из шестой (легочной) бронхиальной дуги, которая появляется приблизительно на 32-й день внутриутробного развития [16]. Две ветви, происходящие из шестой бронхиальной дуги, обеспечивают приток крови к мезенхиме зачатка легкого. У 11-миллиметрового эмбриона (примерно на 40-й день внутриутроб-

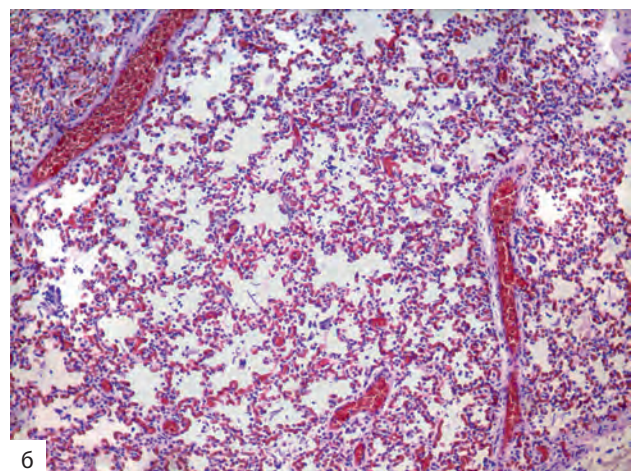
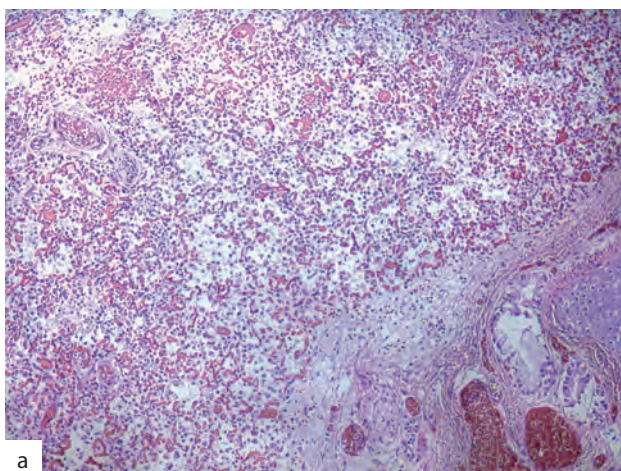


Рис. 1.17. Легкое плода, 37–38 нед внутриутробного развития. В альвеолярную стадию в паренхиме определяются структурно-функциональные единицы легкого — ацинусы. Альвеолы с тонкими межальвеолярными перегородками и выраженной капиллярной сетью. Выстилка альвеол из дифференцированных альвеолоцитов I и II порядка. Окраска гематоксилином и эозином: а — $\times 100$; б — $\times 200$

ного развития) первая и вторая бронхиальные дуги исчезают. Из третьей дуги сформируются сонные артерии, а из левой четвертой — аорта. Левая шестая дуга увеличивается в размерах, и ее дистальная часть становится *ductus arteriosus*, а также проксимальной частью левой ЛА. Дистальная часть правой шестой дуги и дистальная часть правой дорсальной аорты дегенерируют. *Ductus arteriosus* расщепляется и поворачивается, таким образом ЛА оказывается лежащей впереди аорты [17].

Описано два типа легочных артерий: классические, которые сопровождают дыхательные пути и делятся параллельно с ними, и добавочные, которые отходят от классических под прямым углом и обеспечивают кровью воздушные пространства, непосредственно прилежащие к бронхосудистому дереву. Посмертные ангиографические исследования показали, что уже к 14-й неделе внутриутробного развития у плода есть ветвящаяся система легочных артерий, а к 16-й неделе формируются все преацинарные ветви. Удивительно, но добавочные артерии существуют уже на 12-й неделе, в ранней псевдожелезистой фазе формирования легких, когда еще нет тех воздушных пространств, которые будут обеспечиваться этими артериями. Эластические волокна появляются в основной ЛА уже на 12-й неделе внутриутробного развития и становятся все более развитыми, тем не менее, даже у новорожденного они значительно тоньше, чем у взрослого. Незрелые гладкие мышцы появляются на ранних сроках, и артериальное дерево постепенно приобретает очертания такового у взрослого, с наличием артерии эластического типа вплоть до 17-й генерации. Артерии мышечного типа распространяются до терминальных бронхиол к 28-й неделе внутриутробного развития, а их дальнейшее распространение происходит уже после рождения.

Легочные вены

Примитивная легочная вена происходит из инвагинации задней стенки предсердия в синопредсердной области и растет, достигая зачатки легких. Она многократно делится, однако впоследствии за счет сложного процесса слияния две проксимальные ветви объединяются, образуя левое предсердие, в которое впадают остальные ветви, таким образом, входом в левое предсердие являются 4 отверстия, соответствующие основным легочным венам. Легочные вены делятся внутри мезенхимы легких, сливаясь с предсуществующими сосудистыми каналами, затем проходят в междольковой септе на некотором расстоянии от бронхоартериального дерева [18]. Классические легочные вены, соответствующие классическим легочным артериям, образуют аксиальный путь от периферии к воротам, они располагаются в своем собственном соединительнотканном ложе. Кроме того, существует два типа добавочных вен — добавочные вены I типа

дренируют легочные капилляры вблизи классических вен, у этих вен отсутствует собственное соединительнотканное ложе. Добавочные вены II типа собирают кровь из нескольких посткапиллярных притоков, имеют собственное соединительнотканное ложе вблизи классических вен. Добавочные вены I и II типа более многочисленны, чем классические, вливаются в последние под прямым углом.

Преацинарный дренаж легких формируется к 20-й неделе внутриутробного развития, интраацинарные вены продолжают формироваться позже, в том числе и постнатально. К 28-й неделе только разрозненные пучки мышц появляются в легочных венах. К рождению мышечный каркас формируется у части вен, однако наружная эластическая мембрана отсутствует.

Бронхиальные артерии

Бронхиальные артерии плохо изучены. Изначально легкие снабжаются парными сосудами, отходящими от дорсальной аорты, позже эти сосуды исчезают. Бронхиальные артерии описаны у 8-недельного плода, они проходят вдоль воздухоносных путей параллельно хрящам, образуют анастомозы с легочными артериями, однако этот процесс мало изучен [19].

Лимфатические пути

Лимфатические пути обнаруживают в висцеральной плевре при рождении, внутрилегочные лимфатические пути предшествуют развитию внутрилегочных лимфатических узлов [20]. Лимфатические пути плода берут начало из грудного лимфатического протока, плексус в области ворот легкого (вокруг *hilus pulmonis*) с поверхности соединяется с грудным лимфатическим протоком, а изнутри — с внутренней легочной связкой и достигает пищеводного лимфатического плексуса. К 2,2 мес внутриутробного развития лимфатические сосуды, исходящие из *hilus pulmonis*, достигают вен, сопровождающих бронхосудистое дерево, а к 2,5 мес — распространяются по всему легким. К 3,5 мес лимфатические сосуды достигают подплевральных зон, и в них уже образуются клапаны.

Развитие нервной системы

Описано, что ветки блуждающего нерва участвуют в закладке легкого эмбриона человека на 5-й неделе, при этом развитие нервных сплетений бронхов происходит по направлению от крупных к мелким. Одновременно с ними развиваются анастомозы нервных сплетений сосудов [21].

Развитие соединительной ткани

Примитивная мезенхима ответственна за развитие мезодермальных структур. Хрящ появляется в трахее приблизительно на 6-й неделе внутри-

утробного развития, к 11–12-й неделе хрящевые пластинки уже можно обнаружить в долевых и сегментарных бронхах, развитие хрящевого каркаса бронхов происходит вплоть до 24-й недели, к этому времени он полностью сформирован [22].

Основная функция мезенхимы — синтез внеклеточного матрикса. Основные компоненты внеклеточного матрикса синтезируются гетерогенной группой фибробластов и в некоторой степени — эпителиальными клетками, это касается, в частности, формирования базальной мембраны [23].

Главными компонентами внеклеточного матрикса являются коллагены и эластин. Коллагены (в дальнейшем будем писать «коллаген») представлены целым семейством, для легких наибольшее значение имеют коллагены I–V типов.

Коллаген появляется на ранних сроках внутриутробного развития, вовлечен в процессы деления воздухоносных путей, играет важную морфогенетическую роль и является главным соединительнотканым элементом в структуре воздухоносных путей, сосудов, плевры, междольковых септ. Эластин появляется в легочных артериях приблизительно на 1–12-й неделе внутриутробного развития, а в воздухоносных путях — на 20–25-й неделе. В легочной паренхиме эластин лежит вдоль свободных границ вторичных гребешков (в раннюю саккулярную фазу) и вдоль свободных границ входа в альвеолы. У новорожденного эти эластические волокна напоминают рыболовную сеть, существует предположение, что эта «рыболовная сеть» и обеспечивает дальнейшее развитие альвеол [24].

В легких имеется значительное число базальных мембран, включая таковые стенок альвеол, легочных артерий, вен и микрососудистого русла, а также базальные мембраны, окружающие гладкие мышцы и вены [25]. Эпителиальные и эндотелиальные базальные мембраны состоят из клеток интерстиция и неклеточных компонентов, таких как коллаген, эластин, фибронектины и протеогликаны. Компоненты базальных мембран включают коллаген IV типа, ламинин, энтактин/нидоген и гепарансульфат протеогликан. Ламинин ответствен за клеточную дифференцировку и обладает митогенным эффектом. Ряд авторов полагают, что базальные мембраны альвеол участвуют в постнатальном развитии альвеол. Эпителиально-мезенхимальные взаимодействия, вероятнее всего, вовлечены в процесс эпителиальной дифференцировки альвеол, глюкокортикоиды (ГК) играют центральную роль в созревании и секреции сурфактанта альвеолоцитами II типа. Рецепторы к ГК обнаруживают в мезенхиме непосредственно вблизи эпителия. В легком плода глюкокортикоиды стимулируют продукцию фибробластами фиброцит-пневмоцитарного фактора (FPF), который, в свою очередь, способствует синтезу сурфактанта альвеолоцитами II типа [26].

Междольковые септы

Междольковые септы появляются у плода на 18–20-й неделе внутриутробного развития и уже на этой стадии напоминают междольковые септы у взрослых по их количеству и расположению [27]. Междольковые септы более выражены на передней границе верхней и средней долей, в реберно-диафрагмальной зоне и вдоль позвоночника. Коллаген в междольковых септах обнаруживают с помощью иммуногистохимического исследования, начиная с 20-й недели внутриутробного развития.

Плевра

Предполагают, что выстилка плевральных листков состоит не только из мезотелиальных, но и из субмезотелиальных клеток, характеризующихся паракринной функцией. У плода человека клетки мезотелия, изначально кубоидальные, становятся плоскими к 6-й неделе внутриутробного развития. Parietalная плевра уплощается к 8-й неделе, тогда как висцеральная плевра на этом сроке по-прежнему выстлана кубоидальными клетками. Эта разница сохраняется вплоть до рождения, когда первый вдох приводит к уплощению выстилки висцеральной плевры [28].

Постнатальное развитие легких

Темпы и характер постнатального развития легких зависят, прежде всего, от морфофункциональной зрелости организма (табл. 1.5) [31]. К моменту рождения в легких сформированы все морфологические структуры, включая ацинусы. После рождения происходят рост и дальнейшее развитие структурных единиц легких. Процесс роста альвеолярного звена до настоящего времени вызывает споры. Ключевым моментом для дискуссий является вопрос о возможности формирования ацинусов на постнатальном этапе. Наиболее активный рост и дифференцировка всех структур ацинуса с образованием новых альвеол происходят на первом году жизни. К 8 годам структура ацинусов полностью соответствует таковой во взрослом возрасте [29]. После 8 лет рост объема легких осуществляется путем увеличения размеров ранее существующих структур ацинусов до тех пор, пока объем грудной клетки не достигнет стабильных размеров [30].

В строении бронхиальной стенки у новорожденных можно выделить те же слои, что и у взрослых. С ростом организма увеличиваются размеры хрящевых пластинок при уменьшении относительного объема хрящевой ткани в составе бронхиальной стенки, происходит некоторое относительное увеличение мышечного слоя, хотя абсолютное количество мышечной ткани убывает [32, 33]. Аналогично увеличиваются бронхиальные железы. Адвентиция крупных бронхов частично

Таблица 1.5. Изменение размеров структур легких в процессе роста [Polgar G., Weng T.R., 1979] [31]

Возраст	Число альвеол, $\times 10^6$	Площадь альвеолярной поверхности, m^2	Число поколений воздухоносных путей	Площадь поверхности тела, m^2
Новорожденный	24	2,8	—	0,21
3 мес	77	7,2	21	0,29
7 мес	112	8,4	—	0,38
13 мес	129	12,2	22	0,45
22 мес	160	14,2	—	0,50
4 года	257	22,2	—	0,67
8 лет	296	32,0	23	0,92
Молодой взрослый человек массой тела 70 кг	280	75,0	23	1,90
Увеличение с момента рождения	10 раз	21 раз	—	9 раз

замещается жировой клетчаткой. С возрастом нарастает количество эластических волокон в межальвеолярных перегородках и они огрубляются. Межсегментарные прослойки рыхлой соединительной ткани у новорожденного выражены довольно четко, в дальнейшем границы между сегментами сглаживаются и определяются с трудом, особенно в нижних долях [34].

Таким образом, развитие легких включает **эмбриогенез**, происходящий в ранний эмбриональный период, **морфогенез**, определяющий формирование органа и составляющих его структур, **рост** и **дифференцировку**, продолжающихся не только в период внутриутробного развития, но и после рождения.

Список литературы

См. @+

1.3. Генетика заболеваний легких

Г.Ю. Бабаджанова, Н.А. Дидковский

Наряду с заболеваниями, этиологически строго детерминированными наследственностью (генные и хромосомные) или факторами внешней среды (травмы, ожоги), есть большая и нозологически разнообразная группа заболеваний, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутации или сочетания аллелей) и факторов среды. В эту группу входят больные с *заболеваниями с наследственной предрасположенностью*.

Заболевания с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов среды. Именно к данной группе болезней и относятся заболевания бронхолегочной системы.

Наследственная предрасположенность к болезни может иметь полигенную и моногенную основу. Моногенная наследственная предрасположенность определяется одним геном, т.е. связана

с патологической мутацией данного гена, но для патологического проявления мутации требуется обязательное действие одного или нескольких факторов внешней среды, которые обычно точно идентифицируются и по отношению к данной болезни могут рассматриваться как специфические. Пример такого заболевания среди бронхолегочных — муковисцидоз (МВ).

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Свой патологический потенциал они проявляют вместе с комплексом нескольких факторов внешней среды. Это мультифакториальные заболевания. Соотносительная роль генетических и средовых факторов различна не только для данного заболевания, но и для каждого больного. Яркий пример мультифакториального заболевания среди бронхолегочных — бронхиальная астма (БА).

Таким образом, заболевания респираторного тракта в своем большинстве вызваны целым рядом факторов. К ним относятся факторы внешней среды, генетические и случайные.

Генно-технический анализ генов риска бронхолегочных заболеваний

Генно-технический анализ генов риска бронхолегочных заболеваний можно разделить на три составляющие.

Характеристика дефектов протеинов. Молекулярно-генетические технологии используются для характеристики дефектов протеинов с известной физиологической функцией. Благодаря представлениям о дефектах на уровне дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и проистекающих отсюда нарушениях на уровне транскрипции, трансляции и посттрансляционных модификаций можно достичь углубленного понимания молекулярных механизмов патологии. Это хорошо видно в связи с анализом α -1-антитрипсина (ААТ), который хорошо изучен при МВ (дефектный CFTR-протеин и цитохром b558). В некоторых случаях доказа-

тельство генетического дефекта на уровне ДНК значительно проще, чем на уровне протеина, что позволяет использовать молекулярно-генетические технологии для улучшения диагностических возможностей [15]. Это справедливо прежде всего для тех патогенетически релевантных генов, которые можно выделить только из специфических тканей и протеиновые продукты которых невозможно обнаружить в крови или других клинически легко получаемых пробах.

Позиционное клонирование генов риска. Помимо известных стратегических знаний о структуре и функции соответствующих заболеванию протеинов, существует метод — «анализ сцепления», для идентификации патогенетических генов и их протеиновых продуктов. Анализ сцепления проводят в семьях с каким-либо моногенным заболеванием, при этом ищут связь этого заболевания с известными генетическими маркерами, т.е. выясняют, наследуется ли данное заболевание вместе с известными маркерами («сцеплено» ли оно с ними). На этом основании нельзя сразу обнаружить вид и функцию «виновного» гена или его протеина, поэтому сначала определяют лишь его локализацию в человеческом геноме. Позже сам ген клонируют, а его протеиновый продукт описывают. Так, в рамках различных геномных проектов создают карты человеческого генома, в которых обозначены позиции многих сотен генетических маркеров и которые можно использовать для анализа сцепления. Если для одного из маркеров находят тесное сцепление с заболеванием, это показывает, что ген заболевания локализуется в непосредственном соседстве с маркером, и если тем самым можно идентифицировать примерную позицию гена в геноме, то как следствие возможна изоляция гена из соответствующего банка. Технику позиционного клонирования успешно применяют для локализации и изолирования генов. Анализ сцепления применяли для идентификации генов МВ [29], гена хронического гранулематозного заболевания (ХГЗ) и даже для некоторых продуктов IgE [8].

Анализ кандидатных генов. Кроме молекулярной характеристики протеиновых аномалий и позиционного клонирования генов, в настоящее время для выяснения генетической предрасположенности к заболеваниям в распоряжении исследователя имеется и прямой генно-технический анализ кандидатных генов, т.е. генов с предполагаемым патогенетическим вкладом. Этот метод особенно предпочтителен при комплексных, полигенных заболеваниях — коронарной патологии сердца, сахарном диабете 2-го типа, опухолевых заболеваниях [2]. Цель метода — идентификация важнейших генов риска для этих заболеваний и их наиболее частых аллельных дефектов. Естественно, генетический анализ комплексных заболеваний намного сложнее, чем моногенных, но их высокая частота и большое клиническое значение вызывают неизменный интерес у генетиков. Анализ кандидатных

генов предполагает высокоразвитые генно-технические методы для выявления мутаций: применяют различные генно-сканирующие технологии, разработанные именно для выявления кандидатных генов.

Молекулярно-генетические технологии

Человеческий геном в настоящее время практически полностью расшифрован. Изучение структурного анализа такого сложного генома стало возможным благодаря развитию большого числа высокоэффективных молекулярно-генетических технологий. Развитие аналитического инструментария позволило провести полное картирование и как конечную цель — полную последовательность (секвенирование) всего генома [56]. Приведем подробнее некоторые технологии, которые используются для клинического применения и для генетического анализа комплексных заболеваний.

Позиционное клонирование. Клонирование нового гена заболевания — это первый фундаментальный шаг при молекулярно-генетическом анализе какого-либо генетического заболевания. Если отсутствует какая-либо структурная или функциональная предварительная информация о гене, он может быть клонирован при определенных обстоятельствах — на основе его хромосомной локализации. Для этого применяют уже описанный выше анализ сцепления, в котором общее наследование одного генетического маркера и одного заболевания изучается в большой семье с этим заболеванием. При этом маркер ни в коем случае не имеет функционального значения — он является лишь привычным вариантом геномной секвенции (последовательности) ДНК, расположенной вблизи собственно гена заболевания. В случае когда анализируют достаточно большие семьи с клинически четкими картинами заболеваний, возможно определение локализации гена с большой точностью и надежностью. На заключительном этапе предпринимается попытка с помощью клонирования последующих областей геномной ДНК из целевой области и поиска выделенных в ней последовательностей идентифицировать и выделить сам ген заболевания.

Другие способы клонирования. При наличии предварительной информации о связанном с заболеванием протеине можно применять другие методы клонирования. Если известны частичные последовательности аминокислот протеина, можно провести скрининг банка генов человека с использованием смесей олигонуклеотидов, соответствующих возможным последовательностям кодона фрагмента протеина. В таком банке генов содержится общий геном человека в фрагментарной форме. При создании банка генов вносят стохастические (случайные) фрагменты геномной ДНК в клетки (кишечная палочка, дрожжи) с помощью векторов (λ -фаги, космиды, зукариоти-

ческие экспрессионные векторы), в которых они затем размножаются [50]. Типичный репрезентативный космидный или фаговый банк человека содержит около 1 млн индивидуальных клонов, причем каждый — с маленькой собственной частью генома (от 20 000 до 40 000 базовых пар на клон). Если известны биологические функции или антигенные свойства связанного с заболеванием протеина, можно обследовать экспрессионные банки генов с помощью функциональных наборов или специфических антител (АТ) к клону, содержащему искомый ген. Если такой клон идентифицирован, он может быть размножен *in vitro*, при этом он производит огромное число копий гена, достаточное для характеристики гена до полного секвенирования и выделения продуктов протеина в чистой форме. Клонирование генов описанными методами — очень сложный процесс, особенно когда мало предварительной информации об искомом гене.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и характеристика генных дефектов. Точным, хотя и дорогостоящим, методом для характеристики генов заболевания у индивидуальных пациентов можно считать клонирование этих генов и полное секвенирование. Грубую информацию о структурных генных повреждениях получают посредством так называемого рестрикционного анализа. При этом геномную ДНК пациентов разрезают с помощью специфических энзимов (рестрикционных эндонуклеаз), разделяют с помощью электрофореза и гибридизируют с помощью специфического генного зонда [48]. Из полученного таким образом рестрикционного образца распознаются большие генные дефекты, а часто даже патогенные точечные мутации. Современная технология, которую можно использовать для быстрого доказательства таких мутаций, и есть так называемая ПЦР [14]. Технология ПЦР используется для диагностики моногенных, а также инфекционных и злокачественных заболеваний. Ее принцип — размножение (амплификация) *in vitro* сегмента ДНК, имеющегося в мизерном количестве. Это автоматизированный процесс с использованием последовательно специфического праймера — олигонуклеотида и термоустойчивой синтезированной ДНК-полимеразы для энзиматического увеличения количества ДНК на выходе. На практике из нескольких микролитров крови пациента выделяют геномную лейкоцитарную ДНК, которая содержит мизерное количество необходимой для исследования целевой последовательности. Для структурного анализа (например, секвенирования) это количество было бы слишком незначительно, однако с помощью ПЦР оно амплифицируется более чем в 10⁶ раз. Помимо геномной ДНК, могут амплифицироваться и секвенироваться индивидуальные РНК. Для этого сначала выделяют клеточную общую РНК, которая используется для синтеза *in vitro* комплементарной ДНК (сДНК),

а затем амплифицируется как обычная ДНК с помощью ПЦР.

В последнее время появились методы, позволяющие прямо секвенировать ПЦР-продукты из геномной ДНК без предшествующего клонирования [44]. Эта технология освобождает от необходимости клонирования индивидуального гена и имеет большое значение для характеристики генных дефектов. В распоряжении исследователя для реализации этой технологии имеются специальные радиоактивные и автоматизированные протоколы.

Генное сканирование. Хотя ПЦР-амплификация и прямое секвенирование — очень эффективные и быстрые методы для характеристики генных дефектов человека, все-таки пока есть определенные проблемы. Одна из них — обследование (сканирование) гена в целом на наличие точечных мутаций. Эта проблема возникает, например, при анализе кандидатных генов и подозрении, что они несут при определенном заболевании патогенные мутации, распределенные на протяжении всего гена. В качестве предварительного этапа секвенирования при такой проблеме разработали так называемую технику генного сканирования, которая позволяет ответить на вопрос, имеются ли вообще какие-либо мутации в обследуемой области. Тогда при наличии этой предварительной информации, а затем при окончательной характеристике посредством секвенирования возможно ограничение на действительно нужной (позитивной) области обследования. Все техники сканирования базируются на ПЦР-технологии и при относительно небольшой трудоемкости позволяют обследовать гены на наличие мутаций у большого количества пробандов.

Трансфер генов *in vivo*. Существуют следующие принципы генной терапии.

- Дефектный ген, являющийся причиной моногенного наследственного заболевания, замещается на функционально способный ген (генная аугментация). Примером такой генной терапии может служить тяжелый комбинированный иммунодефицит, когда производится трансфер гена аденозиндезаминазы.
- Трансферируется ген, дополнительная экспрессия которого у пациентов при заболевании, не обязательно обусловленном дефектом гена, требует терапевтического воздействия. Примером этого может служить локальная экспрессия цитотоксической субстанции при малигнуме.
- Дефектный ген замещается функционально способным (здоровым) геном (генная коррекция посредством гомологичной рекомбинации) [11].

В первых клинических исследованиях по генной терапии генный трансфер производился *ex vivo*. Так, у пациента забирали целевые клетки генной терапии, например гепатоциты, клетки костного мозга или лимфоциты, изменяли их ген-

но-техническим способом вне организма, а затем вводили вновь. В последнее время разработаны такие векторы трансформирующих генов, которые позволяют проводить у людей прямой трансфер генов *in vivo*. Например, аденовирусные векторы применяют при генной терапии для введения нормального муковисцидозного CFTR-гена в эпителий дыхательных путей пациентов, страдающих МВ [10]. Сейчас интенсивно работают над развитием таких векторов, которые позволяют проводить органоспецифический *in vivo* трансфер в печень, костный мозг, эндотелий сосудов. Разрабатываются и другие способы соматической терапии коррекции гена.

Генное прицеливание (Gene Targeting). Для изучения сложных генетических патомеханизмов важно производство трансгенных животных посредством целевого изменения их генома. Животным создают генетические дефекты и анализируют их биологическое влияние на организм в целом. Речь идет о функции таких мутированных генов, воздействие на организм которых неизвестно или известно лишь частично. У трансгенных животных определенные гены могут полностью инактивироваться (*Gene Disruption*) или целевым образом мутагенизироваться (*Targeted Mutagenesis*). Была создана модель человеческого МВ на мыши, для чего мутагенизировали мышинный гомолог гена человеческого МВ [7]. Близким способом была создана на мыши модель ААТ-дефицита человека. Создают и других трансгенных животных, например, для изучения фермента супероксиддисмутазы.

Известные гены риска респираторных заболеваний

Ген α -1-антитрипсина

В начале 1960-х годов из человеческой сыворотки был выделен трансингибиторный протеин, названный ААТ. ААТ — это гликопротеин острой фазы, он подавляет как трипсин, так и целый ряд серинпротеиназ, а его главная физиологическая роль заключается в ингибировании протеолитического фермента — нейтрофильной эластазы [32]. Дальнейшее изучение ААТ выявило связь между его дефицитом и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Далее были изучены структура, функции и клиническое значение этого протеиназного ингибитора (PI) и показано его аутосомно-рецессивное наследование. Дальнейшее наблюдение за пациентами с ХОБЛ, ассоциированных с ААТ, выявило, что курение значительно ухудшало их состояние и укорачивало жизнь почти на 20 лет [25]. Развитие способов изучения протеина позволило обнаружить новое число вариантов этого протеина, например дефектную аллель Z. Было показано, что некоторые ААТ-дефектные аллели связаны не только с ХОБЛ, но и

с заболеваниями печени: например, гомозиготный носитель Z-аллели был связан с циррозом печени у маленьких детей, тяжелой гепатопатии — с дефектом аллели Mmalton и Mduarte [9].

Дальнейший поиск причины связи между заболеваниями легких и недостатком ААТ привел к развитию так называемой *протеиназно-антипротеиназной теории*. В огромном количестве исследований было показано, что различные протеолитические ферменты нарушают матричную структуру легкого, что ведет к неадекватной работе легких. ААТ — доминирующий протеиназный ингибитор в бронхоальвеолярном смыве (БАС). С недавних пор в распоряжении врачей имеются препараты ААТ, которые реконструируют в легком эластазно-ингибиторный потенциал сыворотки у больных с дефицитом ААТ. Его применяют внутривенно или в виде аэрозоля [22].

Развитие современных технологий открыло новые возможности для анализа ААТ-ассоциированных заболеваний. В 1980-х годах ААТ-ген был локализован, клонирован и секвенирован на хромосоме 14 [42]. Затем были клонированы и секвенированы многочисленные дефекты ААТ-гена, охарактеризованы возможные мутации и их влияние на синтез и функцию ААТ. Клонирование и структурный анализ ААТ-гена позволили провести генетический синтез гликозилированного человеческого ААТ в фибробластах. Появилась возможность прямого трансфера и локальной экспрессии ААТ-гена в дыхательных путях *in vivo* с помощью аденовирусного вектора. Генный продукт ААТ уже можно использовать для внутривенного и ингаляционного введения.

Ген муковисцидоза

Кроме ААТ-гена, известен другой ген риска — причина МВ. В классических случаях эта болезнь начинается в раннем детстве с рецидивирующей легочной инфекции с выраженной бронхиальной дискринией и гиперпродукцией бронхиального секрета с последующим формированием бронхоэктазов (БЭ), рецидивирующими пневмониями и хронической обструкцией дыхательных путей. Больные умирают, как правило, рано. МВ часто ассоциируется с экзокринной панкреатической недостаточностью, следствием чего и является дискриния с развитием густого секрета. Причины этого сочетания до конца не выяснены. Помимо бронхов и поджелудочной железы, отмечается специфический дефект потовых желез: такие больные имеют необычно высокое содержание хлорида натрия в поте, что при сильной жаре ведет к его большим потерям, вплоть до развития коллапса.

МВ наряду с недостаточностью ААТ — самое частое наследственное заболевание белого населения Европы и Северной Америки, приводящее к смерти. При анализе сцепления CF-семей с помощью молекулярно-генетического маркера в 1985 г.

установили локализацию CF-гена на хромосоме 7q 31–32 [52]. Более точную локализацию и клонирование провели в 1989 г. Название «CF-ген» следует из его обозначения — *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), этот ген частично секвенирован и клонирован на искусственной дрожжевой хромосоме. Его экспрессия в эпителии дыхательных путей исправляет дефектную регуляцию хлоридного канала в клетках эпителия. Прямой анализ CFTR-гена показал, что около 2/3 всех CF-хромосом несут специфическую мутацию $\Delta F508$ на экзоне 10, а на остальной 1/3 имеется большое число последующих мутаций. В настоящее время их известно более 170 [40]. Прямой анализ данного гена имеет большое значение для пренатальной диагностики носительства. Наличие $\Delta F508$, гомозиготы или комбинация с другими CFTR-мутациями доказывают диагноз «МВ». Затрудняет постановку диагноза лишь то, что еще не все CFTR-мутации охарактеризованы, а также различие клинического течения МВ и влияния на них экзогенных факторов. Так же как при ААТ-гене, имеется возможность прямого трансфера и экспрессии CFTR-гена в эпителий дыхательных путей. Сначала эту попытку предприняли на моделях животных, а затем у больных тяжелым МВ. По этому же принципу провели первые клинические испытания по генной терапии [11].

Ген NADPH-оксидазного комплекса

Более 30 лет назад, сразу после описания ААТ, было представлено генетическое заболевание, вызванное нарушением антимикробной защитной функции фагоцитов, которое было названо «ХГЗ». Больные страдают повторными бактериальными инфекциями, заканчивающимися в конце концов летально с формированием в легком множественных гранулем. Исследование состояния фагоцитов и метаболизма нейтрофилов у этих пациентов обнаружило, что эти клетки, в отличие от нормальных нейтрофилов, не продуцируют супероксидный радикал (O_2^-), и, таким образом, фагоцитированные бактерии не убиваются. Для строительства действенного антимикробного кислородного радикала необходим O_2 -оксидредуктазный фермент или NADPH-оксидаза, находящаяся в плазматической мембране фагоцитов. Первичным продуктом NADPH-оксидазы является супероксидный радикал.

Было показано, что это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу. Это означает, что заболевание генетически гетерогенно и обусловлено как минимум дефектами двух разных генов: один — X-сцепленный, другой — аутосомный. Открытие того, что X-сцепленная форма связана с отсутствием гемопротеина — цитохрома b558, позволяет предположить, что эта форма представлена X-сцепленно кодирующей компонентой — NADPH-оксидазным комплексом. В 1986 г.

ген для X-хромосомной, цитохром-b558-негативной формы заболевания ХГЗ (Хb-) был клонирован в соответствии с его хромосомной локализацией [47]. Ген кодирует тяжелую цепь цитохрома b558. Позже была разъяснена основа цитохром-b558-активной формы ХГЗ (АВ) с дефектом в α -цепи гена. Помимо этих двух форм, при которых отсутствует мембранный цитохром в одной из цепей, открыли аутосомно-рецессивную цитохром-b558-позитивную форму синдрома периферического воспаления (АВ+), связанную с отсутствием второго, цитозольного компонента NADPH-оксидазного комплекса [34]. ХГЗ — очень редкое заболевание, поэтому методы генной терапии для него не разработаны, хотя теоретически терапия его возможна методом трансфера гена.

Поиск новых генов риска бронхолегочных заболеваний

Наши знания о заболеваниях бронхолегочной системы, полученные различными методами исследования в сочетании с молекулярно-генетическими методами поиска генов риска, помогают лучше сориентироваться в патогенезе этих заболеваний. Выделяют следующие механизмы.

- Нарушение протеиназно-антипротеиназного равновесия в легком, в результате чего нарушается структура легочной ткани (через протеолитические ферменты). Прототипом этого довольно частого генетического дефекта протеиназно-антипротеиназного равновесия служит описанный выше ААТ-дефицит.
- Генетическая регуляция продукции иммуноглобулина Е (IgE) и поиск отвечающих за нее генов. У больных атопией эта регуляция нарушена, что имеет большое значение в патогенезе БА и других подобных заболеваний.
- Нарушение антимикробных механизмов защиты в легком. Расшифровка генов, отвечающих за это нарушение, приведет к лучшему пониманию патогенеза болезней и новым терапевтическим возможностям.

Внутрилегочное протеиназно-антипротеиназное равновесие. В основе патогенеза ХОБЛ лежит протеиназно-антипротеиназная теория, что было показано в экспериментах на животных и у людей. Известно, что протеиназы в легком обладают сильным поражающим механизмом, если неадекватно ингибируются их ингибиторами антипротеиназами. Так, ААТ обеспечивает около 90% антиэластазной активности легкого, а дефицит ААТ — это прототип генетического субтипа ХОБЛ, обусловленного протеиназно-антипротеиназным дисбалансом. В этом случае антагонисты нам известны: это нейтрофильная эластаза и ААТ. О физиологических функциях многих других внутрилегочных протеиназ и их ингибиторов известно очень мало. Однако в последние годы изучены некоторые протеиназы и антипротеиназы (табл. 1.6, 1.7).

Таблица 1.6. Протеиназы

Обозначение	Хромосомный регион	Молекулярная масса, кДа	Происхождение	Субстрат	Ингибиторы
Серинэластаза	19p	—	АГН	Эластин, фибронектин и др.	ААТ
Протеиназа-3	19p	—	АГН	Эластин	Неизвестный
Азурофилин	19p	—	АГН	Эластин	Неизвестный
Катепсин G	14q 11.2	26	АГН	Эластин	α_1 -Антихимотрипсин (АСТ)
Металлоэластаза	—	—	Альвеолярные макрофаги (новый синтез)	Эластин	ТИМР и α_2 -макроглобулин
Металлоколлагеназа	—	—	Специфические гранулы нейтрофилов	Коллаген	ТИМР и α_1 -макроглобулин

Примечание: АГН — азурофильные гранулы нейтрофилов; ТИМР — тканевый ингибитор металлопротеиназ.

Таблица 1.7. Антипротеиназы

Обозначение	Хромосомный регион	Молекулярная масса, кДа	Клетки происхождения	Связывание
ААТ	14q 31–32	52 (12)	Гепатоциты и альвеолярные макрофаги	Эластазы
АСТ	14q 31–32	68 (26)	Гепатоциты и альвеолярные макрофаги	Катепсин G, химазы ТК
α_2 -Макроглобулин	12p 12–13	720	Гепатоциты и альвеолярные макрофаги	Широкий спектр человеческих и бактериальных протеиназ, вирусов, бактерий
Антилейкопротеиназа	—	—	Клетки бронхиального эпителия	Эластаза, катепсин G

Примечание: в скобках указан молекулярный вес углеводных цепей в общем молекулярном весе гликопротеинов.

Активированные нейтрофилы высвобождают кроме серинэластазы еще и катепсин G, протеиназу-3 и азурофилин из азурофильных гранул (см. табл. 1.6), и все четыре энзима поражают эластическую структуру легкого [17]. Активированные нейтрофилы аккумулируются в легких курильщиков, так же как у пациентов с ХОБЛ. Кроме этих «эндогенных» протеиназ при инфекциях бронхиального дерева из разрушенных бактерий высвобождаются высокоактивные бактериспецифические протеиназы, которые принимают участие в разрешении рецидивирующего воспаления при ХОБЛ. Такие защитные функции в легких осуществляются антипротеиназами (см. табл. 1.7).

Благодаря накопленным знаниям с помощью молекулярно-генетических методов были изучены еще два потенциальных гена риска для заболеваний легких — АСТ и α_2 -макроглобулин-ген (A2M).

АСТ — это ингибитор серинпротеиназы с до конца не известной физиологической функцией у человека. Это гликопротеин острой фазы,

который ингибирует химазу ТК и катепсин G (см. табл. 1.7). Он кодируется геном, принадлежащим к генной семье ААТ в регионе q31–q32 хромосомы 14 и удален от ААТ-гена не далее чем на 130 базовых пар [49]. По многим причинам его причисляют к потенциально новым генам риска респираторных заболеваний. Он ингибирует продукцию супероксида в нейтрофилах, регулирует их хемотаксис, индуцированный катепсином G, и стимулирует продукцию протеинов острой фазы после связывания с катепсином G [24]. Описан частичный АСТ-дефицит среди шведского населения (практически у каждого 200-го жителя). Гомозиготы этой дефектной аллели пока не найдены, а гетерозигота для дефектной аллели ассоциируется с нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) [39]. У некоторых пациентов с АСТ-дефицитом были обнаружены сочетания криптогенного цирроза печени с ХОБЛ. Далее с помощью PCR-амплификации и прямого секвенирования были обнаружены мутации АСТ-гена, которые ассоциировались с аномалиями на других протеинах при ХОБЛ. Была установлена

точечная мутация Pro229→Ala, затем Len55Pro молекулярного базиса первых известных дефектов фенотипа ААТ. Эта мутация была обнаружена в семье с тяжелым течением ХОБЛ в трех поколениях.

А2М — это ингибитор протеиназ, который появляется в сыворотке человека в высоких концентрациях (8–10% общего количества протеинов). У человека он не является протеином острой фазы, синтезируется в гепатоцитах, альвеолярных макрофагах и фибробластах. А2М ингибирует намного более широкий спектр протеолитических энзимов, чем ААТ и АСТ, а именно все протеиназы человеческого и бактериального происхождения [4]. Человеческий А2М-мономер кодируется геном на хромосоме 12, который принадлежит генному комплексу с еще как минимум двумя близкородственными генами [12]. А2М-ген крысы и человека клонирован и частично секвенирован, так же как и А2М-рецептор. В то время как уже известны его структура и механизмы влияния *in vitro*, физиологические функции его *in vivo* пока не до конца ясны. Он ингибирует практически все протеиназы и рост *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Influenzaviren*, что соответствует функциям примитивной защитной молекулы и универсального ингибитора протеиназ. Факт его локальной и регулируемой экспрессии в легких благодаря альвеолярным макрофагам позволяет предположить, что при определенных условиях в нем испытывают нужду высвобождаемые через рецептор протеиназы для процесса комплексования и элиминации. А это, в свою очередь, должно приводить к тому, что хронические воспалительные процессы и структурные изменения в легких, согласно протеиназно-антипротеиназной теории, должны уменьшаться. В настоящее время отсутствуют исследования А2М, подтверждающие конкретные клинические проявления генетического дефекта этого протеина. Имеются данные о больных ХОБЛ и с частичным А2М-дефицитом в комбинации с дефектом субклассов иммуноглобулина G (IgG), хотя неясно, причиной или следствием тяжелого состояния больных является А2М-дефицит.

Генетическая регуляция продукции иммуноглобулина E

Атопия — это сложное болезненное состояние, при котором клинической манифестацией являются БА, нейродермит, аллергический ринит (АР) с наличием аллергенспецифических IgE-АТ и повышенного содержания IgE в сыворотке. Хотя генетические элементы атопии до сих пор полностью не изучены, семейная агрегация атопий четко прослежена [51]. Дети с родителями без атопии отягощены в 15% наблюдений, с одним родителем с атопией — в 30%, а с двумя — в 50% случаев. Появление специфических

IgE ассоциируется с главным комплексом гистосовместимости (МНС). Среди людей с уровнем IgE ниже 60 МЕ/ml (примерно 70% населения) атопия встречается приблизительно в 5%, при уровне 200–450 МЕ/ml (10% населения) — в 40%, а выше 450 МЕ/ml — практически в 100% случаев. Общий уровень сывороточного IgE контролируется одним или многими генами, что было доказано в экспериментах на животных. Во многих семьях с атопией проводились анализы сцепления и была доказана тесная связь IgE-ответа с маркером D11S19 на хромосоме 11q [8]. Для выявления более точной локализации пытаются применять позиционное клонирование.

Защитные антибактериальные механизмы легких

Система защиты легких сложна и до сих пор не до конца понятна. Однако два аспекта: антимикробные протеины фагоцитов и селективные состояния недостатка иммуноглобулинов — являются очень интересными.

Фагоциты (нейтрофилы и эозинофилы, моноциты и макрофаги) — эффекторные клетки антимикробной защиты. Они уничтожают микроорганизмы посредством оксидативных и неоксидативных механизмов.

ХГЗ, описанное выше, — хорошо изученный генетический дефект с такими механизмами. Оно обусловлено дефектом энзима NADPH-оксидазы, что делает невозможным адекватную оксидативную защиту от микроорганизмов. К неоксидативным механизмам относится высвобождение антимикробных протеинов фагосом, однако генетические дефекты таких протеинов до сих пор не выяснены.

Синтез и функции иммуноглобулинов классов IgG и IgA, так же как и IgE, — процесс комплексный, а интерпретация клинических проявлений иммунодефицита, который мы наблюдаем у большинства пациентов с ХОБЛ, очень сложна. Так, полный недостаток иммуноглобулинов A (IgA) — частый иммунный дефект, который ассоциируется с синопульмональными инфекциями вирусного и бактериального генеза и часто наблюдается у больных атопией. Генетическая основа такого дефекта абсолютно неясна, как и IgG (субкласс IgG2, IgG4). Такой же минимум генетической информации имеется о других классах иммуноглобулинов.

Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) представляет собой наследственную гетерогенную патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования. Вследствие несостоятельности мерцательного РЭ и нарушения его цилиарной функции у больных может развиваться целый

спектр поражений различных внутренних органов, однако более всего страдает респираторная система, о чем свидетельствует наличие рецидивирующих бронхитов и затяжной пневмонии. Считается, что 50–60% ПЦД приходится на синдром Картагенера [7]. Впервые этот синдром описан в 1904 г. А.К. Зивертом, но более детальное описание данной патологии, ее семейных форм было представлено М. Картагенером в 1933 г. [28]. Синдром Картагенера (синдром Зиверта–Картагенера) — это триада, включающая в себя БЭ, синуситы и *situs viscerus inversus*. В 1970-х годах R. Eliasson (1977) и В. Afzelius (1978) выявили у больных с данной триадой дефект строения аксоном ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов [41]. Таким образом, в основе ПЦД лежит генетически детерминированное изменение его ультраструктуры. В настоящее время при ПЦД их описано свыше 20 [5]. Применяя метод кандидатного картирования, хромосомы 3p, 4q, 5p, 7p, 8q, 10p, 11q, 13q, 15q, 16p, 17q и 19q обозначили как геномные регионы, которые могут быть ассоциированы с ПЦД [18]. Анализ семей с наследственной декстрапозицией указывает на связь с хромосомами 8q и 19q. При исследовании по сцеплению фенотип синдрома Картагенера в арабских семьях был картирован в области 19q (19q13.3-qter) [16]. Облигатными признаками патологии считаются отсутствие или недоразвитие динеиновых ручек, отсутствие радиальных спиц, нексиновых связок, нарушение числа дублетов и синглетов. Динеиновые ручки являются носителями АТФ-активности, превращающей химическую энергию АТФ в механическую энергию движения ресничек. В последние годы динеиновые дефекты связывают с мутацией в области короткого плеча хромосомы 9 (9p21–p13), а причину «дефицита» динеиновых ручек — с 8q и 16pter [21]. Утрата динеиновых ручек, что происходит в 70–80% наблюдений ПЦД, приводит к неподвижности ресничек. В 2002 г. Н. Olbrich и соавт., обследовав 7 человек из 6 семей с синдромом Картагенера, обнаружили мутацию в гене *DNAH5* (*axonemal heavy chain dynein type 5*), расположенном в геномном регионе 5p15–p14. Другая группа исследователей показала мутацию в гене *DNAH11* (*axonemal heavy chain dynein type 11*). Также при изучении гена *DNAH11*, располагающегося в области 7p21 хромосомы, были идентифицированы мутация в 82-м экзоне и гомозиготная нонсенс-мутация (R2852X) [3]. У пациента с синдромом Картагенера была установлена мутация в гене *DNAI1* (IC78) (9p21–p13) [30]. В одном из последних исследований 30 семей с ПЦД было установлено 33 новых (12 нонсенс-, 5 сплайсинг-, 8 миссинг-мутаций и 8 мутаций со сдвигом рамки считывания) и 2 известные ранее мутации в гене *DNAH5* [36]. Интересно, что у 6 (32%) из 19 обследованных семей с ПЦД из Северной Америки была обнаружена новая основная мутация в 10815delIT.

Анализ последних исследований по поиску генетических маркеров генов бронхолегочной патологии

В Южной Атлантике есть один маленький остров — Тристан да Кунха, который считается «островом астматиков». Каждый третий житель острова страдает БА, что абсолютно не связано с факторами внешней среды: просто из 15 первых поселенцев — жителей острова — трое страдали БА. Интересно, что эти наблюдения не связаны с состоянием атопии, так как частота позитивных аллерготестов среди жителей острова не выше, чем в других частях планеты [43]. Скорее всего, жители острова унаследовали состояние гиперреактивности бронхов.

Английское проспективное исследование показало, что среди рожденных в 1946 г. детей по достижении ими 4-летнего возраста у 6,2 на 1000 человек была диагностирована БА [54]. Дальнейшее наблюдение за этими людьми показало, что среди их детей уже было 18,9 на 1000 больных БА детей. Ссылка на лучшую диагностику БА в последние годы вряд ли может объяснить такой резкий подъем.

Исследование стационарных пациентов в Германии показало, что позитивный по БА семейный анамнез встречается при экзогенно-аллергической форме БА в 81% наблюдений, когда больные указывают на повторные случаи БА в семье (у родителей, братьев, сестер или детей) [43]. А среди пациентов с терапевтической патологией в Германии в 20% наблюдений имеется указание на семейную отягощенность по БА.

Считается, что наследуется состояние гиперреактивности бронхиальной системы, но то, как реализуется эта гиперреактивность, во многом зависит от факторов окружающей среды. Факторами риска развития БА у детей раннего возраста считаются:

- семейный анамнез (БА у матери — действительно больший фактор риска, чем у отца, но наибольший риск — при наличии БА у обоих родителей);
- указание на атопический статус, например атопическая экзема (нейродермит);
- повышенный уровень IgE в крови пуповины;
- наличие эозинофилов в крови 9-месячного ребенка;
- позитивные кожные аллерготесты у ребенка после 6 лет.

В то же время имеются совершенно противоположные данные: так, в Швеции при исследовании 7000 монозиготных (однойцовых) близнецов показано, что, несмотря на абсолютную их идентичность, только 20% пар страдают астмой [13]. Возможно, этот «астматический вклад» наследуется по какому-то единичному гену аутомально-доминантным путем и клиническое про-

явление во многом детерминировано факторами окружающей среды.

Некоторые сильные генетические компоненты БА уже известны. По данным эпидемиологических исследований, патогенез этого заболевания в значительной степени детерминирован генетическими факторами [45]. При этом результирующая клиническая картина заболевания у пациентов проявляется под воздействием экзогенных факторов — это так называемая фенотипическая манифестация генетической предрасположенности.

Клиницисты всегда обращали внимание на семейную агрегацию этого заболевания; не хватало только соответствующих молекулярно-генетических технологий. Современные технологии позволили изучить роль генов в патогенезе БА, которые в настоящее время изучаются структурно и функционально, вплоть до их молекулярных деталей. Поиск естественно встречаемых дефектов в кандидатных генах наряду с анализом трансгенных экспериментальных моделей и рекомбинантных штаммов животных — это многообещающая возможность приблизить решение проблемы комплексной генетической предрасположенности к заболеваниям.

Предшествующие исследования на семьях больных не подтвердили гипотезу о простом менделевском наследовании БА в целом, что определило продолжение активных генетических исследований [1].

В Австралии для определения кандидатного гена БА провели мутационный скрининг гена *IFN- γ* [19]. Ген *IFN- γ* расположен на хромосоме 12 — в регионе генома, связанном с БА. Было проведено исследование ПЦР геномной ДНК соответствующих регионов у 265 пациентов из двух популяций — Западной Австралии и Венесуэлы. Мутации в гене *IFN- γ* оказались недостоверными, что не позволило считать этот ген маркером БА в этих популяциях.

В Австралии изучали семейную агрегацию БА среди местного населения [26]. Пробандами выступали люди, рожденные в 1961 г. Всего изучено 7394 семьи с 41 506 членами семей. Главной задачей этого популяционного исследования было выяснение вопроса о наличии действительной семейной агрегации БА в семьях, ее связи с факторами внешней среды и генетическими факторами. Были применены и проанализированы различные модели наследования БА — регрессивное моделирование в сочетании с эффектом «родитель—ребенок», олигогенное моделирование, менделевское распределение наследования, менделевская модель, кодоминантная модель, доминантная модель, а также рассчитаны соответствующие коэффициенты наследования. Показано, что, во-первых, скорее всего, имеется не один главный локус, ответственный за БА, во-вторых, гены БА в популяции наследуются

кодоминантно, а факторы окружающей среды в развитии БА у жителей Австралии не являются доминирующими; тем самым был доказан вклад генетических факторов в развитие БА.

В Германии изучили ассоциацию высоких уровней сывороточного IgE с HLA-DR и маркерами на хромосоме 5q31 и хромосоме 11q13 [53]. Предварительные исследования выявили связь между общими сывороточными концентрациями IgE и областью хромосомы 5q31, а также с локусом атопии хромосомы 11q13. Этим данным противоречили другие, указывающие на то, что управляемая антигенами продукция IgE контролируется в основном комплексом генов II класса МНС. Настоящее же исследование проанализировало ассоциацию между фенотипом высоких уровней сывороточного IgE и шестью микросателлитными маркерами хромосомы 5q31 и 11q13, а также и HLA-DRB1 в рандомизированной выборке взрослых. 129 человек с уровнем IgE выше 200 МЕ/мл и 266 контрольных участников с IgE \leq 200 МЕ/мл были генотипированы на 5 микросателлитных маркеров хромосомы 5q31, а именно на D5S436, D5S393, D5S210, IL-4 и -9; на один микросателлит хромосомы 11q13, а именно FCER1B, и все они типированы на HLA-DRB1. Результаты анализировали в соответствии с тестом Фишера. Показано, что ни один из маркеров не ассоциировался достоверно с высоким уровнем IgE, хотя была найдена слабая ассоциация высокого уровня IgE с генами *IL-9*, *FCER1B* и *HLA-DRB1* при сравнении с контролем.

Генетический контроль взаимосвязи БА с уровнем сывороточного IgE изучали в изолированной популяции Финляндии [31]. Учитывая, что геномный регион хромосомы 5 предварительно применялся для изучения уровня IgE, а также бронхиальной гиперреактивности (БГР), т.е. наследственной предрасположенности к астме, решили изучить данный регион. Чтобы подтвердить эту связь, ограничить исследуемую область генома, и использовали изолированную популяцию. 16 полиморфных маркеров, включая гены *IL-4* и *-9*, были упорядочены и генотипированы в 157 ядерных семьях. В результате не было обнаружено генетической связи в sibлинговых и кузино-вых парах между этими маркерами на хромосоме 5q как с сывороточным уровнем IgE, так и с БА. Также провели анализ ассоциаций гаплотипов. При этом установили, что в данной изолированной финской популяции вариации аллелей хромосомы 5q31 не участвуют в наследовании уровня сывороточного IgE и развития БА.

В штате Колорадо (США) с 1998 г. проводится большое национальное исследование «Кандидатные гены и БА» [46]. Изучают вопросы патофизиологии БА, генетики и физиологии цитокинов, физиологии генов, генетики *IL-4*, физиологии *IL-4*, генетики маркеров связи, генетического полиморфизма. Результаты этого ис-

следования должны внести ясность в решение вопроса о генах БА.

В штате Аризона (США) проведено исследование связи циркулирующих в крови эозинофилов с маркерами хромосомы 5q [38]. Хорошо известно, что эозинофилия сопряжена с риском развития БА, при этом ее генетическая регуляция не изучена. Изучались связи между циркулирующими эозинофилами и 9 маркерами хромосомы 5q31–33 у сиблинговых пар (*sib-pair analysis*). Показано, что контролирующие эту связь локусы могут быть представлены на этой хромосоме, контролирующей циркуляцию эозинофилов пропорционально общему числу клеток белой крови.

В 1999 г. в Германии создан банк данных, содержащий 88 исследований по связям и 72 исследования мутаций при БА и аллергии, который постоянно пополняется [24].

В то время как многие генетические исследования по БА сфокусированы на молекулах и генах, которые участвуют в процессах воспаления и иммуномодуляции, позиционное клонирование гена *ADAM33* открыло новые возможности в респираторных исследованиях. Ученые, открывшие роль гена *ADAM33* при БА, описывают, как «длинная и путаная дорога сначала завела» их «так далеко — к позиционному клонированию гена *ADAM33*, а потом вернулась обратно к истокам — его возможной роли в формировании бронхиального дерева» [27].

Табачный дым и пылевые загрязнения (в том числе и профессиональные) — известные факторы риска ХОБЛ. Хотя курение в данном случае — важнейший фактор риска, только у 15% курильщиков развивается эта болезнь. Семейные исследования, проведенные в ФРГ, показали, что для развития ХОБЛ необходима важная полигенная компонента. Исследования 252 пар среди монозиготных близнецов и родных братьев-сестер курильщиков подтвердили повышенную частоту риска развития ХОБЛ по сравнению с пробандами, не имеющими родных сибсов. В настоящее время можно с уверенностью говорить о роли гена, подавляющего α_1 -протеазу в развитии ХОБЛ (API-ген). Однако API-ген содержит огромное число секвенц-вариаций, из которых за данный функциональный дефект отвечает точечная мутация на 5-м экзоне. По соседству с API-геном располагается ген, подавляющий протеазу АСТ, две секвенц-вариации которого также «вносят вклад» в развитие ХОБЛ. Другие кандидатные гены ХОБЛ — гены коллагеназы (*MMP-1*) и ген желатиназы В (*MMP-9*). Генами-кандидатами воспалительного процесса при ХОБЛ являются гены системы лимфогематопоеза — ген фактора некроза опухоли α (TNF- α) и гены интерлейкинов (IL). Кандидатными генами для компенсации оксидативного стресса являются гены супероксиддисмутазы и гены микросомальной эпоксидгидролазы [55].

Ген ткани ингибитора металлопротеиназ (TIMP-2) существенно предрасполагает к разви-

тию ХОБЛ, причем исследования в этом направлении настолько интенсивны, что практически ежегодно идут новые сообщения об изученных полиморфизмах [20].

Интересны данные по изучению генетики легочной гипертензии. Семейную идиопатическую легочную гипертензию изучали как в спорадических случаях, так и в семьях с накопленными случаями данного заболевания. Показано, что болезнь наследуется аутосомно-доминантным путем. Дефект находится в области гена костного морфогенетического рецептора протеина типа II, который кодируется как трансформированный ростовой фактор β . Показано также, что чисто спорадических случаев данного заболевания не существует, так как при тщательном генетическом семейном анализе обнаружено, что в основе заболевания всегда существует мутация данного гена. Анализ наблюдений ассоциации идиопатической легочной гипертензии с наследственной геморрагической телеангиэктазией показал, что в развитии идиопатической легочной гипертензии может быть также вовлечена мутация гена активин-рецептор-киназы 1. В связи с полученными данными развиваются подходы для генетического консультирования и помощи в семьях с повторными случаями данного заболевания.

Эволюция — это логичное объяснение межпопуляционных различий специфических аллельных частот, если вовлеченные гены имеют связанные друг с другом функции, гетерогенные аллели имеют схожие функциональные последствия, вовлеченные гены не связаны хромосомально между собой [33]. Такая комбинация факторов может привести к биологически логичным, повышающим стойкость к выживанию взаимовлияниям генов и окружающей среды. Было показано существование постоянства между частотами аллелей в генах, которые связаны с иммунным ответом Т-хелперов 2 (Th-2) у людей с различным происхождением, но проживающих в климатически сходных регионах. Ответы Th-2 развились у млекопитающих для противостояния паразитарной инфекции, особенно против гельминтов. Современный человек произошел из тропической Африки, где он постоянно сталкивался с гельминтами. Сравнительно недавно человечество мигрировало в более холодные и сухие климатические зоны, которые для большинства гельминтов оказались неблагоприятными, поэтому у них появились сложности с размножением. Генетическая тенденция к сильным ответам Th-2 привела к лабильности здоровья. С одной стороны, человек приобрел устойчивость к паразитарной инфекции, а с другой, у него повысилась врожденная предрасположенность к аллергическим и атопическим заболеваниям. В данных процессах участвуют специфические аллели IL-4 и его рецепторов, IL-10 и -13, β -цепь рецептора IgE, адренергический рецептор β 1, α -цепь TNF. Данные полиморфизмы, специфичные для

популяции, имеют большое значение для развития заболеваний. Высокая частота БА у мигрантов из тропических регионов, переехавших в более умеренный климат, связана именно с этими процессами. Следует отметить высокую вероятность того, что повышающаяся ассимиляция в западное общество 2 млрд человек из тропиков может привести к быстрому росту заболеваемости БА, поскольку такое население уже имеет высокую генетическую предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

Большое распространение бронхолегочной патологии в развивающихся странах — предмет для беспокойства в будущем [37]. Поэтому в настоящее время на первый план для исследователей выдвигается изучение генов, взаимодействующих с окружающей средой. Окружающая среда — это ключ к пониманию генетики. Генетические ре-

зультаты не могут иметь большого смысла, если окружающую среду не брать во внимание. Ученые постепенно приходят к выводу, что изучение генотипов только в изолятах может завести в тупик. С другой стороны, целый ряд генетических факторов, сцепленных с определенным заболеванием индивидуума, приводит к развитию болезни в том случае, если конкретные пусковые механизмы окружающей среды тоже существуют. Это и объясняет тот факт, почему так трудно определить генетические маркеры для мультифакториальных заболеваний, и подчеркивает необходимость мультидисциплинарных подходов для объективной оценки генетических данных.

Список литературы

См. 

2.1. Респираторная функция легких: вентиляция, газообмен и кровообращение

З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, А.В. Черняк, С.Ю. Чикина, Ж.К. Науменко

В настоящем разделе рассматриваются вентиляция и кровоток, лежащие в основе газообмена. Хотя легкие имеют целый ряд нереспираторных функций, таких как метаболическая и удаление нежелательных компонентов из циркуляторного русла, тем не менее дыхательная функция является основной. При болезнях органов дыхания часто нарушаются вентиляция, кровоток и газообмен, что может приводить к дыхательной недостаточности (ДН) и смерти.

Вентиляция

Дыхательные пути представляют собой последовательность разветвляющихся трубок. По мере деления они становятся уже и короче, количество их возрастает по мере проникновения в легкие. Все эти бронхи, включая терминальные бронхиолы, представляют собой *проводящие дыхательные пути*. Их функцией является функция проведения в газообменные отделы легких. Поскольку проводящие дыхательные пути не содержат альвеолы, то они представляют собой *анатомическое мертвое пространство*.

Каждой респираторной бронхиоле сопутствует респираторная единица — *ацинус*. Каждая терминальная бронхиола делится на респираторные бронхиолы, от стенок которых отпочковываются единичные альвеолы. Далее идут альвеолярные ходы — структуры, полностью связанные с альвеолами. Этот отдел легких, где присутствуют альвеолы, называется *респираторной зоной*. Отдел, расположенный дистально по отношению к терминальным бронхиолам, называется еще *переходной* или *респираторной зоной*, так как отделы респираторных бронхиол, где альвеолы отсутствуют, не выполняют респираторной функции. Дистанция от терминальной бронхиолы до наиболее дистальных альвеол составляет всего лишь 5 мм, тем не менее респираторная зона составляет большую часть легких (ее объем около 2–3 л).

Сегодняшние представления о морфологии дыхательных путей с функциональной точки зрения во многом базируются на работах Weibel. В этих работах измерялись количество, длина, ширина и углы деления дыхательных путей. Были предложены модели, которые хотя и являются идеализированными, тем не менее они делают возможным различные виды анализов респираторных кривых (таких как кривая «давление—объем»).

Наиболее часто используется так называемая идеализированная модель А (рис. 2.1), в которой первые 16 генераций, включая терминальные дыхательные пути, составляют проводящую зону.

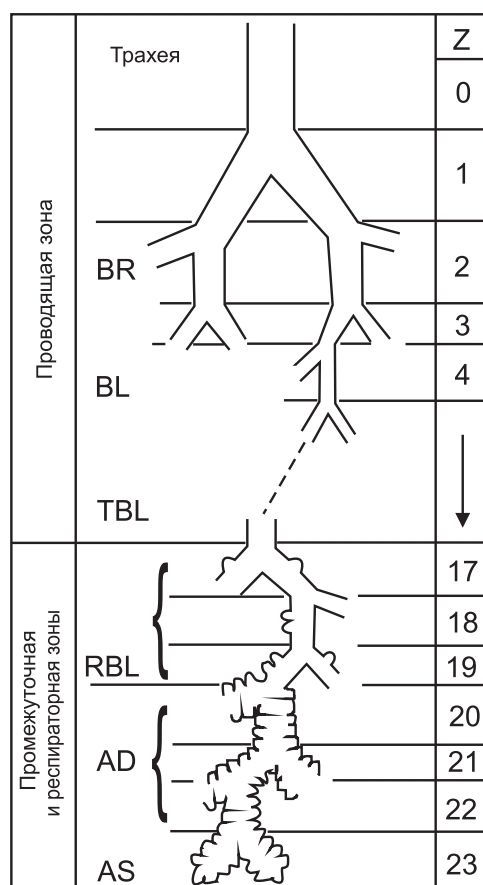


Рис. 2.1. Дыхательные пути человека в соответствии с моделью А. Weibel: AD, AS — альвеолярные мешочки; BL — бронхиолы; BR — бронхи; RBL — респираторные бронхиолы; TBL — терминальные бронхиолы; Z — генерации дыхательных путей. RBL, AD и AS формируют промежуточную и респираторную зоны (Weibel E.R. Morphometry of the Human Lung. Berlin: Springer-Verlag, 1963)

Следующие 3 генерации составляют респираторные бронхиолы, степень снабжения альвеолами которых к периферии возрастает (переходная зона). Далее идут три генерации альвеолярных протоков и одна генерация альвеолярных мешочков, и они формируют истинную респираторную зону.

Эта идеализированная, дихотомически разветвляющаяся система чрезмерно упрощена, так как, например, в некоторых отделах легких отмечается уменьшение количества генераций (менее 23, от трахеи до альвеолярных мешочков), в то время как в других отделах количество генераций может быть большим. Отдельные несоответствия данной модели были подвергнуты критике некоторыми авторами, которые предложили альтернативные модели, особенно дистальных отделов легких. В частности, предложено начинать отсчет генераций в обратном порядке с терминальных альвеол (такая система используется для классификации рек и их притоков).

Тем не менее модель Weibel позволяет объяснить многие явления в респираторной физиологии, такие как замедление линейного воздушного потока в периферических дыхательных путях вследствие резкого увеличения площади поперечного сечения после 16-й генерации, в результате чего модель дыхательных путей может быть представлена в форме тромбона (рис. 2.2).

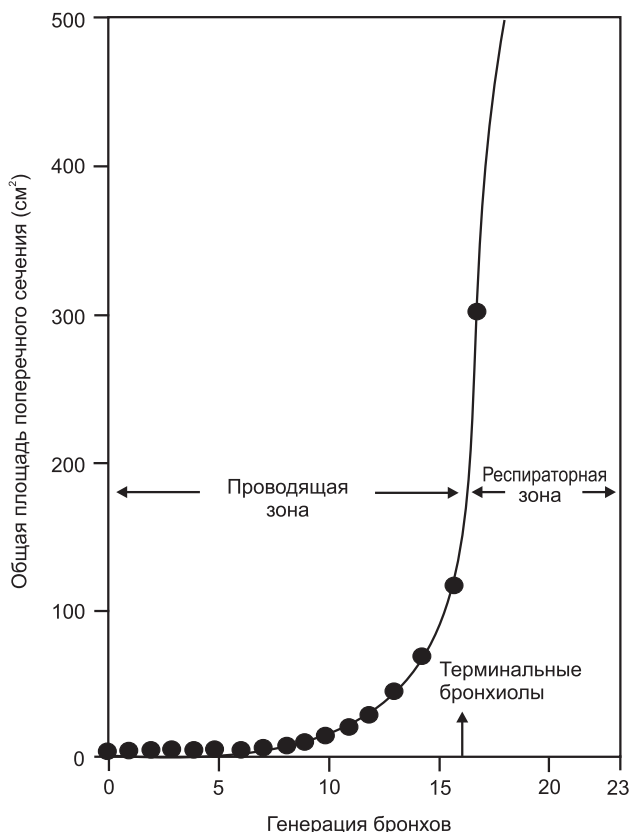


Рис. 2.2. Диаграмма, демонстрирующая резкое возрастание площади поперечного сечения дыхательных путей в респираторной зоне в соответствии с моделью Weibel. (West J.B. Respiratory Physiology — The Essentials. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012)

Результатом резкого изменения площади на уровне периферии является резкое замедление воздушного потока в области терминальных бронхиол. В проксимальных отделах есть конвекционный поток. По достижении этой точки линейная скорость продвижения газа резко снижается и дальнейший газовый транспорт осуществляется путем молекулярной диффузии. На уровне альвеол диффузия в газовой фазе становится единственным механизмом движения газов.

Этим объясняется то, что частицы аэрозоля, поступающие в легкие, задерживаются на уровне терминальных бронхиол и не способны продвигаться дальше из-за прекращения конвекционного потока и большой массы, делающей невозможным дальнейшее движение путем диффузии. Потому область терминальных бронхиол является преимущественным местом оседания и патогенного воздействия поллютантов.

Легочные объемы и емкости

Газовый транспорт в легких зависит от степени и скорости изменения легочного объема. Вентиляционная функция легких необходима для обновления газового состава воздуха в альвеолах. Уровень легочной вентиляции определяется двумя характеристиками: глубиной дыхания, или дыхательным объемом (ДО — V_t), и частотой дыхательных движений. Для оценки вентиляции обычно используют показатель минутной вентиляции легких (МОД — минутный объем дыхания — V_e), обозначающий количество воздуха, выдыхаемого легкими в течение 1 мин.

Для характеристики вентиляционной функции используются статические и динамические объемы. Под статическими легочными объемами понимают те характеристики легких, которые регистрируются в момент отсутствия воздушного потока. Поскольку скорость движения газа при оценке этих показателей не имеет значения, они называются *статическими*. Общий объем, которого достигают легкие при максимальном вдохе, традиционно принято считать суммой четырех объемов. Этим четырем газовым объемам присвоены названия, которые используются более 100 лет после внедрения спирометрии в клиническую практику. Эти четыре традиционно обозначаемых объема включают в себя остаточный объем (ОО — R_V), резервный объем выдоха (РОВд — ERV), ДО и резервный объем вдоха (РОВв — IRV). Сумма двух и более из этих стандартно обозначаемых объемов принято называть термином «емкость». Это еще одна характеристика, которая описывает состояние легких при отсутствии потока. Традиционно выделяют емкости, которых также четыре: общая емкость легких (ОЕЛ), функциональная остаточная емкость (ФОЕ — FRC), емкость вдоха (Евд — IC) и жизненная емкость легких (ЖЕЛ — VC). Ниже представлено более подробное описание каждого из этих терминов.

Один из самых распространенных методов оценки легочной функции называется *спирометрией*, которая как раз и обозначает процесс измерения некоторых из перечисленных выше объемов и емкостей. Во время спирометрии испытуемый вдыхает и выдыхает, выполняя различные респираторные маневры, и при этом регистрируются изменения объема газа. С помощью спирометрии можно измерить изменения газового объема в легких, в пределах, достигаемых испытуемым произвольно.

ОЕЛ (TLC) включает в себя весь объем воздуха, который находится в легких после достижения максимально глубокого вдоха. Другими словами, ОЕЛ — это общее количество газа, содержащегося в легких во время выполнения максимального инспираторного усилия.

Максимальный объем воздуха в легких и дыхательных путях (ОЕЛ) и другие объемы и емкости у здорового человека определяются целым рядом факторов, главными из которых являются:

- 1) рост, масса тела, возраст, расовая принадлежность, конституциональные и индивидуальные особенности человека и его респираторной системы;
- 2) эластические свойства легочной ткани и дыхательных путей;
- 3) сократительные характеристики диафрагмы и других дыхательных мышц.

Схематическое изображение статических легочных объемов и емкостей представлено на рис. 2.3.

Структура статических объемов и емкостей

При спокойном спонтанном дыхании с каждым дыхательным циклом человек вдыхает и выдыхает объем воздуха, который называется *дыхательным объемом*. Минутная вентиляция, являющаяся произведением ДО на частоту дыхания, определяется метаболическими потребностями субъекта и эффективностью газообмена. Необходимая минутная вентиляция достигается различными комбинациями частоты дыхания (ЧД) и дыхательного объема, что называется *дыхательным паттерном* или *дыхательным стереотипом*. При измерении ДО не всегда удается получить показатель, свойственный индивидууму в покое, так как на получение этого параметра оказывают влияние и спирометр, и короткое время исследования. Уровень ДО у взрослого здорового человека весьма variabelен и может изменяться при нагрузке и перемене положения тела, а в состоянии покоя он составляет примерно около 500 мл. ДО, как и другие параметры, составляющие структуру статических объемов (за исключением ОО), измеряют спирометрическим методом путем расчета средней величины как минимум из четырех дыхательных циклов при спокойном стабильном дыхании.

Максимальный объем воздуха, который способен вдохнуть человек после спокойного вдоха, называется *резервным объемом вдоха* (РОВд). Этот показатель для человека среднего возраста и средних антропометрических данных составляет от 1,5 до 2 л.

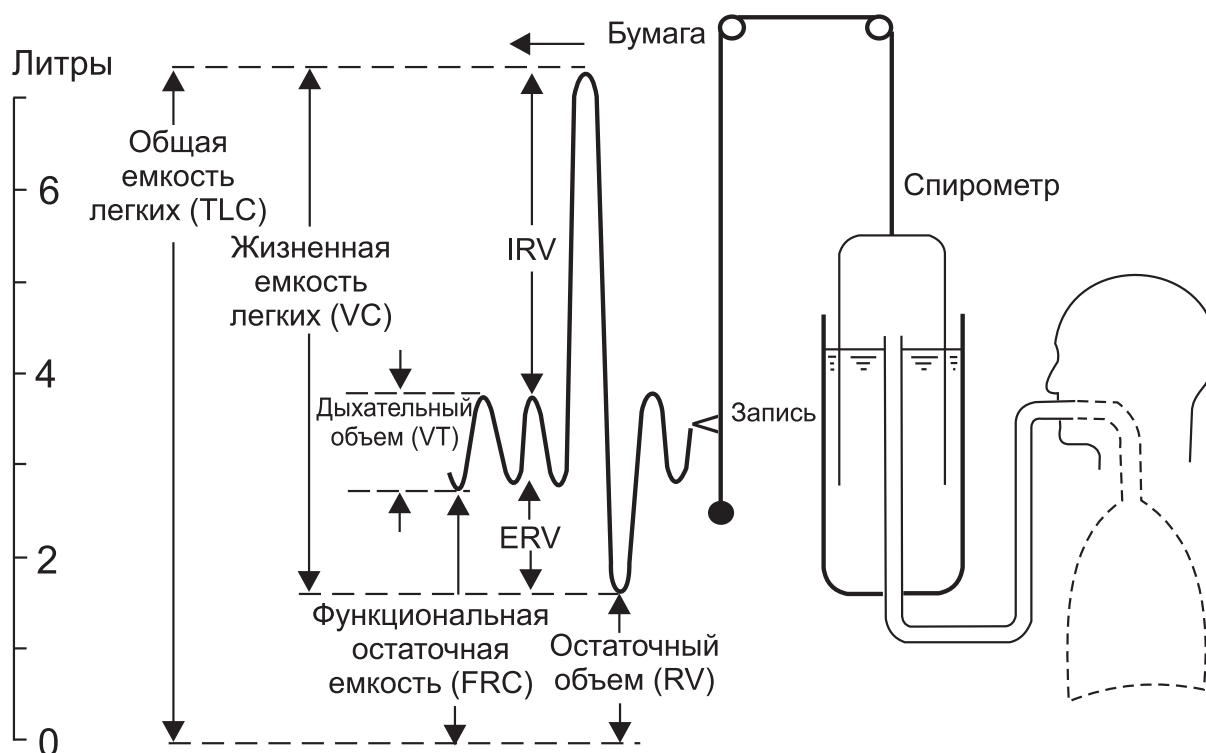


Рис. 2.3. Основные легочные объемы (West J.B. Respiratory Physiology — The Essentials. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012)

Максимальный объем воздуха, который человек дополнительно может выдохнуть после окончания спокойного выдоха, называется *РОВыд*. Сильное влияние на этот показатель оказывает гравитационный фактор, поэтому он выше в вертикальном положении, чем в горизонтальном, и может уменьшаться при ожирении.

ОО — объем воздуха, который остается в легких после максимального выдоха и не может выдохнуться обследуемым ни при каких условиях. Другими словами, это объем газа, остающийся в легких после максимального экспираторного усилия. В разных возрастных группах ОО определяется в большей степени комбинированным эффектом мышц выдоха (экспираторных мышц) и внутренними механическими свойствами легких. С возрастом ОО увеличивается.

Исследование динамических легочных объемов представляет научный и клинический интерес, и их описание выходит за рамки курса нормальной физиологии.

Легочные емкости. ЖЕЛ — это объем, который вдыхается и выдыхается при выполнении максимальных инспираторных (вдох) и экспираторных (выдох) усилий. Другими словами, это разница между ОЕЛ и ОО. Измерение ЖЕЛ — это один из наиболее простых и распространенных методов исследования. ЖЕЛ включает в себя дыхательный объем, РОВд, РОВыд. У лиц среднего возраста ЖЕЛ варьирует в пределах 3,0–5,0 л и более. В зависимости от методики измерения ЖЕЛ различают ЖЕЛ вдоха, когда после полного выдоха производится максимально глубокий вдох, и ЖЕЛ выдоха, когда после полного вдоха производится максимальный выдох.

Евд равна сумме дыхательного объема и резервного объема вдоха. У человека Евд составляет в среднем 2,0–2,5 л и не зависит от положения тела.

ФОЕ — объем воздуха в легких после спокойного выдоха. Иногда ФОЕ еще называют *конечным экспираторным объемом*. При достижении ФОЕ внутренняя эластическая отдача легких уравновешивается наружной эластической отдачей грудной клетки, создавая отрицательное плевральное давление. У здоровых взрослых это происходит примерно на уровне 50% ОЕЛ и при плевральном давлении минус 5 см вод.ст. ФОЕ является суммой РОВыд и ОО. ФОЕ измеряется методами бодиплетизмографии или разведения газов. На величину ФОЕ существенно влияют уровень физической активности человека и положение тела в момент измерения. ФОЕ меньше в горизонтальном положении тела, чем в положении сидя или стоя, из-за высокого стояния купола диафрагмы. ФОЕ может уменьшаться, если тело находится в воде или при ожирении вследствие уменьшения общей растяжимости грудной клетки.

ОЕЛ — объем воздуха в легких по окончании полного вдоха. ОЕЛ рассчитывают двумя способами:

$ОЕЛ = ОО + ЖЕЛ$ или $ОЕЛ = ФОЕ + Евд$. ОЕЛ может быть измерена с помощью плетизмографии или методом газовой дилуции.

Показатели статических легочных объемов и емкостей играют важную роль в клинической практике для оценки функции легких у здоровых лиц и диагностике легочных заболеваний. Для определения легочных объемов и емкостей обычно используются методы спирометрии, пневмотахометрии с интеграцией показателей и бодиплетизмографии. Статические легочные объемы могут снижаться при любых состояниях, ограничивающих расправление легких. Это могут быть заболевания, вызывающие уменьшение числа функционирующих альвеол (ателектаз, резекция, рубцовые изменения легких), поражения плевры, уменьшающие податливость легочной ткани, болезни грудной клетки и живота, нейромышечные заболевания.

Для сопоставимости результатов измерений легочных объемов и емкостей полученные данные должны соотноситься со стандартными условиями: температура тела — 37 °С, давление — 101 кПа, относительная влажность — 100%. Это стандартное состояние обозначается аббревиатурой ВТРС¹.

Общая и альвеолярная вентиляция

Легкое состоит из большого количества альвеолярных единиц разного размера и формы. Альвеолярная единица может быть схематически представлена как сферическая структура, содержащая газ (альвеолярный объем — V_a), соединяющаяся с окружающим воздухом трубкой (мертвое пространство — V_d). Альвеолярный объем может изменяться под влиянием внешних факторов. Газообмен между кровью и вдыхаемым воздухом происходит именно в альвеолярном пространстве (альвеолярные протоки, альвеолярные мешочки и собственно альвеолы). В мертвом пространстве газообмен отсутствует. Объем легких (V_L) определяется суммой этих двух объемов: $V_L = V_a + V_d$. Во время спонтанного дыхания объем легких варьирует с изменением дыхательного объема (V_t), который может быть измерен при вдохе и выдохе.

Поскольку не весь воздух, вдыхаемый в легкие и выдыхаемый из них, участвует в газообмене, то альвеолярная вентиляция всегда меньше общей вентиляции. Часть общей минутной вентиляции не достигает альвеол, а поступает только в дыхательные пути (анатомическое мертвое пространство), где не происходит газообмена. Анатомическое мертвое пространство может быть измерено методом Fowler. Часть воздуха поступает в альвеолы, которые не перфузируются или перфузируются на уровне, недостаточном для газооб-

¹ ВТРС (от англ. Body Temperature, Pressure, Saturated) — стандартные условия температуры тела, давления, относительной влажности (методика коррекции измеряемых объемов и потоков с помощью учета остывания выдыхаемого воздуха и изменения его влажности).

мена (альвеолярное мертвое пространство). Сумма этих двух пространств называется *физиологическим* или *функциональным мертвым пространством*. С показателями V_e и альвеолярной вентиляции (V_a) оно связано следующим уравнением:

$$V_d/V_e = V_d/V_t = 1 - V_a/V_e.$$

Отношение объема мертвого пространства к дыхательному объему редко меньше чем 0,3.

Неравномерность вентиляции

Газообмен наиболее эффективен, если альвеолярная вентиляция и капиллярная перфузия распределены равномерно по отношению друг к другу. Однако альвеолы не всегда вентилируются равномерно даже в здоровом легком. В норме вентиляция обычно преимущественно осуществляется в верхних отделах легких, в то время как перфузия преимущественно — в нижних. Таким образом, незначительная степень вентиляционно-перфузионной неравномерности (ВПН) может быть зарегистрирована у здорового человека на уровне моря. Вентиляционно-перфузионное распределение становится более равномерным при нагрузке.

Объяснение топографической неравномерности вентиляции показано на рис. 2.4, а. Было показано, что внутриплевральное давление в меньшей степени отрицательно на уровне нижних отделов легких, чем верхних. Это объясняется гравита-

ционным фактором (т.е. весом самого легкого). Следствием является то, что объем альвеол в покое меньше, как видно по кривой «давление—объем», а изменения объема для данного внутриплеврального давления выше, так как альвеолы функционируют в пределах более крутого участка кривой «давление—объем». Поэтому вентиляция (изменение объема по отношению к объему в покое) выше в нижних отделах, чем в верхних. Хотя если здоровый человек выполнит небольшой вдох от уровня ОО, отмечается другая картина в распределении вентиляции. В этом случае вентилироваться будут преимущественно верхние отделы легких, так как генерируется меньшее внутриплевральное отрицательное давление, а на уровне нижних отделов оно практически достигает атмосферного (рис. 2.4, б). При таком небольшом давлении базальные отделы не будут растягиваться и вентилироваться, а газ будет поступать только в верхние отделы. Таким образом, и топографическая неравномерность вентиляции, и региональные различия внутриплеврального давления в значительной степени объясняются деформацией легкого вследствие гравитационного фактора.

Не существует простых критериев для оценки неравномерности распределения вентиляции к кровотоку. Повышение соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) или повышенная разница парциального напряжения кислорода в артериях и альвеолах

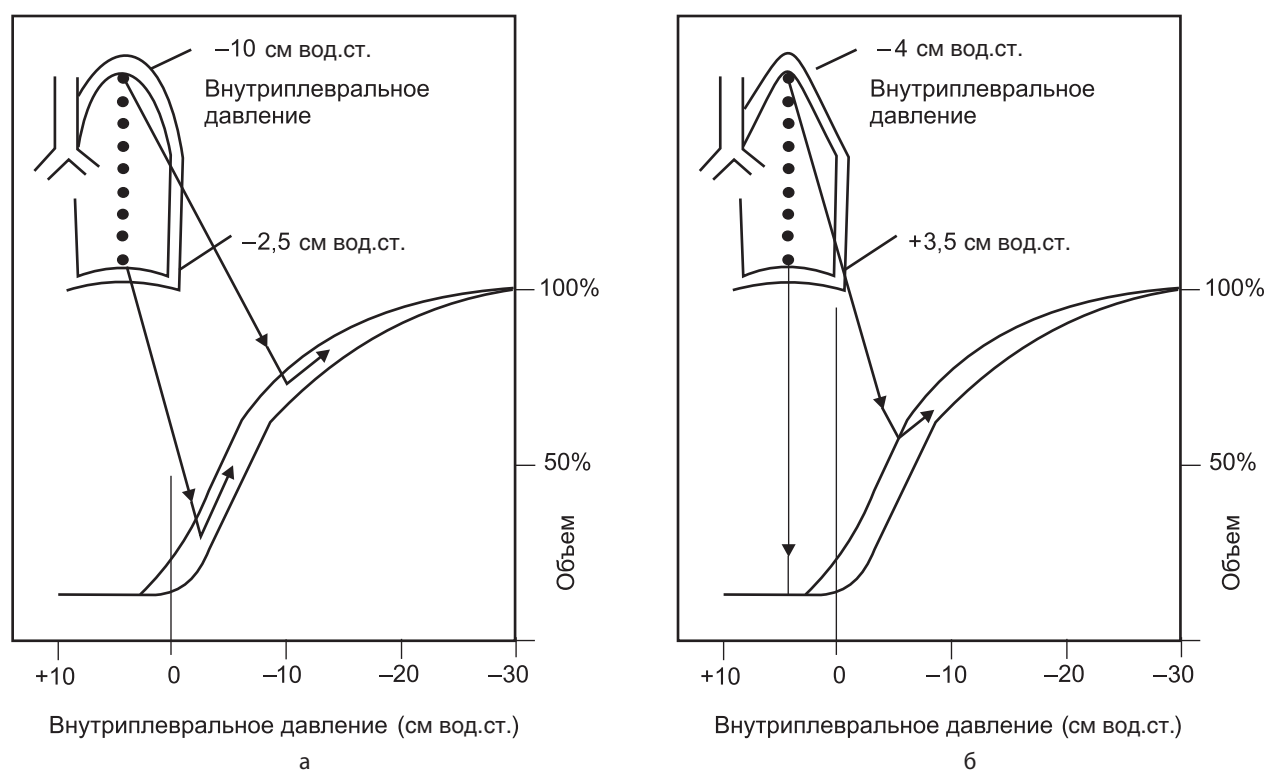


Рис. 2.4. Топографическая неравномерность вентиляции в легком: а — вдох на уровне функциональной остаточной емкости; б — при низких легочных объемах (West J.B. *Respiratory Physiology — The Essentials*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012)

($A-aDO_2$) являются неспецифическими критериями неравномерности распределения газообмена, однако эти изменения могут быть вызваны и другими причинами (снижение дыхательного объема, повышенное анатомическое мертвое пространство).

Наиболее важными особенностями альвеолярной вентиляции являются следующие:

- интенсивность обновления газового состава, определяемая соотношением альвеолярного объема и альвеолярной вентиляции;
- изменения альвеолярного объема, которые могут быть связаны с увеличением или уменьшением размеров вентилируемых альвеол либо изменением количества альвеол, вовлеченных в вентиляцию;
- межальвеолярная «неравномерность» распределения респираторных газов, которая приводит к «параллельной неравномерности»;
- внутриальвеолярная «неравномерность» распределения респираторных газов (стратификация), которая приводит к «последовательной неравномерности»;
- различия внутрилегочных характеристик сопротивления и эластичности, приводящие к асинхронности альвеолярной вентиляции.

Поток газов внутрь альвеол и наружу определяется механическими характеристиками легких и дыхательных путей, а также силами (или давлениями), воздействующими на них. Механические характеристики определяются, главным образом, сопротивлением дыхательных путей потоку воздуха и эластическими свойствами легочной паренхимы, которые, в свою очередь, обусловлены:

- соотношением разницы ротового и альвеолярного давления и вызванного этим перепадом ротового потока;
- эластичностью легких, измеренных с помощью COMPLAENS (растяжимости — CL), равняющегося отношению изменения легочного объема к соответствующему изменению транспульмонального давления.

Хотя существенные изменения размеров альвеол могут произойти за очень короткий промежуток времени (диаметр может измениться в 1,5 раза в течение 1 с), линейная скорость потока воздуха внутри альвеол очень мала.

Размеры альвеолярного пространства таковы, что смешивание газа в альвеолярной единице происходит практически мгновенно как при нагрузке, так и в покое, как следствие дыхательных движений, кровотока и движения молекул (диффузии). В норме региональные различия в размерах альвеол сравнительно малы. Изменения объема альвеолы в 3 раза вызывают изменение ее радиуса в 1,5 раза. При эмфиземе же альвеолы в объеме могут увеличиваться до 10 раз.

Соотношение вентиляции и объема альвеол (т.е. степени вовлеченности альвеол в вентиляци-

онный процесс) зависит от степени воздушности легочной ткани и дыхательной фазы (вдох или выдох), а также от других факторов. Хорошо известен парадокс, когда при ухудшении легочной функции степень неравномерности распределения вентиляции снижается как результат полного функционального выключения плохо вентилируемых альвеол.

Неравномерность альвеолярной вентиляции обусловлена и гравитационным фактором — разницей транспульмонального давления в верхних и нижних отделах грудной клетки (апико-базальным градиентом). В вертикальном положении в нижних отделах это давление выше примерно на 8 см вод.ст. (0,8 кПа). Апико-базальный градиент всегда присутствует независимо от степени воздухонаполненности легких и, в свою очередь, определяет наполнение воздухом альвеол в разных отделах легких.

В норме вдыхаемый газ смешивается практически мгновенно с альвеолярным газом. Состав газа в альвеолах практически гомогенен в любую респираторную фазу и в любой момент вентиляции. На скорость внутриальвеолярного смешивания оказывают влияние следующие факторы.

- Размеры альвеолярного пространства, определяющие дистанцию, покрываемую диффузией. Линейная скорость движения вдыхаемого газа в альвеолярном пространстве существенно замедляется, поскольку на уровне ацинуса общая площадь поперечного сечения очень велика. Поэтому смешение альвеолярного газа здесь происходит путем молекулярной диффузии.
- Сосудистая пульсация системного и легочного кровообращения стимулирует внутриальвеолярное смешивание и поток газа в бронхиолах.
- Межальвеолярные и бронхиолоальвеолярные коллатерали способствуют коллатеральной вентиляции, а также межальвеолярному и внутриальвеолярному смешиванию газов.

Любое повышение альвеолярного транспорта кислорода и углекислого газа, например при физической нагрузке, сопровождается повышением градиентов концентрации газов, которые способствуют возрастанию альвеолярной стратификации. Нагрузка стимулирует альвеолярное смешивание путем повышения потока вдыхаемого воздуха и возрастания кровотока. Из патологических состояний наиболее частой причиной возникновения внутриальвеолярной стратификации является аномальное увеличение размеров альвеол вследствие перерастяжения и/или разрушения структуры легочной ткани. Это происходит при эмфиземе легких, когда механического продвижения и скорости диффузии становится недостаточно для преодоления альвеолярной дистанции без существенного концентрационного градиента. Альвеолярная стратификация затрудняет газообмен и формирует дополнительное препятствие диффузии между газовой фазой и кровью. Это

повышает альвеолярно-капиллярный градиент давления для кислорода и углекислоты.

Феномен коллатеральной вентиляции, впервые описанный Алленом и Юнгом в 1931 г., очень важен для оптимального функционирования легких, особенно когда поражены мелкие дыхательные пути вследствие болезни бронхов. Функция альвеол при окклюзии дыхательных путей в этом случае поддерживается с помощью коллатеральной вентиляции. Существует три типа коллатеральных соединений.

- Интеральвеолярные (или поры Кона). Каждая альвеола в норме имеет около 50 интеральвеолярных соединений диаметром от 3 до 13 микрон. Эти поры с возрастом увеличиваются в размере, а также при патологических состояниях, таких как бронхит и эмфизема.
- Бронхоальвеолярные соединения (или каналы Ламберта), которые присутствуют в норме у детей и взрослых и иногда достигают диаметра 30 микрон.
- Межбронхиолярные соединения (каналы Мартина), которые не встречаются у здорового человека, но появляются при некоторых заболеваниях, поражающих дыхательные пути и легочную паренхиму.

Гравитация оказывает также влияние на легочный кровоток. Региональная перфузия единицы легочного объема возрастает по направлению от верхушек к базальным отделам легких в большей степени, чем это происходит с вентиляцией. Поэтому в норме вентиляционно-перфузионное отношение (ВПО) (V_a/Q_c) снижается от верхушек к нижним отделам. На ВПО оказывает влияние целый ряд факторов.

- Положение тела (в горизонтальном положении отсутствует разница между перфузией верхних и нижних отделов, а появляется вентиляционно-перфузионный градиент между передними и задними отделами).
- Возраст (распределение региональной перфузии становится более равномерным с возрастом, как результат изменения механических свойств легочной ткани).
- Растяжение легких (чем больше легочная ткань растянута, тем больше разница между апикальной и базальной региональной перфузией).

Однако не вся кровь, перфузирующая легкие, участвует в газообмене. В норме небольшая порция крови может перфузировать невентилируемые альвеолы, и происходит так называемое шунтирование. При различных патологических состояниях шунт может нарастать и оказывать влияние на газообмен. Нарушение газового состава крови часто является результатом аномальных ВПО. У здорового человека отношение V_a/Q_c может варьировать от нуля (циркуляторный шунт) до бесконечности (вентиляция мертвого пространства). Однако в большей части легочной паренхимы ВПО составляет примерно 0,8. Экстремальные

показатели регистрируются только в небольших участках легочной ткани. Состав альвеолярного воздуха оказывает влияние на кровоток в легочных капиллярах. При низком содержании кислорода (гипоксии), а также понижении содержания углекислоты (гипокапнии) в альвеолярном воздухе отмечаются повышение тонуса гладкой мускулатуры легочных сосудов и их констрикция с возрастанием сосудистого сопротивления.

Минутная вентиляция, или минутный объем дыхания (V_e , или МОД), — это общее количество воздуха, которое проходит через легкие в течение 1 мин и равняется дыхательному объему (V_t), умноженному на частоту дыхания (R): $V_e = V_t \times R$. Максимальная вентиляция легких — это объем воздуха, который перекачивают легкие за 1 мин при выполнении максимальных по частоте и глубине дыхательных движений. Это величина чаще всего имеет теоретическое значение, так как невозможно поддерживать максимально возможный физический уровень вентиляции в течение 1 мин даже при максимальной физической нагрузке из-за наступающей гипокапнии. Поэтому для его косвенной оценки используется показатель максимальной произвольной вентиляции легких (МВЛ). Он измеряется при выполнении стандартного 12-секундного маневра с максимальными по амплитуде дыхательными движениями с ЧД 60 в минуту.

Легочное кровообращение

Основные составляющие легочного газообмена — вентиляция и перфузия. Исследованию вентиляционной способности легких у больных, страдающих заболеваниями легких, уделяется особое внимание, тогда как легочное кровообращение оценивается недостаточно полно из-за отсутствия неинвазивных методов, позволяющих изучить гемодинамику в легких.

Давление в системе легочной артерии

Давление в системе ЛА очень низкое по сравнению с давлением в большом круге кровообращения. Считается, что нормальное систолическое давление в ЛА равно 25 мм рт.ст., диастолическое давление — 8 мм рт.ст., среднее давление — 15 мм рт.ст., т.е. среднее давление в системе ЛА приблизительно в 6 раз ниже, чем среднее давление в большом круге кровообращения. Поскольку давление в ЛА такое низкое, то в перераспределении кровотока внутри легкого большую роль играет гидростатическое давление. Высота легкого у взрослого человека приблизительно равна 30 см, поэтому гидростатическая разница в давлении между верхушкой легкого и его основанием равна 30 см крови, что эквивалентно 23 мм рт.ст., т.е. отмечается существенная разница в давлении в капиллярах на разных уровнях легкого.

Для изучения перераспределения давления в легочных капиллярах использовались как прямое

измерение гидростатического давления в капиллярах, так и косвенные методы исследования (например, измерение давления пропотевшей жидкости на плевральной поверхности изолированного легкого). Исследования показали, что давление в легочных капиллярах приблизительно в 2 раза ниже, чем давление в ЛА, и в 2 раза выше, чем давление в легочной вене. Вероятно, перераспределение давления в легочных капиллярах происходит таким образом, чтобы как можно больший объем крови соприкоснулся с альвеолярным газом при минимальной нагрузке на правые отделы сердца.

Давление в ЛА сильно варьирует от систолы к диастоле (25 и 8 мм рт.ст. соответственно), что позволяет обеспечить хороший кровоток в легочных капиллярах.

В настоящее время выделяют два типа легочных капилляров, которые расположены в альвеолярной стенке (альвеолярные и экстраальвеолярные). Давление в альвеолярных легочных капиллярах приблизительно равно давлению в альвеолах и зависит от фазы вдоха и выдоха. На вдохе, когда легкое расширено, давление в капиллярах такого типа становится на несколько сантиметров ниже альвеолярного из-за ПН внутри альвеол, и, наоборот, на выдохе давление в капиллярах близко к альвеолярному давлению. Давление в экстраальвеолярных капиллярах не зависит от давления в альвеолах, но также зависит от фазы вдоха и выдоха. Диаметр этих капилляров определяется радиальной тягой окружающих альвеолярных стенок, поэтому на вдохе, когда легкое увеличивается в объеме, диаметр этих капилляров повышается, на выдохе — уменьшается из-за наличия эластической ткани в межальвеолярных перегородках.

Сосудистое сопротивление в системе легочной артерии

Сосудистое сопротивление в системе ЛА определяется как:

$$\frac{\text{артериальное легочное сопротивление} - \text{венозное легочное сопротивление}}{\text{скорость потока в легочной артерии}}$$

В нормальных условиях сосудистое сопротивление в легких составляет 5 л/мин. Поток крови определяется артериовенозной разницей давлений приблизительно в 10 мм рт.ст. До настоящего времени механизмы регуляции сосудистого сопротивления изучены недостаточно полно, хотя известно, что при повышении артериального или венозного давления в малом круге кровообращения происходит снижение сосудистого сопротивления. Такая реакция необходима прежде

всего для того, чтобы снизить нагрузку на правые отделы сердца. Показано, что при физической нагрузке, когда происходит повышение артериального и венозного давления, сосудистое сопротивление падает.

Известны два механизма регуляции легочного сосудистого сопротивления: 1) открытие ранее закрытых капилляров (рекуррентные капилляры) и 2) увеличение диаметра капилляров. В экспериментах на животных было показано, что повышение давления в ЛА от 0 до 15 см вод.ст. увеличивало число открытых капилляров на 1 мм длины альвеолярной стенки в 2 раза, а при повышении давления на 50 см вод.ст. средний диаметр капилляров увеличивался приблизительно от 3,5 до 7 мкм.

Предполагают, что открытие ранее закрытых капилляров основано на свойствах плотной сети многочисленно связанных капиллярных сегментов. Для каждого капиллярного сегмента предопределено свое критическое давление, при котором происходит его открытие. Увеличение диаметра капилляров, очевидно, связано с выпиранием капиллярной стенки из-за повышения внутрикапиллярного давления. За счет раскрытия рекуррентных микрососудов и расширения капилляров увеличиваются площадь микроваскулярного русла и время контакта крови с альвеолярным газом, что, в свою очередь, облегчает газообмен.

Важную роль в регуляции сосудистого сопротивления играет объем легкого. При увеличении легочного объема сосудистое сопротивление сначала падает, а затем повышается. В норме при ФОЕ легкого сосудистое сопротивление минимально. Повышение легочного сосудистого сопротивления при уменьшении объема легкого связано с уменьшением диаметра экстраальвеолярных капилляров, так как диаметр этих сосудов поддерживается радиальной тягой окружающей паренхимы, поэтому наименьший диаметр этих капилляров будет при коллапсе легкого. Кроме того, при уменьшении легочного объема сосудистое сопротивление чрезвычайно чувствительно к вазоконстрикторным веществам типа серотонина, которые вызывают сокращение гладкой мускулатуры стенки сосудов.

В нижних отделах легкого на сосудистое сопротивление оказывает влияние и извилистый ход микрососудов. В верхних отделах легкого повышение сосудистого сопротивления, вероятно, вызвано поперечными сужениями капилляров.

Многие биологически активные вещества оказывают влияние на сосудистое сопротивление. Так, например, серотонин, гистамин и норэпинефрин вызывают сокращение гладкой мускулатуры стенки легочных сосудов, поэтому сосудистое сопротивление повышается, а ацетилхолин и изопроterenол расслабляют сосуды, и сопротивление падает.

Распределение легочного кровотока

Распределение легочного кровотока в здоровом легком неравномерно. У человека в вертикальном положении скорость кровотока линейно снижается к верхушке легкого. В горизонтальном положении и в его основании будет приблизительно одинаковой, однако можно обнаружить различия в кровотоке между соседними отделами легкого, расположенными выше и ниже исследуемых участков. При физической нагрузке в вертикальном положении различия в кровоснабжении верхних и нижних отделов легкого уменьшаются.

Существует трехзональная модель распределения легочного кровотока (рис. 2.5).

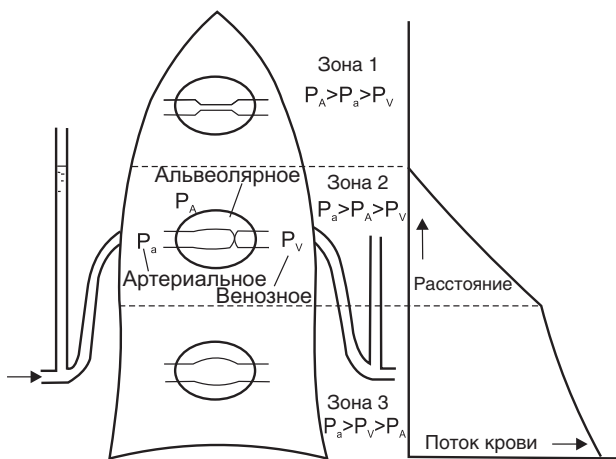


Рис. 2.5. Трехзональная модель распределения легочного кровотока: P_a — давление в легочной артерии; P_A — альвеолярное давление; P_v — венозное давление

Легкое разделено на три зоны, согласно относительным величинам систолического давления в ЛА, альвеолярного и венозного давлений.

Первая зона — это та область легкого, где альвеолярное давление превышает давление в ЛА. Исследования на изолированных легких показали, что в этой зоне нет кровотока, так как капилляры закрыты из-за высокого давления извне.

Вторая зона — та часть легкого, в котором систолическое давление в ЛА превышает альвеолярное, но альвеолярное давление превышает венозное. В этом участке легкого поток крови в основном определяется разницей между давлением в ЛА и альвеолярным давлением, а не артерио-венозной разницей.

Увеличение скорости кровотока ниже зоны 2 можно объяснить гидростатическим повышением легочного артериального давления (АД), принимая во внимание, что альвеолярное давление остается постоянным. Таким образом давление, определяющее поток крови, линейно увеличивается с расстоянием.

Третья зона — та часть легкого, в котором венозное давление превышает альвеолярное давление.

Несмотря на свою простоту трехзональная модель объясняет принцип распределения легочного кровотока. Однако есть и другие факторы, которые оказывают влияние на распределение кровотока в здоровом легком, например объем легкого. Замечено, что в самой нижней области легкого существует зона пониженного кровоснабжения, которую называют 4-й зоной. Эта зона уменьшается на вдохе и увеличивается на выдохе, таким образом происходит перераспределение кровотока (кровоток в области верхушки легкого становится выше, чем в основании). Кроме того, в перераспределении кровотока свой вклад вносят и экстраальвеолярные капилляры, диаметр которых зависит от фазы вдоха и выдоха. Известно, что в вертикальном положении альвеолы, расположенные в основании легкого, находятся в спавшемся состоянии под воздействием веса самого легкого, поэтому в этой области экстраальвеолярные капилляры очень узкие, что ведет к повышению сосудистого сопротивления, а значит, и к снижению кровотока. Влияние экстраальвеолярных капилляров на перераспределение кровотока возрастает при введении вазоконстрикторных веществ (например, серотонина) или вазодилататоров (например, изопротеренола), кроме того, повышение сосудистого сопротивления может быть вызвано межлунным отеком легкого, когда жидкость создает «манжету» вокруг капилляра, что повышает легочное сосудистое сопротивление.

Учитывая сказанное выше, одним из основных факторов, влияющим на распределение кровотока в легком, служит гравитация, однако и негравитационные факторы вносят свой вклад в перераспределение кровотока. В условиях эксперимента на изолированном легком собаки было показано, что кровоснабжение в дорсокаудальном отделе выше, чем в вентральном, кроме того, существуют различия в кровоснабжении центральной части легкого и его периферии.

Распределение легочного кровотока изменяется при заболеваниях легких и некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Нарушение кровоснабжения возникает в месте формирования фиброзных изменений или кист легкого. При тромбоэмболии мелких ветвей ЛА также возникает местное нарушение кровоснабжения легкого. Снижение кровотока в отдельном регионе легкого при сохраненной вентиляции этого участка служит хорошим диагностическим критерием тромбоэмболии ветвей ЛА. Объемные образования легкого (например, карцинома) могут уменьшать регионарную перфузию. Сдавление основной ЛА извне даже небольшим по размерам образованием в легком может приводить к нарушению кровоснабжения одного из легких. При ХОБЛ и БА также усиливается неравномерность перфузии.

Даже при хорошо контролируемой БА у некоторых пациентов отмечается ухудшение кровоснабжения отдельных участков легких.

При повышении давления в ЛА или при наличии врожденных пороков сердца, когда возникает сброс крови из левых отделов сердца в правые, неоднородность распределения кровотока снижается, и, наоборот, при снижении давления в ЛА (например, при врожденном пороке сердца — тетраде Фалло) отмечается усиление неоднородности перфузии (верхушки легкого кровоснабжаются хуже оснований). При повышении венозного легочного давления, например при митральном стенозе, вначале происходит уменьшение неоднородности кровоснабжения, но по мере прогрессирования заболевания неоднородность перфузии усиливается, что приводит к повышению кровоснабжения верхушек легкого и снижению оснований. Механизм этих изменений не вполне понятен, однако считается, что периваскулярный отек приводит к повышению сопротивления экстраальвеолярных капилляров, а это, в свою очередь, ведет к повышению неравномерности перфузии.

Влияние внешних факторов на легочную микроциркуляцию

Гидростатический градиент давления относится к пассивным регуляторам давления в сосудах малого круга кровообращения. В стенках легочных сосудов содержится небольшое количество гладкой мускулатуры, поэтому внешние факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры, в нормальных условиях не вызывают значительных колебаний давления в системе ЛА. Однако при некоторых состояниях, когда создаются предпосылки для увеличения количества гладкой мускулатуры в сосудистых стенках (например, в эмбриональном периоде, в условиях высокогорья или при длительной легочной гипертензии), внешние факторы могут оказать значительное влияние на давление.

Одним из факторов, оказывающим вазоконстрикторное действие, является гипоксия. В области с альвеолярной гиповентиляцией происходит сокращение гладкой мускулатуры в стенках легочных капилляров, что приводит к повышению давления в этом участке. Точный механизм такого ответа на гипоксию пока не известен, однако в экспериментах на изолированном легком показано, что он не связан с центральными механизмами регуляции.

Гипоксия как вазоконстрикторный фактор оказывает свое влияние на перераспределение ВПО в легком. В местах с гиповентиляцией уровень перфузии снижается, а в хорошо вентилируемых участках повышается, что помогает поддерживать напряжение кислорода в артериальной крови. Замечено, что у некоторых пациентов с БА при ингаляции бронходилататоров происходит падение парциального давления кислорода (PO_2),

что, вероятно, связано с повышением кровотока в местах с гиповентиляцией. У пациентов с тяжелой ХОБЛ наблюдается повышение давления в ЛА, причем степень легочной гипертензии увеличивается после перенесенного обострения заболевания. Длительная кислородотерапия (ДКТ) снижает степень легочной гипертензии, что позволяет улучшить прогноз течения заболевания у этих пациентов. Вероятно, вдыхание кислорода обеспечивает постепенное расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки, что ведет к снижению давления.

Известно, что у людей, проживающих в условиях высокогорья, давление в ЛА выше нормы. При интенсивной физической нагрузке также происходит повышение давления в малом круге кровообращения. Показано, что если ингалировать 100% кислород не менее 2 нед здоровым людям, которые длительное время находились в условиях гипоксии, то немедленного снижения давления в ЛА не происходит, что, возможно, связано со структурной перестройкой легочных сосудов.

В настоящее время известно много пептидов и других вазоактивных веществ, способных влиять на тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки. К ним относятся: ангиотензин II, брадикинин, вазопрессин, натрийуретический пептид, эндотелин, соматостатин, продукты циклооксигеназного и липоксигеназного цикла арахидоновой кислоты. В зависимости от концентрации эти вещества оказывают либо вазоконстрикторное, либо вазодилатационное действие.

Вентиляция и перфузия являются основными механизмами, ответственными за выполнение главной функции легких — газообмен. Легочная перфузия осуществляется таким образом, чтобы обеспечить достаточный приток крови к хорошо вентилируемым альвеолам. Анатомическое строение сосудов легкого, распределение легочного кровотока, регулирующие и приспособительные механизмы контроля легочного кровообращения направлены на то, чтобы поддержать нормальное соотношение вентиляции и перфузии и обеспечить адекватное содержание кислорода в крови в различных условиях.

Газообмен

Основная функция легких — газообмен, позволяющий кислороду поступать из окружающей среды в кровь, а углекислоте выводиться из организма. Газы перемещаются между кровотоком и воздухом за счет пассивной диффузии из областей с высоким парциальным давлением, в области — с низким. Барьер между газом и кровью (альвеолярно-капиллярная мембрана) очень тонок (около 0,3 μm), однако обладает большой суммарной площадью (50–100 m^2). В соответствии с законом Фика объем газа, пересекающего мембрану, прямо пропорционален ее площади и обратно

пропорционален толщине. В связи с этим альвеолярно-капиллярная мембрана может считаться идеальной для осуществления газообменной функции.

Очень важным положением для понимания газообмена является парциальное давление. Парциальное давление любого газа — произведение концентрации на общее давление. Парциальное давление увлажненного вдыхаемого воздуха составляет $20,9/100 \times 713 = 149$ мм рт.ст. Когда воздух поступает в верхние дыхательные пути, он согревается и увлажняется водяными парами. Парциальное давление водяного пара при 37°C составляет 47 мм рт.ст. В этих условиях общее давление сухой газовой смеси составляет $760 - 47 = 713$ мм рт.ст. PO_2 увлажненного вдыхаемого воздуха таким образом будет равняться $20,9/100 \times 713 = 149$ мм рт.ст. В общем, соотношение между парциальным давлением (P) и фракционной концентрацией (F) в том случае, если водные пары присутствуют, описывается уравнением $P_x = F \times (P_b - P_{\text{H}_2\text{O}})$, где P_b — барометрическое давление, а X — частицы газа.

На рис. 2.6 показан кислородный каскад, начиная с воздуха, который поступает в легкие, и заканчивая митохондриями, где кислород утилизируется. Сплошная линия обозначает идеальную ситуацию, которая не имеет места в реальной жизни, однако здесь представлена в целях дискуссии. Важной ступенью в этом каскаде является то, что парциальное давление кислорода по пути к альвеолам падает от 150 до 100 мм рт.ст. Причиной этого падения служит то, что в альвеолах парциальное давление газа обусловлено двумя факторами: доставкой кислорода за счет альвеолярной вентиляции и его удалением за счет захвата легочным кровотоком.

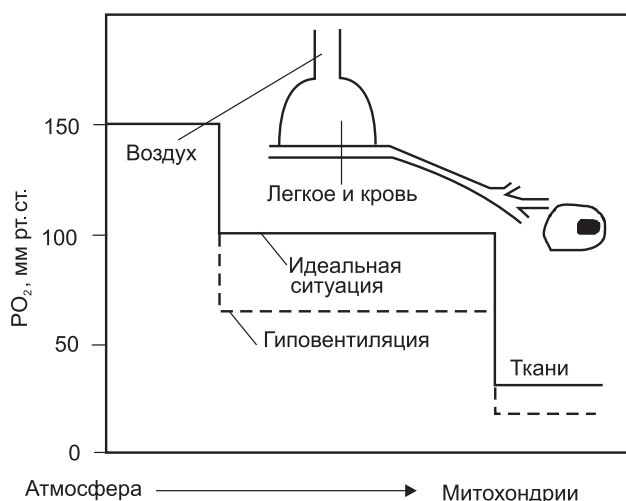


Рис. 2.6. Изменение парциальных напряжений кислорода от воздуха до тканей. Сплошная линия — гипотетически идеальная ситуация, пунктир — гиповентиляция (West J.B. Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1990)

Можно возразить, что процесс вентиляции не является постоянным, а капиллярный поток носит пульсовый характер. Однако легочный объем на уровне функциональной емкости легких достаточно велик, чтобы ослабить эти колебания. Результатом служит то, что альвеолярная PO_2 колеблется в пределах 3–4 мм рт.ст. с каждым дыхательным циклом и значительно меньше с каждым сердечным циклом. Таким образом, и альвеолярная вентиляция, и капиллярный кровоток могут считаться постоянными стабильными процессами с точки зрения газообмена.

В идеальном легком (см. рис. 2.6) вытекающая легочная венозная кровь (которая становится артериальной кровью системного кровотока) будет иметь то же парциальное давление кислорода, что и альвеолярный газ, а именно 100 мм рт.ст. Это очень близко к тому, что происходит в здоровом легком. Однако, когда артериальная кровь достигает периферических тканей, отмечается существенное падение PO_2 на пути к митохондриям. Движение кислорода в периферических тканях осуществляется за счет пассивной диффузии, и митохондриальное PO_2 , естественно, имеет более низкие значения, чем в артериальной или смешанной венозной крови. На самом деле PO_2 в митохондриях может существенно варьировать в пределах организма, так как оно зависит от типа ткани и уровня потребляемого ею кислорода. Тем не менее необходимо всегда учитывать, что митохондрии являются основной конечной целью всей системы транспорта кислорода и любое падение PO_2 , вызванное, например, недостаточностью газообмена, неизбежно приведет к снижению тканевого PO_2 .

Для углекислоты характерен обратный процесс. CO_2 практически отсутствует во вдыхаемом воздухе, а уровень альвеолярного PCO_2 составляет около 40 мм рт.ст. В норме артериальное и альвеолярное PCO_2 приблизительно одинаковы, в то время как PCO_2 смешанной венозной крови колеблется в пределах 45–47 мм рт.ст. PCO_2 тканей, по всей видимости, достаточно вариабельно и зависит, например, от состояния метаболизма. Тем не менее любое проявление неэффективности легких в отношении выведения CO_2 приводит к повышению PCO_2 в тканях.

Существует 4 процесса, которые могут привести к нарушению легочного газообмена: гиповентиляция, диффузионное ограничение, шунт и ВПН.

Гиповентиляция

Гиповентиляция как термин используется для обозначения тех состояний, когда альвеолярная вентиляция находится на аномально низком уровне по отношению к потреблению кислорода и продукции углекислоты. Под альвеолярной вентиляцией понимают объем газа, поступающего в альвеолы (т.е. за исключением вентиляции мерт-

вого пространства). Гиповентиляция всегда приводит к артериальной гипоксемии (за исключением случаев, когда пациент дышит обогащенной кислородной смесью) и повышению артериального PCO_2 .

Среди причин гиповентиляции могут быть угнетение дыхательного центра различными препаратами (производные морфина, барбитураты); аномалии проводящих путей спинного мозга; поражения клеток передних рогов спинного мозга (полиомиелит); поражение иннервации респираторных мышц (синдром Гийена–Барре); болезни нейромышечного узла (миастения); поражения собственно респираторных мышц (прогрессирующая мышечная дистрофия); аномалии и травмы грудной клетки; обструкция верхних дыхательных путей; ожирение и другие причины.

Можно заметить, что при всех этих состояниях сами легкие в норме. Эти причины необходимо отделить от тех ситуаций, когда накопление углекислоты связано с хроническим легочным заболеванием. В этом случае основным фактором, приводящим к повышению PCO_2 , является ВПН, служащая причиной неэффективности легочного газообмена.

Повышение альвеолярного PCO_2 как результат гиповентиляции может быть рассчитан с применением уравнения альвеолярной вентиляции:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{ACO_2}} \times K, \quad (1)$$

где K — константа. Уравнение можно преобразовать следующим образом:

$$P_{ACO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \times K. \quad (2)$$

Поскольку в нормальных легких альвеолярная ($P_A CO_2$) и артериальная ($P_a CO_2$) идентичны, то можно написать:

$$P_{aCO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \times K. \quad (3)$$

Это очень важное уравнение, обозначающее, что уровень PCO_2 в альвеолярном газе и артериальной крови находится в обратной зависимости от альвеолярной вентиляции. Например, если альвеолярная вентиляция снижается вдвое, то PCO_2 , напротив, удваивается.

Те же принципы, использованные в уравнении (1), могут быть использованы по отношению к кислороду для понимания влияния гиповентиляции на альвеолярное (а следовательно, и артериальное) PO_2 :

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_I \times F_{I O_2} - \dot{V}_A \times F_{A O_2}, \quad (4)$$

где \dot{V}_I — инспираторная альвеолярная вентиляция. Уравнение (4) выражает потребление кислорода, как разницу между количеством кислорода,

вдыхаемом в течение минуты (объем вдыхаемого газа \times фракционную концентрацию кислорода) и выдыхаемом в течение минуты (объем альвеолярной концентрации и фракционная концентрация кислорода в альвеолярном газе).

Если посмотреть с практической точки зрения, то значение гипоксемии не столь велико по сравнению с задержкой углекислоты и последующим респираторным ацидозом. Это показано на рис. 2.7, где представлены изменения газообмена, наступающие в результате гиповентиляции. Видно, что при тяжелой гиповентиляции альвеолярное PCO_2 удваивается от 40 до 80 мм рт.ст., в то время как альвеолярное PO_2 снижается от 100 до 60 мм рт.ст. Хотя артериальное PO_2 , вероятно, будет незначительно ниже альвеолярного, тем не менее насыщение артериальной крови кислородом будет составлять около 80%. Вместе с тем развивается выраженный респираторный ацидоз — уровень артериального pH около 7,2. Это показывает еще раз, что гипоксемия играет меньшую роль, чем накопление углекислоты и респираторный ацидоз при чистой гиповентиляции.

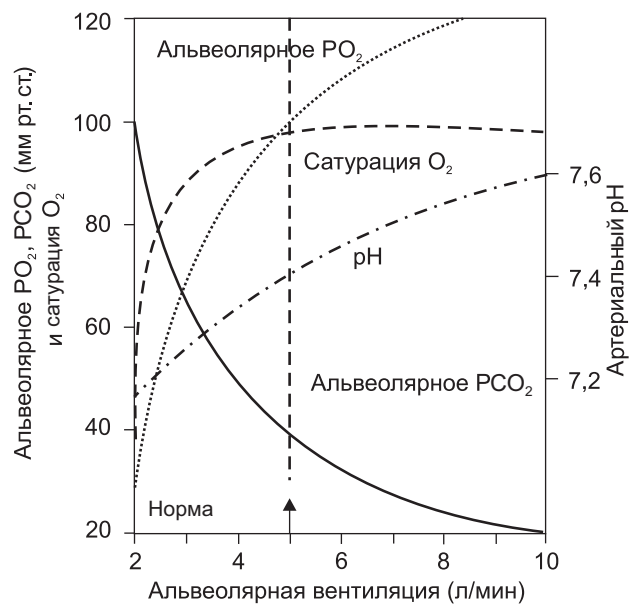


Рис. 2.7. Газообмен при гиповентиляции. Отмечается относительно большой подъем PCO_2 и соответствующее падение pH по сравнению со средней степенью падения насыщения кислорода артериальной крови (West J.B. Pulmonary Pathophysiology — The Essentials. 8th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2013)

Диффузионное ограничение

Поскольку кислород, углекислота и другие газы пересекают альвеолярно-капиллярный барьер путем простой диффузии, то происходит это в соответствии с законом Фика, согласно которому скорость переноса газа через слой ткани прямо пропорционален площади ткани (A) и разнице парциальных давлений по обе стороны

от нее ($P_1 - P_2$) и обратно пропорционален ее толщине (T):

$$\dot{V}_{\text{gas}} = \frac{A}{T} \times D(P_1 - P_2). \quad (5)$$

Как было отмечено ранее, площадь альвеолярно-капиллярного барьера легких огромна ($50 - 100 \text{ м}^2$), а толщина некоторых составляет менее $0,3$ микрон. Таким образом, характеристики альвеолярно-капиллярной мембраны идеальны для осуществления диффузии.

Скорость диффузии также пропорциональна константе D , которая зависит от свойств ткани и газа. Константа пропорциональна растворимости газа (Sol) и обратно пропорциональна корню квадратному из молекулярного веса (MW):

$$D = \frac{Sol}{\sqrt{MW}}. \quad (6)$$

Это означает, что углекислота диффундирует примерно в 20 раз быстрее кислорода через тканевые слои, так как CO_2 обладает значительно большей растворимостью ($24:1$ при 37°C), а корни квадратные из молекулярного веса для обоих газов отличаются незначительно ($1,17:1$). Необходимо отметить, что эти расчеты справедливы только для тканевых мембран, а не для процессов потребления кислорода или выработки углекислоты легкими, в которых большую роль играют и скорости химических реакций.

На рис. 2.8 демонстрируются изменения PO_2 крови в легочных капиллярах в норме. Расчеты основаны на законе Фика (уравнение (5)) и допущении, что диффузионные характеристики альвеолярно-капиллярного барьера однородны по всей длине капилляра. Показано, что время, в течение которого кровь находится в легочных капиллярах в норме в состоянии покоя, составляет около $0,75$ с.

Если альвеолярно-капиллярный барьер утолщается, то скорость переноса кислорода снижается в соответствии с законом Фика, и скорость повышения PO_2 замедляется. В этих условиях может развиться разница PO_2 альвеолярного и конечно-капиллярного барьера. Это означает, что существует некоторое диффузионное ограничение переноса кислорода. Важно отметить, что в большинстве случаев перенос кислорода ограничивается перфузией и только в редких случаях может быть некоторое диффузионное ограничение.

Для такого газа, как кислород, форма кривой диссоциации непостоянна и зависит от PO_2 и в меньшей степени от таких факторов, как pH , PCO_2 , температура и концентрации в эритроцитах $2,3$ -дифосфоглицерата.

Физиологически инертные газы, такие как азот, полностью перфузионно ограничены в переносе, в то время как перенос окиси углерода через мембрану является преимущественно лимитированным диффузией. Количество окиси углерода, захватываемого кровью, полностью зависит от диффузионной способности альвеолярно-капиллярного барьера.

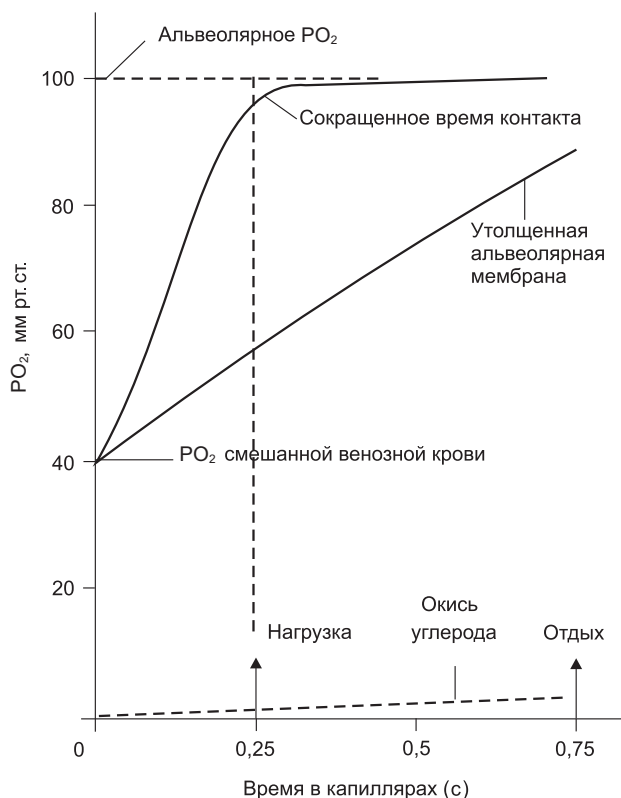


Рис. 2.8. Временные характеристики изменения PO_2 в легочных капиллярах при нормальной диффузии, сокращенном времени контакта и утолщенной альвеолярно-капиллярной мембране. Временные характеристики окиси углерода представлены нижней кривой (West J.B. Pulmonary Pathophysiology — The Essentials. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013)

Скорость связывания кислорода с кровью довольно высока (около $0,2$ с) и проходит 2 стадии: 1-я — диффузия кислорода через альвеолярно-капиллярный барьер, плазму и внутрь эритроцита; 2-я — реакция кислорода с гемоглобином. Хотя на первый взгляд эти процессы существенно различаются, тем не менее их можно описать математически одним уравнением Roughton–Forster:

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta \times V_c}, \quad (7)$$

где DL — диффузионная способность легких; DM — диффузионная способность мембраны (включающая в себя плазму и внутреннюю часть эритроцита), θ — скорость реакции кислорода (или CO_2) с гемоглобином (на 1 мл крови) и V_c — объем крови в легочных капиллярах.

В здоровом легком диффузионное сопротивление мембранного компонента и компонентов, участвующих в химической реакции, приблизительно одинаково. Окись углерода используется в качестве газа для измерения диффузионной способности легочной ткани, потому что его перенос через альвеолярно-капиллярный барьер — процесс практически полностью диффузионно-ограниченный. И хотя нас в большей степени интересует

диффузия кислорода, диффузионное ограничение этого газа в большей степени обусловлено перфузией при нормоксии и частично диффузией при гипоксии. По этой причине измерения с использованием кислорода трудно интерпретировать, хотя предлагаются методики с использованием изотопов кислорода.

Как было сказано выше, в соответствии с законом Фика количество газа, переносимого через тканевую мембрану, пропорционально площади, диффузионной константе и разнице парциальных давлений и обратно пропорционально толщине мембраны:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = \frac{A}{T} \times D \times (P_1 - P_2), \quad (8)$$

где A — площадь мембраны; T — толщина мембраны; D — диффузионная константа.

В реальности легкое является столь сложным органом, что определить площадь и толщину альвеолярно-капиллярного барьера при жизни не представляется возможным. Поэтому вместо этих трех переменных, определяющих объем переносимого газа, можно ввести константу DL:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = DL \times (P_1 - P_2), \quad (9)$$

где DL — это диффузионная способность легких, показатель, включающий в себя площадь, толщину и диффузионные свойства тканевой мембраны, а также диффузионные свойства газа. Тогда DL для углекислоты может быть рассчитана:

$$DL = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{(P_1 - P_2)}, \quad (10)$$

где P_1 и P_2 — парциальные давления CO в альвеолярном газе и капиллярной крови соответственно.

Поскольку парциальное давление CO в капиллярной крови очень низкое (см. рис. 2.8), то им можно пренебречь. В этом случае уравнение принимает следующий вид:

$$DL = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{P_{\text{A}_{\text{CO}}}}. \quad (11)$$

Таким образом, DL для CO — это переносимый объем CO, выраженный в миллилитрах в 1 мин на 1 мм рт.ст. альвеолярного парциального напряжения CO.

Существует несколько способов измерения диффузионной способности легких (ДСЛ) для CO. При выполнении методики *одиночного вдоха* выполняется вдох смеси, содержащей 0,3% CO, и рассчитывается скорость исчезновения монооксида углерода из альвеолярного газа при 10-секундной задержке дыхания. Расчет производится на основании измерения вдыхаемой и выдыхаемой концентраций CO с помощью инфракрасного датчика. По окончании

периода задержки дыхания проба альвеолярного газа анализируется (первые 750 мл, представляющие собой объем газа мертвого пространства исключаются из анализа). Газовая смесь помимо CO также содержит гелий для измерения легочного объема дилуционным методом. При использовании данного метода уравнение принимает следующий вид:

$$DL = \frac{\dot{V}_A \times K}{t} \log_e \left[\frac{F_{I_{\text{CO}}} \times F_{A_{\text{He}}}}{F_{I_{\text{He}}} \times F_{A_{\text{CO}_2}}} \right], \quad (12)$$

где V_A — альвеолярный объем в литрах, t — время задержки дыхания в секундах, K — константа, также в уравнении представлены соответствующие обозначенные фракционные концентрации CO и гелия во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе.

DL может быть также измерена *методом устойчивого состояния*. При этом исследуемый дышит низкими концентрациями CO (около 0,1%) примерно около полминуты, до тех пор пока не будет достигнуто устойчивое состояние газообмена. Затем измеряется константа скорости исчезновения CO из альвеолярного газа. Эта методика лучше подходит для измерения во время нагрузки, когда тест с задержкой дыхания применить невозможно. Должные величины диффузионной способности для CO (как и для большинства легочных функциональных тестов) зависят от пола, возраста, роста.

Шунт

Понятием «шунт» обозначается попадание крови в системный артериальный кровоток без прохождения через вентилируемые отделы легких. Даже в норме может отмечаться некоторое снижение артериального PO_2 как результат влияния этого фактора. Например, часть кровотока из бронхиальных артерий попадает в легочные вены. Поскольку концентрация кислорода в этой крови снижена, то ее смешивание с кровотоком из легочных капилляров приводит к снижению артериального PO_2 .

При легочных заболеваниях возможно отсутствие вентиляции в газообменных участках вследствие бронхиальной обструкции, ателектаза или заполнения альвеол жидкостью или клетками. Кровь, протекающая через эти участки, формирует шунт.

Когда причиной шунта является добавление смешанной венозной крови (легочной артериальной) к крови из капилляров (легочной венозной), то можно измерить объем шунтирования. Общее количество кислорода, покидающего систему, равняется общему кровотоку (QT), умноженному на концентрацию кислорода в системном артериальном кровотоке (CaO_2), или $QT \times CaO_2$. Это должно равняться сумме количества кислорода в шунтовой крови ($QS \times C\bar{V}O_2$) и конечно-капиллярной крови $(QT - QS) \times CcO_2$. Таким образом:

$$\dot{Q}_T \times CaO_2 = (\dot{Q}_S \times C\bar{V}O_2) + (\dot{Q}_T - \dot{Q}_S) \times CcO_2. \quad (13)$$

Преобразование этого уравнения дает:

$$\frac{\dot{Q}_S}{\dot{Q}_T} = \frac{(Cc'_{O_2} - Ca_{O_2})}{(Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2})} \quad (14)$$

Концентрация кислорода конечно-капиллярной крови обычно рассчитывается из альвеолярной PO_2 и концентрации гемоглобина, допуская, что насыщение оксигемоглобина составляет 100%.

Когда причиной шунта становится поступление крови, которая имеет иную концентрацию кислорода, чем смешанная венозная кровь, то в этом случае рассчитать его величину невозможно.

Важная диагностическая характеристика шунта — артериальное PO_2 не повышается до нормального уровня при назначении пациенту 100% кислорода. Причиной этого является то, что шунтируемая кровь минует вентилируемые альвеолы и не вступает в контакт с высоким альвеолярным PO_2 . Его смешивание с конечно-капиллярной кровью способствует снижению артериального PO_2 .

Назначение 100% кислорода пациенту с шунтом — очень чувствительный метод определения незначительного шунта.

У пациента с шунтом обычно не отмечается повышенного PCO_2 в артериальной крови, несмотря на то что шунтируемая кровь богата двуокисью углерода. Это происходит вследствие того, что хеморецепторы регистрируют любое повышение CO_2 и реагируют на это повышением вентиляции.

Вентиляционно-перфузионные отношения

Хорошо известно, что несоответствие вентиляции и кровотока является одной из основных причин гипоксемии. Взаимоотношения вентиляции, кровотока и газообмена зависят от кривых диссоциации кислорода и углекислоты, которые не только имеют нелинейный характер, но и взаимозависимы.

Новые возможности цифровых технологий позволили усовершенствовать анализ кривых диссоциации кислорода и углекислого газа. Были проанализированы поведение и распределение ВПО и представлена множественная элиминационная техника инертных газов, которая впервые позволила получить информацию о дисперсии, режимах и форме распределения.

Газообмен отдельной легочной единицы

PO_2 , PCO_2 и PN_2 любой газообменной единицы легкого в разной степени определяется тремя основными факторами:

- вентиляционно-перфузионным отношением;
- смешиванием вдыхаемого газа и композицией смешанной венозной крови;
- наклоном и позицией релевантных кривых диссоциаций кровь—газ.

Формально ключевая роль ВПО может быть выражена следующим образом. Количество углекислоты, поступающей в окружающий воздух из

альвеолярного газа в 1 мин, может быть получено путем преобразования уравнения (3):

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_A \times PA_{CO_2} \times K, \quad (15)$$

где VCO_2 — продукция углекислоты, V_A — альвеолярная вентиляция, K — константа при условии, что CO_2 отсутствует во вдыхаемом воздухе.

Количество углекислоты, поступающей в альвеолярный газ из капилляров в 1 мин, рассчитывается следующим образом:

$$\dot{V}CO_2 = \dot{Q}(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2}), \quad (16)$$

где Q — кровоток, а Cv_{O_2} и Cc_{O_2} — концентрации CO_2 в смешанной венозной и конечно-капиллярной крови соответственно. Далее в устойчивом состоянии количество углекислоты, утилизируемой из альвеол и из капилляров, должно быть одинаковым:

$$\dot{V}_A \times PA_{CO_2} \times K = \dot{Q}(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2}) \text{ или} \\ \frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = \frac{(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2})}{PA_{CO_2}} \times K. \quad (17)$$

Таким образом, альвеолярное P_{CO_2} (и соответствующая конечно-капиллярная концентрация, допуская, что конечно-капиллярное и альвеолярное P_{CO_2} идентичны) определяется следующими факторами: ВПО, концентрацией CO_2 в смешанной венозной крови и кривой диссоциации углекислоты, описывающей отношение PCO_2 к концентрации углекислоты.

В контексте альвеолярного вентиляционного соотношения и углекислота, и кислород могут быть описаны похожими уравнениями:

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = K \times \frac{(Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2})}{(P_{I_{O_2}} - PA_{O_2})}. \quad (18)$$

Так же как и для CO_2 , допускается, что для кислорода альвеолярное и конечно-капиллярное PO_2 идентичны, учитывая диффузионное равновесие по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны. Альвеолярное PO_2 также определяется тремя основными факторами: ВПО, уровнем кислорода во вдыхаемом воздухе и смешанной венозной крови и соотношением PO_2 и концентрации кислорода (кривая диссоциации кислорода).

Графический анализ этих взаимоотношений осуществляется с использованием диаграммы O_2 — CO_2 , на которой показатели PO_2 представлены на горизонтальной оси, а PCO_2 — на вертикальной. Диаграмма использовалась для решения многих проблем, связанных с вентиляционно-перфузионными отношениями.

Очень важно иметь в виду топографическую неравномерность газообмена, которая отмечается

в здоровом легком в вертикальном положении как результат вентиляционно-перфузионной неравномерности. Вентиляция и кровоток на единицу объема снижаются в верхних отделах по сравнению с нижними. Изменение кровотока более выражены, чем изменения вентиляции. И как следствие, вентиляционно-перфузионное отношение повышается от более низкого уровня в базальных отделах до более высокого — в апикальных.

Поскольку ВПО определяют газообмен, то PO_2 повышается примерно на 40 мм рт.ст. от основания к верхушке легкого, в то время как PCO_2 падает примерно на 14 мм рт.ст. Показатель pH в области верхушек более высокий из-за низкого уровня PCO_2 . Очень малая часть потребления кислорода происходит в апикальных отделах из-за низкого кровотока.

Данные, представленные на рис. 2.9, демонстрируют показатели вентиляции, кровотока и ВПО на всех 9 уровнях от верхушек до апикальных отделов, которые могут рассматриваться как частотное распределение вентиляционно-перфузионных отношений. Показано, что большая часть кровотока поступает в базальные отделы, но напряжение (PO_2) и концентрация кислорода в конечно-капиллярной крови в этих отделах наиболее низкая. В результате к легочной венозной крови (системной артериальной) примешивается менее оксигенированная кровь из базальных отделов и снижается артериальное PO_2 .

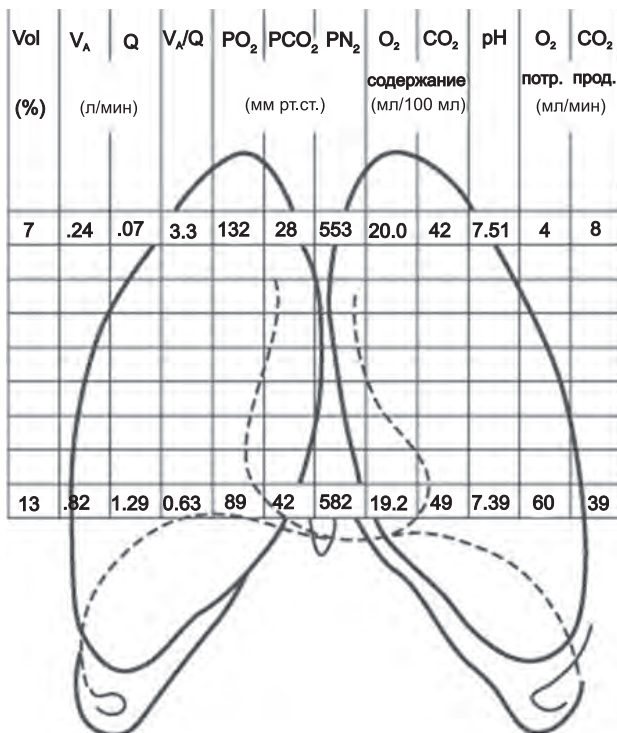


Рис. 2.9. Региональные различия газообмена в легких в вертикальном положении. Легкое делится на 9 воображаемых зон (Q — кровоток, Vol — объем, V_A — поток газа). (West J.B. Respiratory Physiology — The Essentials. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012)

Традиционное измерение вентиляционно-перфузионной неравномерности

Традиционными критериями ВПО являются показатели PO_2 и PCO_2 в артериальной крови и выдыхаемом воздухе. Артериальное PO_2 конечно же дает некоторую информацию о степени ВПН. В целом чем ниже PO_2 , тем более выражено несоответствие вентиляции и кровотока. Основное достоинство этого измерения — простота. Недостаток же этого метода — высокая чувствительность к общей вентиляции и легочному кровотоку.

Вследствие этих ограничений часто приходится оценивать альвеолярно-артериальную разницу по PO_2 (напряжению кислорода). Эта величина является более информативной, чем артериальное PO_2 , так как менее чувствительна к уровню общей вентиляции. Для понимания важности этого измерения необходимо более детально рассмотреть то, как газообмен изменяется при появлении ВПН.

На рис. 2.10 показана диаграмма взаимозависимости напряжений кислорода и углекислоты. Что происходит при появлении вентиляционно-перфузионного несоответствия? Обе точки, и альвеолярная, и артериальная, отдаляются от идеальной точки (i). Чем больше ВПН, тем дальше расходятся эти точки. Кроме того, тип ВПН определяет то, как далеко будет каждая точка двигаться. Например, поддержание высокого уровня вентиляции в отделах с высоким ВПО приведет к смещению точки А вниз и вправо от идеальной точки i. При поддержании высокого кровотока в легочных отделах с низким вентиляционно-перфузионным отношением точка а смещается влево в сторону от идеальной точки по R-линии.

Понятно, что горизонтальная дистанция между альвеолярной и артериальной точками (т.е. смешанная альвеолярно-артериальная разница по PO_2) является важным критерием степени ВПН. К сожалению, этот показатель практически невозможно получить у большинства пациентов, так как точка А обозначает композицию смешанного

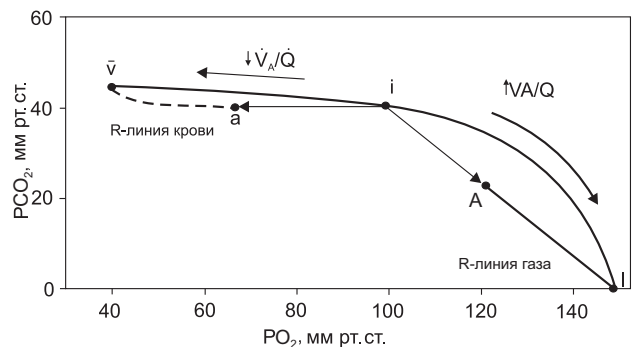


Рис. 2.10. Диаграмма взаимозависимости кислорода и углекислоты, где представлены точки для идеального газа (i), артериальной крови (a) и альвеолярного газа (A). R-линии — отношение респираторного обмена

выдыхаемого газа за исключением газа анатомического мертвого пространства. При большинстве легочных заболеваний пораженные альвеолы опустошаются последовательно. Наименее плохо вентилируемая альвеола опустошается последней. Таким образом, проба газа, полученная сразу после порции мертвого пространства, не будет репрезентативной в отношении всего смешанного выдыхаемого альвеолярного газа. Только у единичных пациентов, имеющих очень однородную вентиляцию, но неоднородный кровоток, этот индекс может быть использован. В этом случае PO_2 конечно-экспираторного газа используется для оценки смешанного выдыхаемого альвеолярного газа.

Поскольку пробу смешанного выдыхаемого альвеолярного газа в большинстве случаев невозможно получить, то более важным индексом может считаться разница по PO_2 между идеальным альвеолярным газом и артериальной кровью. Этот показатель рассчитывается как горизонтальная дистанция между точками i и a . Идеальное альвеолярное PO_2 рассчитывается из следующего уравнения альвеолярного газа:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{a_{CO_2}}}{R} + \left[P_{a_{CO_2}} \times F_{I_{O_2}} \times \frac{(1-R)}{R} \right] \quad (19)$$

Использование этого уравнения предполагает, что PCO_2 идеального альвеолярного газа такое же, как и PCO_2 артериальной крови.

Физиологический шунт является другим важным индексом ВПН. Он показывает, что отклонение артериальной точки от идеальной по R-линии крови. Для расчета физиологического шунта представим, что все движение влево от артериальной точки обусловлено добавлением смешанной венозной крови — v к идеальной крови i . Такое допущение не является настолько неприемлемым, как это может показаться, так как из легочных отделов с очень низким ВПО поступает кровь, которая имеет в сущности такой же газовый состав, как и смешанная венозная кровь. Уравнение шунта, используемое в этом случае, будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{(C_{i_{O_2}} - C_{a_{O_2}})}{(C_{i_{O_2}} - C_{\bar{v}_{O_2}})}, \quad (20)$$

где Q_{PS} — физиологический шунт, Q_T — общий легочный кровоток, $C_{i_{O_2}}$, $C_{a_{O_2}}$ и $C_{\bar{v}_{O_2}}$ — соответственно концентрации кислорода идеальной, артериальной и смешанной венозной крови. Концентрация кислорода идеальной крови рассчитывается из идеальной PO_2 и кривой диссоциации кислорода. Показатель физиологического шунта в норме должен составлять менее 0,05.

Еще одним традиционно используемым индексом служит *физиологическое мертвое пространство* [также известный как непроизводительная вентиляция (*wasted ventilation*)]. В то время как

физиологический шунт отражает количество кровотока, поступающего в участки легких с аномально низким ВПО, *физиологическое мертвое пространство* — напротив, показатель количества вентиляции, поступающей в участки с аномально высоким ВПО. Таким образом, оба эти индекса позволяют провести измерение обеих конечных точек спектра характеристик вентиляционно-перфузионных отношений.

Для расчета физиологического мертвого пространства представим, что все отклонение альвеолярной точки A от идеальной точки i обусловлено добавлением вдыхаемого газа I идеальному газу. Опять же, это не настолько некорректно, как это может показаться на первый взгляд, так как участки с очень высокими ВПО ведут себя очень похоже на точку I . Смешанный выдыхаемый газ содержит порцию из анатомического мертвого пространства, которая еще больше приближает состав этого газа к инспираторному (т.е. точке I). Уравнение Bohr поэтому используется в следующем виде:

$$\frac{V_{D_{phys}}}{V_T} = \frac{P_{a_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}}}{P_{a_{CO_2}}}, \quad (21)$$

где $V_{D_{phys}}$ — физиологическое мертвое пространство, V_T — дыхательный объем, $P_{E_{CO_2}}$ — смешанное PCO_2 в выдыхаемом воздухе. Мы снова используем факт, что PCO_2 идеального газа и артериальной крови практически одинаковы. Показатель физиологического мертвого пространства очень чувствителен к дыхательному объему из-за большого вклада в последний анатомического мертвого пространства. В норме показатель физиологического мертвого пространства составляет менее 0,3.

Краткое описание и анализ концепции ВПН, приведенный выше, еще иногда обозначается термином «трехкомпонентная модель», так как легкое, согласно этой концепции, делится на невентилируемый отдел (шунт), неперфузируемый отдел (мертвое пространство) и отдел, который нормально вентилируется и перфузируется (идеальный). Такая точка зрения на легкое пораженное патологическим процессом впервые была представлена Riley и Cournaud и доказала свою ценность при рассмотрении эффектов несоответствия вентиляции и кровотока в клинических ситуациях. Однако трехкомпонентная модель не в полной мере отражает те процессы распределения вентиляции и перфузии, которые происходят в реальном легком.

Таким образом, газообмен в легком:

- осуществляется анатомическими образованиями и физиологическими механизмами, объединяющими вентиляцию с кровотоком;
- часто нарушается у пациентов с легочными заболеваниями вследствие гиповентиляции, диффузионных нарушений, шунтирования и несоответствия вентиляции и перфузии;

- осуществляется для доставки кислорода в количестве, достаточном для поддержания метаболических потребностей организма и удаления углекислоты, образующейся в результате метаболических процессов.

Список литературы

См. 

2.2. Механика дыхания

А.В. Черняк, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов

Перемещение воздуха в альвеолы и обратно (легочную вентиляцию) можно описать физическими законами, которые рассматривают изменение давления, объема и воздушного потока в дыхательной системе. Изучением этих взаимоотношений занимается область физиологии, которую называют «механикой дыхания». При этом активной силой, обеспечивающей легочную вентиляцию, является сокращение дыхательных мышц, тогда как движение легких совершается пассивно. Силы, развиваемые дыхательными мышцами, приводят к изменению объема легких. Однако легочная

вентиляция определяется не только силой мышечного сокращения, но и эластичностью легких и стенок грудной клетки, сопротивлением дыхательных путей и инерционным сопротивлением, которое при нормальной ЧД составляет примерно 5% общего сопротивления, поэтому в механике дыхания его обычно не учитывают.

Дыхательные мышцы

Анатомия и физиология дыхательных мышц

Дыхательные мышцы относятся к скелетной поперечнополосатой мускулатуре и по своему гистологическому строению практически не отличаются от других скелетных мышц, например мышц конечностей [1–3]. В зависимости от функции, дыхательные мышцы делят на инспираторные (основные и вспомогательные) и экспираторные (рис. 2.11). Основную инспираторную группу мышц составляют диафрагма, наружные межреберные и межхрящевые мышцы, к вспомогательным относятся лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, трапециевидные, большие и малые грудные мышцы. Экспираторную группу составляют абдоминальные (внутренняя и наруж-

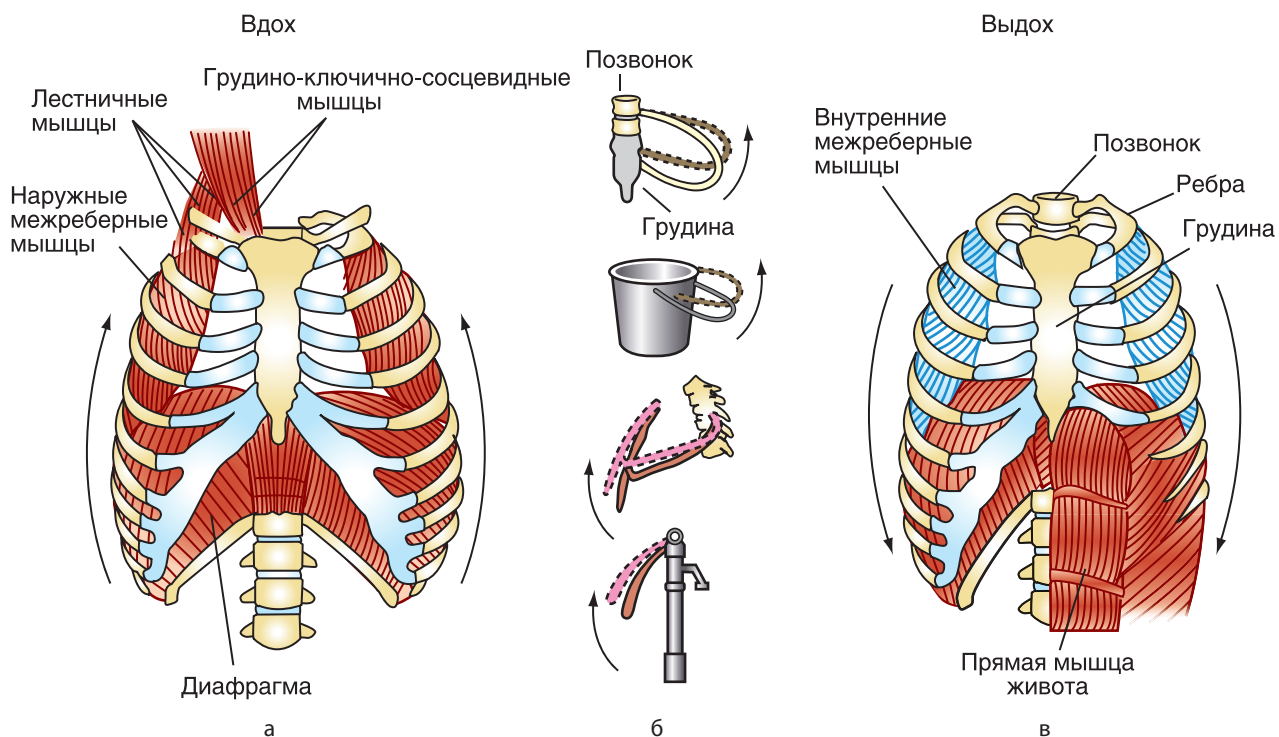


Рис. 2.11. Дыхательные мышцы: а — глубокий вдох. При движении диафрагмы вниз грудная клетка увеличивает свой объем. Одновременно это движение вниз вызывает поднятие нижних краев ребер, что существенно расширяет пространство грудной клетки. Активируются наружные межреберные мышцы и мышцы шеи (лестничные и грудино-ключично-сосцевидные); б — сокращение наружных межреберных мышц влияет с равной силой на соседние ребра, однако поворотный момент в большей степени приходится на нижние ребра (более длинное плечо рычага), чем на верхние. Поэтому ребра поднимаются и смещаются вперед, диаметр грудной клетки увеличивается как в переднезаднем, так и в боковом направлениях. Внутренние межреберные мышцы действуют антагонистически по отношению к наружным межреберным мышцам; в — глубокий выдох. При сокращении абдоминальных мышц диафрагма поднимается вверх, объем грудной клетки уменьшается. В активном выдохе также участвуют внутренние межреберные мышцы (рисунок взят из книги «Атлас по физиологии. Учебное пособие в 2 томах». Камкин А.Г., Киселева И.С. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013) [5]

ная косые, прямая и поперечная мышцы живота) и внутренние межреберные мышцы.

Диафрагма — куполообразная скелетная мышца, разделяющая грудную и брюшную полости. При сокращении диафрагмы органы брюшной полости смещаются вниз и вперед и вертикальные размеры грудной полости возрастают. Кроме того, при этом поднимаются и расходятся ребра, приводя к увеличению поперечного размера грудной полости (рис. 2.11, а). При спокойном дыхании диафрагма является единственной активной инспираторной мышцей и ее купол опускается примерно на 1–1,5 см. Повышенный тонус наружных межреберных мышц служит исключительно для стабилизации стенки грудной клетки. При глубоком форсированном дыхании, например при физической нагрузке, увеличивается амплитуда движений диафрагмы (экскурсия может достигать 10 см) и активизируются наружные межреберные и вспомогательные мышцы [4]. Из вспомогательных мышц у человека наиболее значимыми являются лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы.

Наружные межреберные мышцы (см. рис. 2.11, а) соединяют соседние ребра. Их волокна ориентированы наклонно вниз и вперед от верхнего к нижнему ребру. При сокращении этих мышц ребра поднимаются и смещаются вперед, что приводит к увеличению объема грудной клетки в переднезаднем и боковом направлениях (рис. 2.11, б). Так же действуют и межхрящевые мышцы.

Лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы при спокойном дыхании практически не задействованы, однако включаются при увеличении легочной вентиляции. При их сокращении (лестничные мышцы поднимают два верхних ребра, а вместе с ними грудину и реберную клетку; грудино-ключично-сосцевидные — поднимают I ребро и грудину) увеличивается объем грудной клетки.

В отличие от вдоха, выдох при спокойном дыхании происходит пассивно с помощью эластичных возвратных сил точно так же, как растянутая пружина сама возвращается в исходное положение. К началу выдоха инспираторные мышцы еще активны и обуславливают крайне «мягкое» возвращение объема грудной клетки и легких к исходному (так, тяжелый предмет осторожно ставят на пол, вместо того чтобы бросить). При физической нагрузке или при патологически осложненном дыхании выдох становится активным. Наиболее важными и сильными экспираторными мышцами являются абдоминальные мышцы, образующие переднебоковую стенку брюшной полости (рис. 2.11, в). При их сокращении повышается внутрибрюшное давление, диафрагма поднимается вверх, объем легких снижается, т.е. создается «запас» эластической энергии для облегчения последующего инспираторного усилия [6]. Диафрагма и мышцы живота действуют вместе, если должно быть создано

высокое внутрибрюшное давление, например, во время родов при потугах.

В активном выдохе также участвуют внутренние межреберные мышцы. При их сокращении ребра опускаются и объем грудной клетки уменьшается (см. рис. 2.16, в). Вместе с тем сокращение этих мышц способствует укреплению межреберных промежутков; в противном случае при напряжении мягкие ткани выпячивались бы через них.

Кроме того, экспираторные дыхательные мышцы играют важнейшую роль в таких физиологических процессах, как чиханье, кашель, рвота, дефекация.

Измерение силы дыхательных мышц

Сила, развиваемая дыхательными мышцами во время их сокращения, зависит от числа активированных волокон, частоты стимуляции, длины мышц во время стимуляции и степени свободы движения мышц. Все эти закономерности описываются соотношениями, общими для всех скелетных мышц: сила/частота, сила/длина и сила/скорость, при этом соотношение сила/длина является наиболее важным. Максимальная сила достигается при оптимальной длине мышцы. Для дыхательных мышц изменение длины тесно связано с изменением объема легких.

Силу дыхательных мышц можно оценить опосредованно, измеряя создаваемое ими давление в результате волевой активации испытуемым или электрической/магнитной стимуляции диафрагмального нерва [7]. Наибольшее клиническое применение получил неинвазивный метод измерения максимального инспираторного (MIP, или P_Imax) и экспираторного (MEP, или P_Emax) давления в ротовой полости [7]. Измерять давление в ротовой полости следует в течение квазистатических коротких (несколько секунд) максимальных инспираторных (проба Мюллера) и экспираторных (проба Вальсальвы) маневров.

Пробой Вальсальвы называют экспираторное усилие (т.е. попытка сильного выдоха) при закрытых дыхательных путях (при закрытом рте и зажатом носе). После спокойного выдоха величина давления, развиваемого дыхательными мышцами, может превышать 15 кПа. Генерируемое давление тем выше, чем больше объем легких.

При пробе Мюллера оценивают максимальное инспираторное усилие (т.е. попытка осуществить вдох) при закрытых дыхательных путях, на уровне ФОЕ альвеолярное давление может быть снижено до –10 кПа. В отличие от экспираторного давления, величина инспираторного давления обратно пропорциональна объему легких.

Дисфункция дыхательных мышц

Нарушение функции дыхательной мускулатуры (дисфункции дыхательных мышц) условно подразделяют на утомление и слабость дыхательных мышц. Утомление дыхательных мышц — это

состояние, при котором сила и скорость сокращения дыхательных мышц снижаются в результате их чрезмерной работы. Утомление — процесс обратимый, после отдыха функции дыхательных мышц могут восстановиться [8]. Причиной утомления дыхательных мышц является внезапное увеличение нагрузки на аппарат дыхания: повышение бронхиального сопротивления (резистивная нагрузка), снижение растяжимости легких или грудной клетки (эластичная нагрузка) [9, 10]. Утомление дыхательной мускулатуры в клинической практике (не в условиях эксперимента) практически всегда сопровождается критическими состояниями и при отсутствии своевременного отдыха дыхательных мышц (респираторной поддержки) может привести к остановке дыхания и гибели больного [11]. В клинических условиях утомление дыхательных мышц встречается у больных в отделениях интенсивной терапии, либо нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [12], либо при неудачном «отлучении» от респиратора [11, 13].

Под слабостью дыхательной мускулатуры понимают состояние, при котором сила дыхательных мышц снижена даже в состоянии «покоя» [14]. Спектр заболеваний и состояний, при которых возникает слабость дыхательных мышц, чрезвычайно широк. В большинстве случаев причиной слабости дыхательной мускулатуры являются метаболические, воспалительные и дегенеративные изменения, приводящие к нарушению функции либо мышечных волокон, либо нервов, либо нейромышечных соединений. Многие причины слабости дыхательных мышц, за исключением очевидных (невропатии, мышечные дистрофии), часто упускаются из вида; например, слабость дыхательных мышц развивается при приеме ГК [15], кахексии [16], застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [17]. Особой проблемой в настоящее время являются невропатии/миопатии критических состояний, которые сопровождаются генерализованной мышечной слабостью (в том числе и дыхательных мышц) более чем у 25% больных, получавших ИВЛ [18].

При ХОБЛ снижение силы дыхательных мышц связано с гиперинфляцией легких, которая ставит диафрагму в невыгодные условия. Во-первых, при гиперинфляции длина волокон диафрагмы укорачивается, и они смещаются на кривой «сила—длина» в менее выгодную позицию. Во-вторых, гиперинфляция меняет геометрию диафрагмы, которая уплощается, а следовательно, увеличивается радиус ее кривизны. В-третьих, при гиперинфляции уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции — область, где диафрагма прилегает к внутренней поверхности грудной клетки. Эта зона играет важную роль в растяжении диафрагмой нижних отделов грудной клетки во время вдоха [19].

Эластичность и растяжимость дыхательной системы

Легкие и грудная клетка обладают эластическими свойствами, которые можно исследовать с помощью кривых зависимости давления от объема (кривых «давление—объем») или кривых статического растяжения (изменения регистрируют при отсутствии воздушного потока в дыхательных путях).

Упрощенная модель легких представлена на рис. 2.12. Дыхательные мышцы изменяют объем грудной клетки и создают градиент давления (разница между давлением в альвеолах — альвеолярным или интрапульмональным давлением и давлением в ротовой полости), в результате чего происходит движение воздуха в дыхательных путях. Во время вдоха сокращение инспираторных мышц приводит к расширению грудной клетки. Легкие пассивно следуют за объемным приращением грудной клетки, в результате давление в альвеолах становится ниже атмосферного (отрицательным) и воздух заходит в легкие. На выдохе, напротив, объем легких уменьшается, давление в альвеолах становится выше атмосферного (положительным) и альвеолярный воздух выходит в окружающую среду. В конце вдоха и выдоха объем грудной полости прекращает изменяться и при открытой голосовой щели альвеолярное давление (P_A) становится равным атмосферному ($P_{атм}$, т.е. $P_A = P_{атм} = 0$), поток воздуха отсутствует. P_A представляет собой сумму плеврального давления (P_{pl}) и давления, создаваемого эластической паренхимой легких, — давления эластической легочной тяги (P_{el}):

$$P_A = P_{pl} + P_{el}. \quad (1)$$

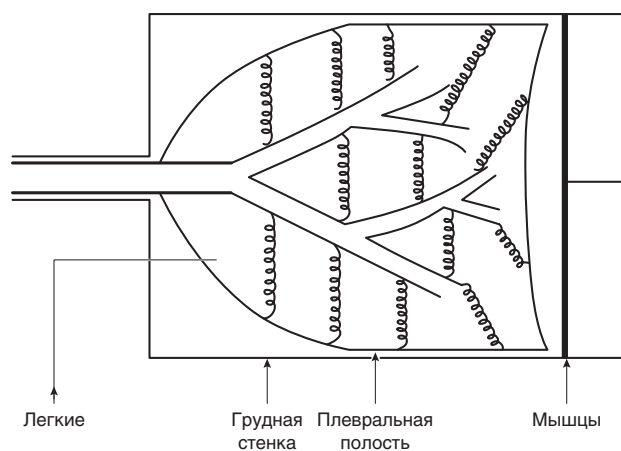


Рис. 2.12. Упрощенная модель легких. Легкие находятся в грудной клетке, объем которой изменяется вследствие движения поршня (дыхательные мышцы). При сокращении диафрагмы грудная клетка увеличивает свой объем, воздух заходит в легкие. Во время выдоха объем грудной клетки уменьшается и воздух через трахею выходит из легких. Легкие обладают эластичностью, которая определяет скорость выдоха и поддерживает бронхи открытыми

Плевральное давление — давление в герметично замкнутой плевральной полости между висцеральными и париетальными листками плевры. Давление внутри плевральной полости зависит от эластичности легких и грудной клетки, усилий дыхательных мышц и процессов фильтрации и всасывания плевральной жидкости висцеральной и париетальной плеврами. Кроме того, под действием силы тяжести у здорового человека в положении стоя существует вертикальный градиент плеврального давления: наиболее отрицательное давление у верхушки легких и наименее отрицательное у основания. Это приводит к разнице давлений между апикальными и прилегающими к диафрагме базальными отделами легких и, соответственно, к разной воздухонаполненности легких. В положении лежа на спине или на боку градиент меньше и совсем отсутствует в вертикальном положении вниз головой. Плевральное давление может быть измерено манометром, соединенным с плевральной полостью полой иглой. В клинической практике часто применяют косвенный метод оценки величины плеврального давления — измеряют давление в пищеводе. Пищеводное давление регистрируют с помощью катетера с маленьким баллончиком на конце. Обычно измеряют давление в нижней трети пищевода для того, чтобы определить давление, необходимое для растяжения большей части легких. Изменения внутрипищеводного давления во время дыхания отражают изменения внутриплеврального давления.

В норме плевральное давление всегда ниже атмосферного во время вдоха, а во время выдоха может быть ниже, выше или равным атмосферному в зависимости от мышечного усилия. При ран-

нии стенки легкого или грудной клетки возникает пневмоторакс (нарушение герметичности грудной клетки и сообщение плевральной полости с окружающей средой): плевральное и атмосферное давление выравнивается, что приводит к спадению легкого и делает невозможной легочную вентиляцию.

Разница между альвеолярным и плевральным давлением называется *транспульмональным давлением*:

$$P_{tp} = P_A - P_{pl}, \quad (2)$$

величина которого в соотношении с атмосферным давлением и является основным фактором, вызывающим движение воздуха в дыхательных путях.

В области контакта легких с диафрагмой давление называется *трансдиафрагмальным* (P_{td}), оно рассчитывается как разница между внутрибрюшным (P_{ab}) и плевральным давлением: $P_{td} = P_{ab} - P_{pl}$. Измерение трансдиафрагмального давления представляет собой наиболее точный способ оценки сократительной способности диафрагмы.

Эластичность и растяжимость легких

Механические свойства дыхательной системы можно описать с помощью понятий «эластичность» и «растяжимость». Легочная ткань обладает эластичностью, которая является основной силой, заставляющей воздух при выдохе выходить из легких. Эластичность также играет большую роль в поддержании просвета бронхов (рис. 2.13). В качестве модели легких рассмотрим эластичный баллон, например воздушный шарик. Чтобы наполнить шарик воздухом, необходимо, чтобы давление внутри шарика ($P_{внутр.}$) было выше, чем внешнее давление ($P_{внеш.}$), т.е. создать градиент давления на его стен-

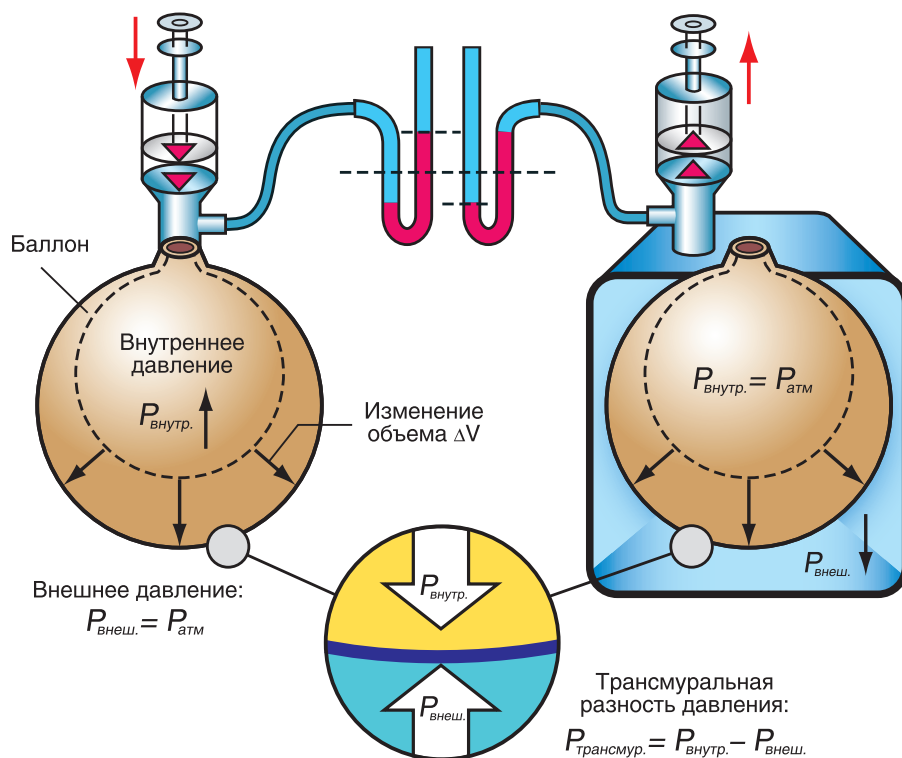


Рис. 2.13. Изменение давления и объема эластичного баллона. Слева наверху внутреннее давление ($P_{внутр.}$) повышается, в то время как внешнее давление ($P_{внеш.}$) остается атмосферным ($P_{атм.}$). Справа наверху $P_{внеш.}$ понижается, а $P_{внутр.}$ остается атмосферным. В обоих случаях баллон расширяется, потому что трансмуральная разность давления увеличивается (рисунок из: Камкин А.Г., Киселева И.С. Атлас по физиологии: учебное пособие в 2 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [5])

ках. Этот градиент можно создать, или повышая давление внутри шарика (рис. 2.13, слева), или с помощью отрицательного давления вокруг шарика, поместив его в камеру, из которой воздух удален насосом (рис. 2.13, справа).

В обоих случаях наполнение шарика зависит только от разности давления на его стенках, т.е. от трансмуральной разности давления $P_{\text{трансмур.}}$:

$$P_{\text{трансмур.}} = P_{\text{внутр.}} - P_{\text{внеш.}} \quad (3)$$

Если по мере постепенного наполнения шарика воздухом регистрировать $P_{\text{трансмур.}}$ и объем (V), то можно построить кривую зависимости давления от объема (кривую «давление—объем») или кривую растяжения (рис. 2.14). Наклон этой кривой показывает, что при большом объеме шарика необходимо прогрессирующее увеличение прироста трансмуральной разности давления ($\Delta P_{\text{трансмур.}}$), чтобы получить заданное изменение объема (ΔV). Изменение объема на единицу давления называется *растяжимостью* (C):

$$C = \Delta V / \Delta P_{\text{трансмур.}} \quad (4)$$

Обратная величина $1/C$ называется эластичностью (E). Она представляет собой меру упругости и определяет способность ткани возвращаться после растяжения в исходное состояние (т.е. к первоначальному объему). Из рис. 2.14 следует, что с увеличением объема растяжимость уменьшается, а эластичность увеличивается.

Таким образом, объем заполнения воздушного шарика определяют эластичность его стенок и трансмуральная разность давления.

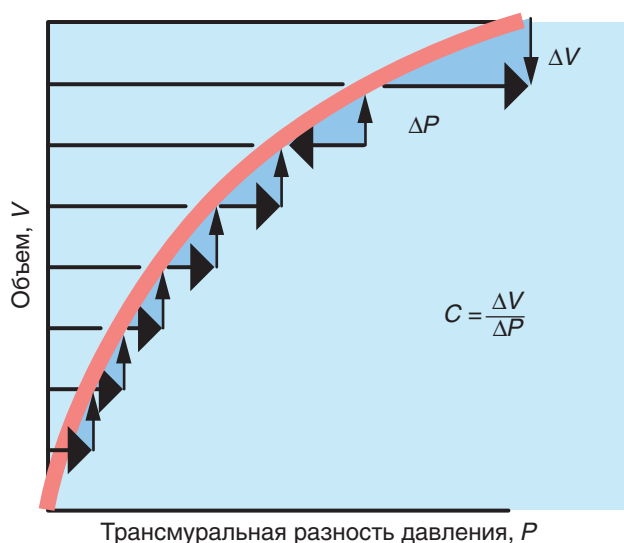


Рис. 2.14. Кривая «давление—объем» (кривая растяжения) эластичного баллона показывает, что отношение $\Delta V / \Delta P_{\text{трансмур.}}$, т.е. растяжимость, уменьшается с увеличением объема (рисунок из: Камкин А.Г., Киселева И.С. Атлас по физиологии: учебное пособие в 2 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [5])

Более физиологичной моделью является изолированное легкое. Если изолированное легкое поместить в камеру и снизить давление в камере ниже атмосферного, то легкие расширятся, их объем можно будет измерить с помощью спирометра. Объем легких измеряют при разных уровнях давления в статических условиях при отсутствии потока и строят кривую «давление—объем» (рис. 2.15). Из этой кривой видно, что кривые для вдоха и для выдоха разные. Это различие между ними обозначается как гистерезис — свойство всех эластических структур, которое заключается в том, что для поддержания данного объема легкого во время его наполнения требуется большее транспульмональное давление, чем при спадении легкого. Кроме того, из рис. 2.15 видно, что кривые не исходят из начала координат. Это указывает на то, что даже при отсутствии растягивающего давления в легких содержится небольшое количество воздуха (подтверждением этому служит наличие воздуха в легких человека, извлеченных из грудной клетки при аутопсии).

Статическая растяжимость зависит от размеров легких. Легкое крупных размеров подвержено большим изменениям своего объема на единицу изменения давления, чем маленькое легкое. В связи с этим применяют такой показатель, как удельная растяжимость — статическая растяжимость, отнесенная к единице объема легких. В клинической практике статическую растяжимость измеряют от уровня спокойного выдоха (ФОЕ) при увеличении объема на 500 мл. У здоровых взрослых людей она составляет величину около 0,2 л/см вод.ст. У детей аналогичный пока-

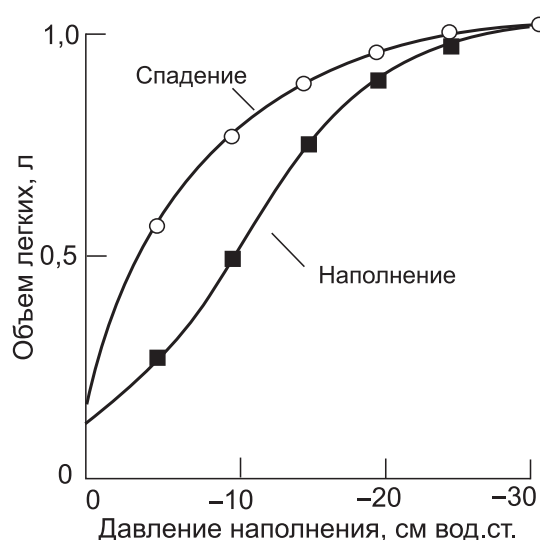


Рис. 2.15. Кривая зависимости объема от давления для изолированного легкого. Нижняя кривая образована во время ступенчатого наполнения, верхняя — ступенчатого спадения

затель значительно ниже. При патологии статическая растяжимость может как повышаться, так и понижаться. При эмфиземе легких растяжимость повышается вследствие утраты эластической тяги [20]. При фиброзе легких, ЗСН, геморрагии легких происходит ее снижение [21].

Эластичность, а значит, и растяжимость легких определяют несколько факторов. Одним из них является содержание эластических структур в тканях (эластина и коллагена). Однако не только растяжимость отдельных эластичных волокон, но также их геометрическое расположение определяют эластичность легочной ткани. Это служит таким же принципом, который справедлив для стенок артерий.

Дополнительным фактором является ПН пленки жидкости, выстилающей альвеолы изнутри [22]. ПН жидкости — сила, возникающая на изогнутых пограничных поверхностях между жидкой и газообразной фазами и стремящаяся сократить поверхность альвеол до минимума, создавая положительное давление и обеспечивая спадение альвеол. Для расчета давления можно использовать закон Лапласа:

$$P_{\text{трансмур.}} = \frac{2\gamma}{r}, \quad (5)$$

где $P_{\text{трансмур.}}$ — трансмуральная разность давления, r — радиус пузыря и γ — поверхностное натяжение жидкости на пограничной поверхности.

Для воды γ имеет величину $0,072 \text{ Н} \times \text{м}^{-1}$. Следовательно, для одной альвеолы с радиусом в 48 мкм ($48 \times 10^{-6} \text{ м}$) трансмуральная разность давления оказалась бы равной $2 \times 0,072 / (48 \times 10^{-6}) = 3000 \text{ Па} = 3 \text{ кПа}$. Однако в состоянии равновесия дыхательной системы трансмуральная разность давления достигает только $0,5 \text{ кПа}$. Фактически существующее в легком ПН уменьшается благодаря сурфактанту — поверхностно-активному веществу, которое секретируется альвеолярными эпителиальными клетками II типа и выстилает альвеолярную поверхность.

Сурфактант состоит из ФЛ (85–90%) и белков (10%, половину из которых составляют четыре специфических для сурфактанта протеина: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D), а также из небольшой части угольного гидрата. В жидкости, выстилающей альвеолярное пространство изнутри, сурфактант с помощью белка SP-A превращается в трубчатый миелин, а липидные и протеиновые части разделяются. Под действием белков SP-B и SP-C липиды располагаются в виде мономолекулярного слоя, обращенного в полость альвеолы липофильными участками. Активное поверхностное действие сурфактанта приписывается отталкивающим межмолекулярным силам этих липофильных частей. Иначе говоря, поскольку молекулы сурфактанта с одного конца гидрофобны, а с другого конца гидрофильны, действующие между ними силы молекулярного отталкивания противодействуют си-

лам притяжения между молекулами воды, которые обуславливают ПН. Кроме того, эта жидкостная пленка, выстилающая альвеолы, сглаживает неровности альвеолярной стенки.

В легких сурфактант выполняет важные физиологические функции [22]:

- 1) понижая ПН, увеличивает растяжимость легких и тем самым снижает совершаемую при вдохе работу;
- 2) обеспечивает стабильность альвеол, препятствуя их спадению и появлению ателектазов, и предотвращает перемещение воздуха из меньших альвеол внутрь больших в результате более выраженного снижения ПН при малых объемах;
- 3) препятствует транссудации жидкости на поверхность альвеол из плазмы капилляров легких.

Дефицит сурфактанта приводит к расстройству дыхания, при отсутствии интенсивной терапии нередко вызывающим смерть (например, респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных или острый РДС у взрослых).

Крепление каждой альвеолы друг с другом является еще одним фактором, определяющим эластичность легких. Альвеолы, стремясь к спадению, растягивают соседние альвеолы. Таким образом, коллапс имеющей меньший объем альвеолы предотвращается посредством эластической тяги (ретракции) окружающих альвеол, имеющих больший объем. Это эластичное взаимодействие в легочной ткани имеет большое значение для поддержания диаметра мелких бронхов (и сосудов). Уменьшение эластической ретракции альвеол может привести к сужению или коллапсу мелких дыхательных путей, что приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей. Подобные изменения эластической ретракции легких происходят при эмфиземе легких.

Эластические свойства грудной клетки и дыхательной системы

Грудная стенка

Эластичными свойствами обладают не только легкие, но и грудная стенка, которая состоит из костей грудной клетки, межреберных мышц, подлежащих мягких тканей и париетальной плевры. Однако, в отличие от растяжимости легких, которая определяется пассивными структурными элементами и не зависит от напряжения дыхательных мышц, растяжимость мышц грудной клетки, как и любой другой скелетной мышцы, изменяется при напряжении. Следовательно, для измерения пассивной растяжимости грудной клетки необходимо, чтобы дыхательные мышцы не находились в состоянии напряжения. Способ измерения представлен на рис. 2.16. Кривые регистрируются при ненапряженной дыхательной мускулатуре и обозначаются как кривые растяжения покоя. После максимально глубокого выдоха [на уровне ОО легких (ООЛ)] эластическая

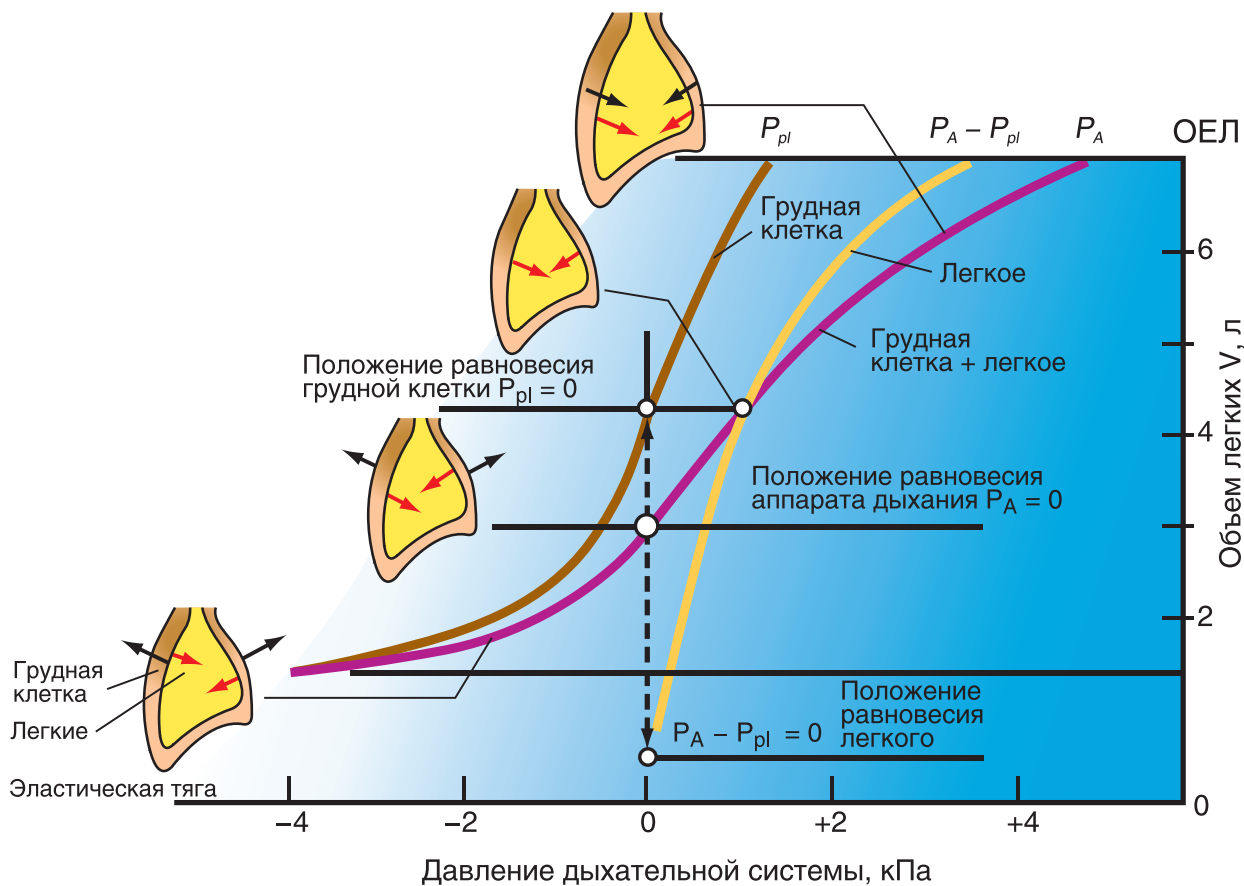
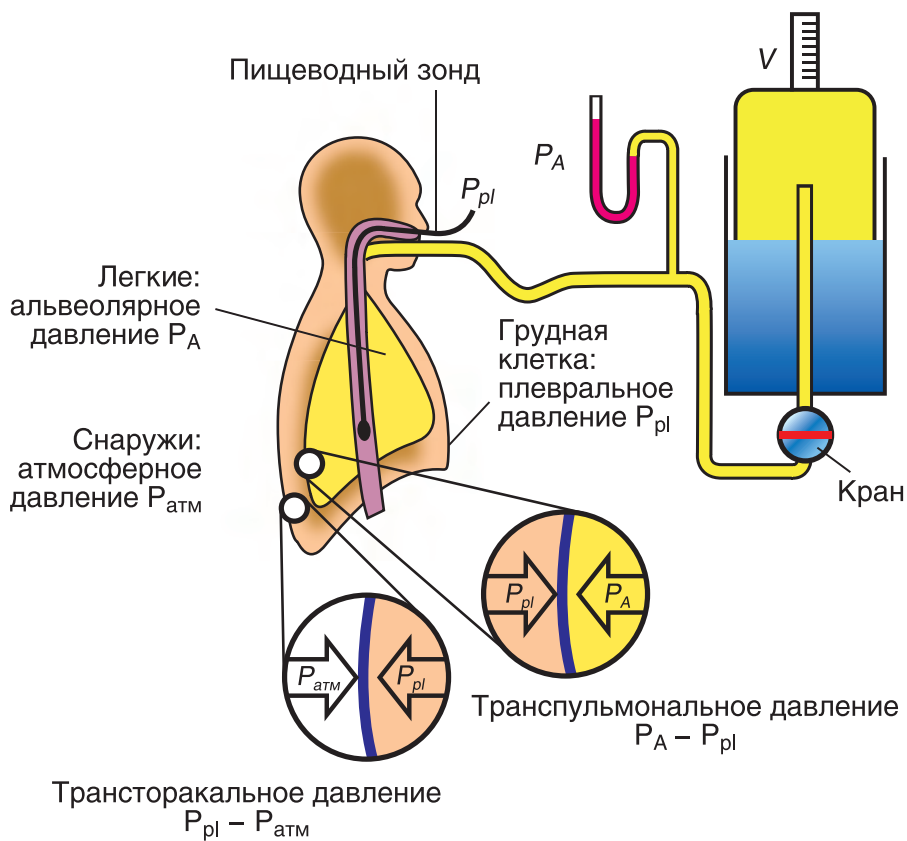


Рис. 2.16. Кривые «давление–объем» для легких, грудной клетки и дыхательной системы дыхания в целом. ОЕЛ — общая емкость легких; ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких. Кривая для системы дыхания равна графической сумме кривых для легких и грудной клетки

тяга изолированной грудной стенки направлена наружу. По мере того как грудной объем увеличивается, направленная наружу эластическая тяга стенки снижается и падает до нуля при объеме грудной полости около 60% ЖЕЛ (см. рис. 2.16). При дальнейшем расширении грудной клетки до уровня ОЕЛ эластическая тяга ее стенки направляется внутрь. Растяжимость грудной клетки у здорового человека примерно соответствует растяжимости легких и равна 0,2 л/см вод.ст. Выраженное ожирение, обширный плевральный фиброз, кифосколиоз могут приводить к изменению растяжимости грудной клетки.

Дыхательная система

Легкие и грудная стенка функционально связаны посредством плевральной полости, в которой находится жидкость. Ее количество как раз достаточно, чтобы сделать возможным скольжение листков плевры относительно друг друга без трения. Поскольку жидкость нерастяжима, париетальный и висцеральный листки плевры (а в сущности, легкие и грудная клетка) сцепляются так же прочно, как два влажных стекла, которые легко передвигаются относительно друг друга, но с большим трудом могут быть разделены.

Из рис. 2.16 видно, что кривая растяжения покоя дыхательной системы в целом имеет S-образную форму (красная кривая), становится более плоской как в верхней, так и в нижней части. На уровне ОЕЛ эластическая тяга легких и грудной стенки суммируется, создавая большое давление всей дыхательной системы. На уровне ООЛ направленная наружу эластическая тяга грудной стенки значительно превосходит эластическую тягу легких, направленную внутрь. В результате в дыхательной системе возникает суммарное давление эластической тяги, направленное наружу. В конце спокойного выдоха (объем легких равен ФОВ) эластическая тяга легких, направленная внутрь, уравновешена силой грудной клетки, направленной наружу. Таким образом, на уровне ФОВ дыхательная система находится в равновесии. При этом плевральное давление (P_{pl}) отрицательно (около $-0,5$ кПа), а транспульмональное давление (P_{tp}), наоборот, положительное ($+0,5$ кПа). На уровне ФОВ дыхательная система проявляет свою самую большую растяжимость.

Статическая растяжимость всей дыхательной системы наполовину меньше, чем растяжимость легких или растяжимость грудной клетки, и равна 0,1 л/см вод.ст.

Все изложенные выше рассуждения справедливы для статических условий, т.е. при отсутствии воздушного потока в дыхательных путях. При дыхании эти условия нарушаются. Поэтому при изучении механики дыхания необходимо учитывать свойства дыхательной системы, от которых зависит сопротивление воздушному потоку.

Сопротивление дыхательных путей

Перед тем как перейти к сопротивлению воздушному потоку, рассмотрим, каким может быть движение воздуха в трубке. Воздух проходит через трубку, если между ее концами существует перепад давлений (движущее давление). По аналогии с законом Ома для электричества объемная скорость потока (объем воздуха, проходящего за единицу времени, — V') определяется давлением и сопротивлением:

$$R = \frac{\Delta P}{V'}, \quad (6)$$

где R — сопротивление, V' — объемная скорость потока, ΔP — движущее давление.

При прохождении воздуха через трубку характеристики потока могут быть различными: ламинарный режим (при низких скоростях линии течения параллельны стенкам трубки), переходный (по мере возрастания скорости поток становится менее однородным с образованием завихрений в месте бифуркации трубки) и турбулентный режим (при очень высоких скоростях линии течения полностью теряют упорядоченность) (рис. 2.17).

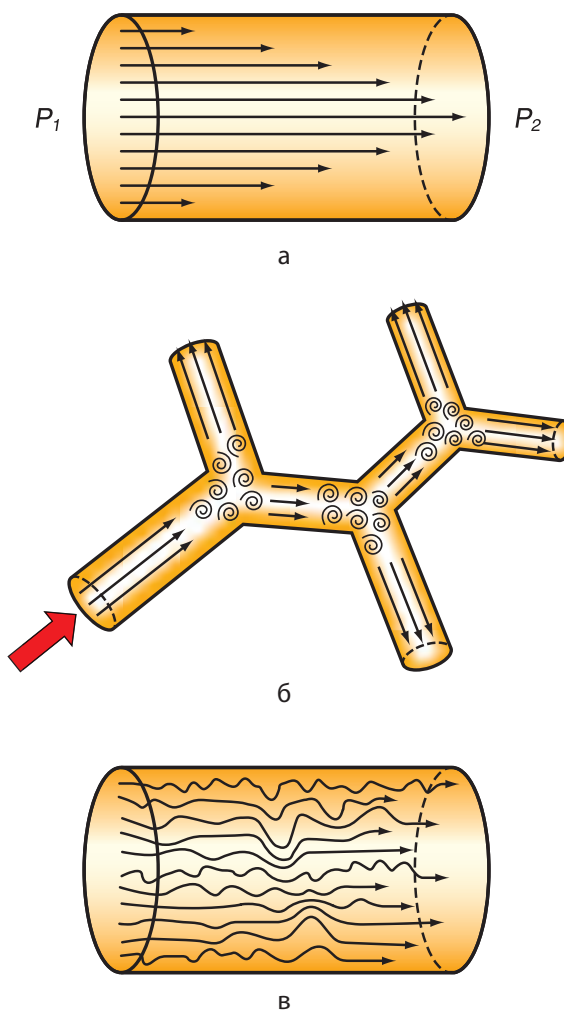


Рис. 2.17. Типы потоков воздуха в трубке: а — ламинарный; б — переходный; в — турбулентный

В дыхательных путях могут встречаться все эти три режима, но наиболее характерным паттерном потока в условиях дихотомического разветвления трахеобронхиального дерева является переходный, тогда как ламинарный поток может быть лишь в мелких дыхательных путях. Будет поток ламинарным или турбулентным, можно предсказать, рассчитав число Рейнольдса (Re) [21]:

$$Re = \frac{2 \times r \times V' \times d}{\eta}, \quad (7)$$

где d — плотность газа, V' — средняя скорость потока, r — радиус трубки, η — вязкость.

Когда Re более 2000 — поток турбулентный, когда Re менее 2000 — поток ламинарный. При турбулентном потоке движущее давление пропорционально квадрату его скорости, тогда как при ламинарном потоке особенности совершенно иные — давление пропорционально скорости потока и описывается законом Пуазейля [21]:

$$V' = \frac{\pi \times r^4}{8 \times \eta \times l} \times P, \quad (8)$$

где V' — скорость потока, P — движущее давление, r — радиус трубки, l — длина трубки, η — вязкость газа. Поскольку сопротивление потоку R равно давлению, деленному на скорость потока, можно записать:

$$R = \frac{8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4}. \quad (9)$$

Как видно, большую роль играет радиус трубки; когда он уменьшается вдвое, сопротивление потоку увеличивается в 16 раз!

Сопротивление потоку воздуха в дыхательном тракте

Главным компонентом сопротивления дыхательных путей (R_{aw}) является трение, оказываемое стенками трахеобронхиального дерева. Сопротивление дыхательных путей можно рассчитать, разделив разность давлений в ротовой полости ($P_{рот}$) и альвеолах на объемную скорость воздушного потока:

$$R_{aw} = \frac{P_A - P_{рот}}{V'}. \quad (10)$$

Объемная скорость потока и ротовое давление могут быть легко измерены, тогда как альвеолярное давление (P_A), напротив, нельзя измерить прямым методом. Однако его можно рассчитать, исходя из значений плеврального давления (P_{pl}).

При одновременной регистрации с помощью пневмотахографа изменения объема легких (V) и скорости потока (V'), а также изменения плеврального давления (P_{pl}) (соответствуют изменению давления в пищеводе, измеряемому с помощью баллонного катетера) можно определить движущее давление. Если его разделить на соответствующее значение V' , то можно определить искомое сопротивление дыхательных путей (R_{aw}).

При спокойном дыхании движущее давление достигает 0,1 кПа и может существенно возрастать при учащенном дыхании. Соответственно, плевральное давление при вдохе снижается и становится еще более отрицательным, а при выдохе возрастает и может даже стать положительным, что может приводить к сдавлению дыхательных путей, называемому *динамической компрессией*. У пациентов с повышенным сопротивлением компрессия дыхательных путей может наблюдаться уже при спокойном дыхании.

Альвеолярное давление и сопротивление дыхательных путей можно также измерить методом общей бодиплетизмографии.

При измерении сопротивления дыхательных путей следует учитывать, что в дыхательной системе сопротивление распределяется неравномерно. У взрослого при дыхании через рот на глотку и гортань приходится около 25% общего сопротивления, на долю внутригрудных крупных дыхательных путей (трахеи, долевых и сегментарных бронхов) — около 80% остающегося сопротивления, остальные 20% — на долю периферических дыхательных путей с диаметром менее 2 мм [21]. Мелкие дыхательные пути вносят незначительный вклад в общее сопротивление, так как их общая площадь поперечного сечения велика и, следовательно, сопротивление мало. Клинически это крайне важно, потому что заболевания легких часто начинаются с периферии. Измерение сопротивления дыхательных путей не является в этом случае хорошим диагностическим приемом для распознавания ранних стадий заболеваний. Должны применяться специальные диагностические методы исследования (такие как метод вымывания азота, импульсная осциллометрия (ИОС)).

Факторы, определяющие сопротивление дыхательных путей

На сопротивление воздухоносных путей существенное влияние оказывает объем легких. Бронхи растягиваются окружающей их легочной тканью, и их просвет увеличивается при повышении объема легких, а сопротивление снижается [21]. Кроме того, такие факторы, как тонус гладкой мускулатуры, физические свойства (плотность, вязкость) газа, также влияют на аэродинамическое сопротивление.

Нормальное сопротивление дыхательных путей у взрослых на уровне ФОЕ равно примерно 0,13 кПа/л в 1 с. В клинической практике часто используют величину, обратную сопротивлению, — проводимость дыхательных путей ($G_{aw} = 1/R_{aw}$).

Сопротивление может увеличиваться при сокращении гладкой мускулатуры бронхов, при отеке бронхиальной слизистой оболочки и гиперсекреции, при снижении эластичности и растягивающего действия легочной паренхимы на дыхательные пути, при обтурации просвета новообразованиями или инородным телом.

Клинические эффекты гелиокса

Гелиокс представляет собой смесь гелия и кислорода, плотность гелиево-кислородной смеси ниже плотности воздуха, а вязкость, наоборот, выше вязкости воздуха. Например, смесь 20% кислорода и 80% гелия имеет плотность 0,33 по отношению к воздуху и вязкость 1,08 по отношению к воздуху [23]. При вдыхании гелиево-кислородной смеси происходят снижение турбулентности потока в верхних дыхательных путях и увеличение скорости потока там, где турбулентность сохраняется. Преобразование турбулентного потока в ламинарный приводит к уменьшению сопротивления. В результате давление, необходимое для перемещения газа через дыхательные пути, уменьшается и разгружаются дыхательные мышцы. Применение гелиокса может быть особенно полезным у пациентов, имеющих сужение верхних дыхательных путей (например, частичную обструкцию трахеи) [24]. Причины положительного эффекта гелиокса у больных БА и ХОБЛ остаются изучены не до конца [25–27], так как, в отличие от верхних дыхательных путей в бронхиолах, которые вносят существенный вклад в повышение общего сопротивления дыхательных путей, воздушный поток остается ламинарным. Эффективность гелиокса при астме может быть связана с преобразованием турбулентного потока в ламинарный в верхних дыхательных путях, суженных из-за избыточной секреции [22].

Форсированный выдох

Исследование функции легких с помощью форсированного экспираторного маневра впервые предложили Тиффно и Пинелли в 1947 г. [28]. Во время исследования испытуемый делает максимально глубокий вдох и резкий максимальный глубокий выдох. Максимальная скорость экспираторного потока определяется эластичностью легких, которая обеспечивает прохождение воздуха по дыхательным путям и поддерживает просвет бронхов открытым, а также сопротивлением и диаметром дыхательных путей. С помощью маневра форсированного выдоха измеряют форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и показатели объемной скорости воздушного потока [объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, максимальную усредненную объемную скорость — $СОС_{25-75}$, пиковую объемную скорость выдоха ($ПОС_{выд}$)]. Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ — $ОФВ_1$. Он более или менее независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей.

У здоровых людей разница между ЖЕЛ, измеренной при спокойной спирометрии, и ФЖЕЛ минимальна. У больных с повышенным сопро-

тивлением дыхательных путей маневр ФЖЕЛ может приводить к сдавлению мелких дыхательных путей, и ФЖЕЛ может быть значительно ниже, чем ЖЕЛ. Значение $ОФВ_1$ зависит так же, как ЖЕЛ (и ФЖЕЛ), от роста, пола, возраста, расы, физического состояния (тренированности организма). Отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ абсолютно не зависит от этих факторов. У здорового человека это соотношение составляет 75–85%, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и отношение несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорости воздушных потоков высокие, поэтому соотношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ у них, как правило, выше — около 90%.

Петля «поток–объем»

Петля «поток–объем» — график зависимости объемной скорости потока от объема легких, состоит из двух половин: экспираторной и инспираторной, форма которых различна (рис. 2.18).

При форсированном экспираторном маневре сразу после быстрого подъема начинается линейное снижение скорости потока вплоть до окончания выдоха. Поэтому экспираторная кривая

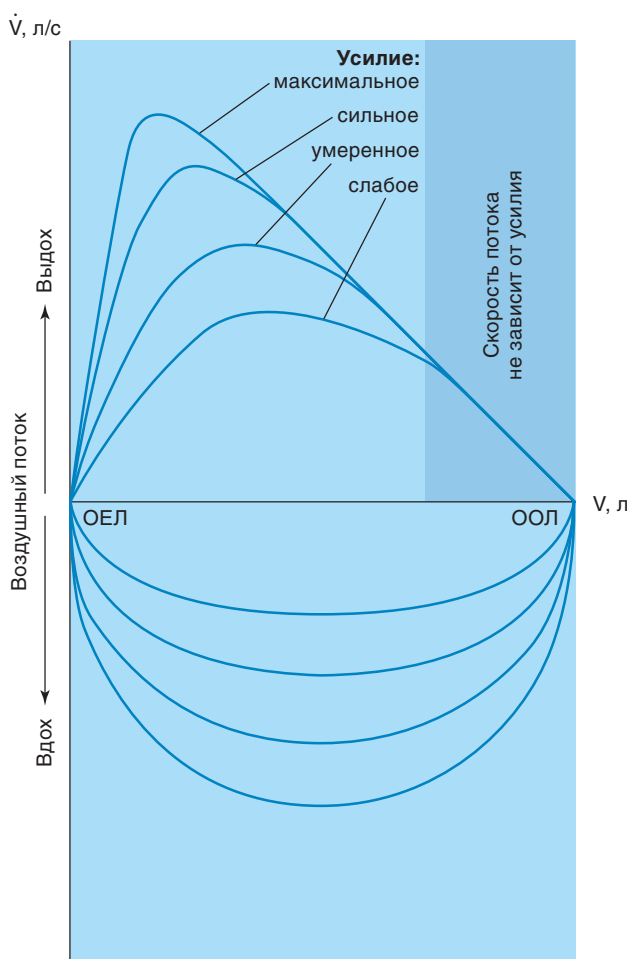


Рис. 2.18. Петли «поток–объем», полученные при выполнении форсированного маневра с различным усилием

«поток—объем» обычно имеет форму почти прямоугольного треугольника, основанием которого является ФЖЕЛ, а вершина соответствует ПОС_{выд.}. После достижения пика скорость потока плавно снижается и становится нулевой при достижении ООЛ, каждая точка этой части кривой определяет максимальную скорость потока при данном объеме легких. При форсированном выдохе плевральное давление становится положительным и превышает давление в мелких дыхательных путях, что вызывает их сдавливание и ограничивает скорость воздушного потока (динамическая компрессия дыхательных путей) (рис. 2.19). Ограничение экспираторного потока достигается при умеренном усилии, и дальнейшее повышение усилия увеличивает скорость потока выдыхаемого воздуха только в начальной четверти ФЖЕЛ. При низких и средних объемах легких увеличение усилия не дает прироста потока. Другими словами, при форсированном выдохе у любого человека существует ограничение максимальной скорости потока.

В отличие от выдоха, во время вдоха большее инспираторное усилие вызывает больший поток при всех уровнях ФЖЕЛ. Инспираторная кривая «поток—объем» является симметричной: максимальный инспираторный поток достигается приблизительно в средней точке кривой.

Максимальная произвольная вентиляция легких

Функцию дыхательной системы в целом, включая мышечную силу, можно оценить с помощью максимальной произвольной вентиляции легких (МВЛ), при измерении которой определяют максимальный объем воздуха, который может быть перемещен за 1 мин. Во время исследования испытуемый дышит так часто и глубоко, как только он может. Время измерения обычно составляет 15 с, за исключением процедуры определения максимальной поддерживаемой вентиляции легких, которая занимает до 4 мин. В последнем случае вдыхаемый

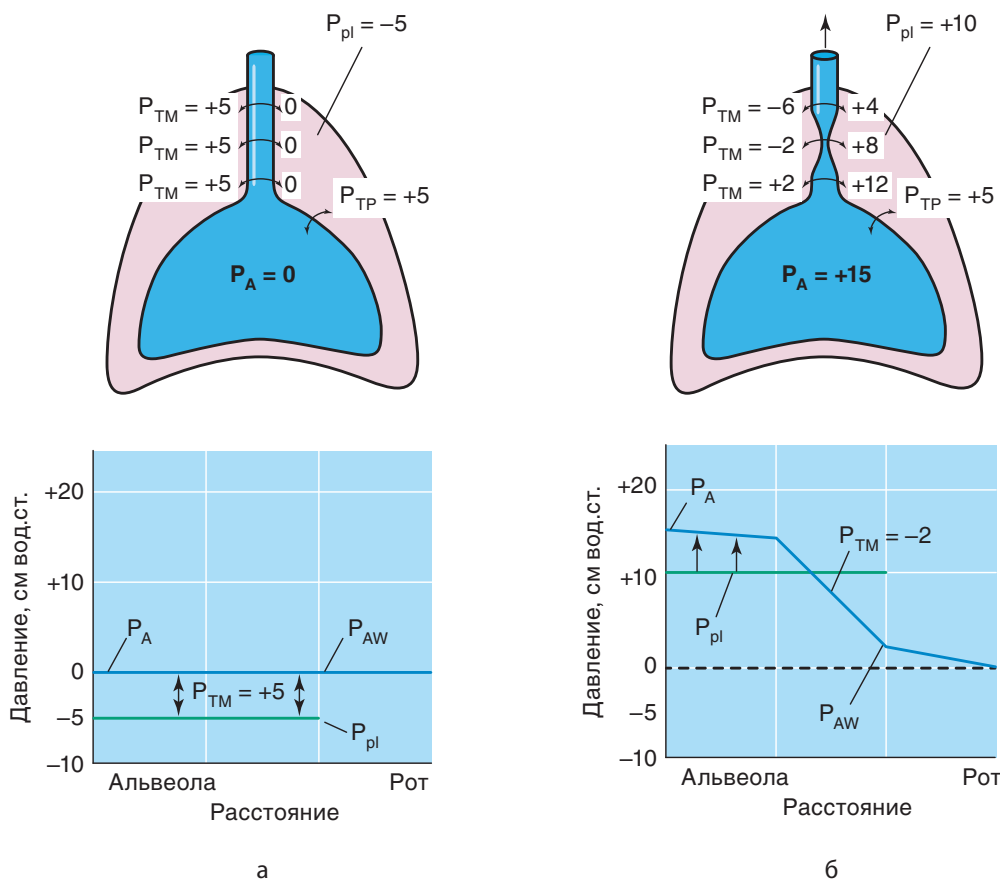


Рис. 2.19. Динамическая компрессия дыхательных путей: а — изменение давления в легких в конце вдоха или выдоха, когда поток отсутствует. Давление в альвеолах (P_A) и дыхательных путях (P_{AW}) равно нулю (атмосферному давлению). Давление эластической тяги (P_{el}) уравновешивается плевральным давлением (P_{pl}). Трансмуральное давление (P_{TM}) в дыхательных путях держит их открытыми; б — при форсированном выдохе P_A и P_{pl} становятся положительными. Возникает градиент давления между альвеолами и ротовой полостью, необходимый для экспираторного потока. Сопrotивление дыхательных путей приводит к падению движущего давления по мере движения потока наружу. В результате P_{pl} превышает P_{AW} , возникает отрицательное P_{TM} , которое сдавливает дыхательные пути (динамическая компрессия дыхательных путей) и ограничивает скорость потока. Дальнейшее повышение экспираторного усилия не приводит к повышению скорости потока. Точка, в которой $P_{pl} = P_{AW}$, называется *точкой равного давления*, которая достигается тем скорее, чем меньше эластичность легких и чем выше сопротивление дыхательных путей

газ должен содержать углекислоту для предотвращения гипокпапии. При нейромышечных и неврологических заболеваниях, а также при выраженных вентиляционных нарушениях происходит снижение МВЛ. У пациентов с обструктивными нарушениями снижение МВЛ более выраженное по сравнению с рестриктивными нарушениями, поскольку при снижении объема легких частое поверхностное дыхание компенсирует нарушения вентиляции.

Результаты измерения существенно зависят от прилагаемого усилия и желания испытуемого. Поэтому в настоящее время для оценки МВЛ обычно используют эмпирическое уравнение [29]: $MVL = 40 \times OFV_1$.

Работа дыхания

Дыхательные мышцы, развивая силу, приводящую в движение легкие и грудную стенку, выполняют работу, направленную на преодоление эластических и вязких (неэластических) сопротивлений. Эту работу дыхания (W) можно рассчитать как произведение давления в легких (P) в данный момент дыхательного цикла на их объем (V):

$$W = P \times V. \quad (11)$$

Работу дыхания измеряют путем непрерывной регистрации внутриплеврального (или внутрипищеводного) давления и сопутствующих ему изменений объема легких. Строится кривая «давление–объем». При спокойном дыхании во время вдоха плевральное давление падает, объем легких становится выше ФОЕ, регистрируется кривая АВС. Работа, затраченная на наполнение легких (вдох), равна площади под кривой и состоит из двух следующих компонентов.

- Один необходим для преодоления эластических сил (эластическое сопротивление при растяжении легких и грудной клетки) и представлен площадью ОАЕСДО.
- Другой — для преодоления вязких сил (сопротивление дыхательных путей, вязкое сопротивление ткани и инерционное сопротивление) и представлен площадью АБСЕА. Инерционное сопротивление трахеобронхиального воздушного столба, легких и грудной стенки при спокойном дыхании составляет примерно 5% общего неэластического сопротивления. При увеличении ЧД инерционное сопротивление возрастает, однако остается относительно невеликим. Поэтому в механике дыхания его обычно не учитывают.

Произведенная против эластических сил работа (как у металлической пружины) «аккумулируется» и опять применяется для производства работы выдоха. Работа выдоха — это площадь АЕСВА (рис. 2.20), которая находится внутри площади ОАЕСДО. Отсюда следует, что при спокойном дыхании выдох происходит пассивно.

При увеличении легочной вентиляции (например, при физической нагрузке) работа дыхания

резко возрастает. В этом случае работа выдоха не может быть обеспечена потенциальной энергией растянутых легких и выдох становится активным процессом, требующим работы экспираторных дыхательных мышц. При заболеваниях органов дыхания на выдохе также должны включаться экспираторные мышцы.

Величину энергетических затрат организма, связанных с дыханием, можно оценить по количеству кислорода, потребляемому непосредственно дыхательными мышцами. Для этого проводят измерение потребления кислорода в условиях, когда повышается нагрузка исключительно на дыхательные мышцы без активации других скелетных мышц, например при произвольном учащении дыхания, или дыхании с повышенным содержанием CO_2 в воздухе, или с созданием искусственного мертвого пространства (трубка, через которую испытуемый дышит).

В норме при спокойном дыхании потребление дыхательными мышцами кислорода и работа дыхания составляют незначительную часть энергозатрат организма. Так, потребление кислорода дыхательными мышцами в покое составляет не более 2–3% общего потребления кислорода (около $3 \text{ мл} \times \text{мин}^{-1}$), при нагрузке возрастает до 10–15% [30]. На преодоление эластического сопротивления приходится 65%, а неэластического — 35% всей работы дыхания. При патологии органов дыхания работа дыхания возрастает соответственно степени увеличения сопротивления дыхательных путей (например, при БА, ХОБЛ) или снижения растяжимости легких (например, при фиброзе легких). В первом случае повышается в основном неэластическая работа дыхания (увеличение площади АБСЕА), а во втором — эластическая (увеличение площади ОАЕСДО).

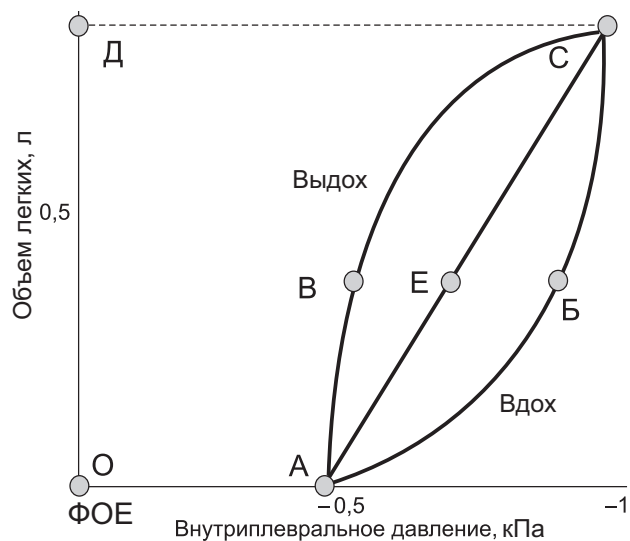


Рис. 2.20. Работа дыхания. Работа, необходимая для преодоления эластических (площадь ОАЕСДО) и вязких (площадь АБСЕА) сил, может быть определена для каждого дыхательного цикла

Список литературы

См.

2.3. Кровообращение и регуляция водного баланса в легких

Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, З.Р. Айсанов

Введение

Основные функции легочного кровообращения:

- 1) перенос крови от правых отделов сердца к легочным капиллярам в объеме, равном сердечному выбросу, и обеспечение газообмена через альвеоларно-капиллярную мембрану;
- 2) выработка гуморальных медиаторов;
- 3) регуляция водного баланса в легких.

Морфологическое строение легочного кровообращения идеально приспособлено для выполнения этих функций. Практически весь объем сердечного выброса контактирует с альвеоларным газом, при этом толщина альвеоларно-капиллярной мембраны составляет около 1–2 мкм, время контакта газа с кровью около 0,75–1 с, площадь контакта около 50–70 м². Структура альвеоларно-капиллярной мембраны такова, что расстояние, которое должны преодолеть кислород и углекислый газ, чтобы произошел газообмен, составляет 1/10 часть расстояния, которое необходимо преодолеть этим газам в периферических тканях.

Помимо газообмена легочное кровообращение выполняет еще одну важную функцию — регуляцию баланса жидкости в экстравазальном пространстве легкого, что играет важную роль в патогенезе развития легочного отека. Кроме того, эндотелий капилляров легкого осуществляет функцию барьера для гуморальных медиаторов на пути в большой круг кровообращения.

Анатомия

Легочное кровообращение

Легочное кровообращение начинается с ЛА, отходящей от правого желудочка (ПЖ), и заканчивается легочными венами, которые впадают в левое предсердие. Легочное кровообращение обеспечивают ствол ЛА, правая и левая основные легочные артерии и их долевые ветви, внутрилегочные артерии, крупные эластические артерии, мелкие артерии мышечного типа, артериолы, капилляры, венулы и большие легочные вены. В зависимости от функциональных особенностей легочные сосуды подразделяют на экстраальвеоларные и альвеоларные. Кроме того, учитывая тот факт, что многие мелкие сосуды участвуют в регуляции обмена жидкости, выделяют «легочную микроциркуляцию». Анатомические границы экстраальвеоларных и альвеоларных артерий, сосудов, участвующих в микроциркуляции, не определены. Вероятно, эти границы не постоянны,

а изменяются в зависимости от объема легкого, уровня интраплеврального и интерстициального давления.

Диаметр ствола ЛА, отходящего от ПЖ, приблизительно равен 3 см и имеет длину 5 см. Ствол ЛА делится на две основные легочные артерии. Правая основная ЛА немного шире и длиннее, чем левая. Правая основная артерия делится на две ветви: одна из ветвей, более широкая и расположенная чуть ниже второй ветви, кровоснабжает среднюю и нижнюю доли легкого, вторая ветвь — верхнюю долю легкого. Левая основная артерия располагается выше главного бронха до уровня первого деления, а затем спускается вниз за бронхом. В более низких отделах деление артериального русла и справа и слева очень разнообразно. Легочные артериальные сосуды и бронхи заключены в одной и той же соединительнотканной оболочке и вместе достигают самых мелких своих единиц (капилляров и альвеол). Легочные вены также расположены в соединительнотканной оболочке, но не в той, в которой прослеживаются легочные артериальные сосуды и бронхи.

Легочное артериальное кровообращение имеет два вида ветвей: обычные ветви, которые сопровождают воздухоносные пути, и дополнительные артерии (более узкие), которые являются самостоятельными единицами. Все дополнительные артерии расположены интрапульмонально и обнаруживаются там, где находятся концы дыхательных бронхиол. Вклад этих сосудов в кровоснабжение составляет около 25% всего кровоснабжения в области ворот легкого и 40% на периферии. Дополнительные артерии главным образом находятся в местах расположения дыхательных бронхиол, альвеоларных трубочек и альвеол, т.е. самых мелких дыхательных единиц, которые участвуют в газообмене [1]. Значительный рост обычных и дополнительных артерий наблюдается в первые 18 мес после рождения и сопровождается развитием альвеоларных трубочек и альвеол [2, 3]. Появление новых обычных артерий, как правило, заканчивается в 18 мес, тогда как увеличение числа новых дополнительных артерий продолжается приблизительно до 8 лет. Поскольку к этому возрасту все альвеолы уже сформированы, дополнительные артерии являются вспомогательными сосудами, несущими кровь к терминальным отделам дыхательных путей и, таким образом, представляют собой важнейший источник коллатерального кровотока в участках, где происходит газообмен.

Легочное сосудистое сопротивление составляет приблизительно 1/10 часть системного периферического сосудистого сопротивления. Низкое сосудистое сопротивление легочного кровообращения является результатом морфологических особенностей строения легочных артерий и вен в сочетании с низким тонусом сосудов. Стенки легочных артерий и вен содержат в своей структуре гораздо меньше гладкой мускулатуры, чем сосуды того же

диаметра в других органах, причем гладкая мускулатура в легочных сосудах распределена менее равномерно [4]. В стенках легочных артерий имеется больше гладкой мускулатуры, чем в легочных венах [5].

У людей легочные артерии, диаметр которых превышает 1–2 мм, как правило, являются артериями эластического типа. Гладкая мускулатура неравномерно распределяется тонким слоем в середине сосудистой стенки, между внешней и внутренней эластическими мембранами. Ствол ЛА, основные ветви и все экстраальвеолярные артерии являются артериями эластического типа. Артерии, диаметр которых менее 1–2 мм, относятся к артериям мышечного типа, причем чем меньше диаметр сосуда, тем меньшее количество мышечных элементов содержится в стенке сосуда [6, 7]. Артерии мышечного типа расположены в пределах легочных долек и сопровождают бронхиолы. Несмотря на то что эти артерии содержат мышечные элементы, толщина слоя гладкой мускулатуры не превышает 5% внешнего диаметра сосуда. Утолщение мышечного слоя происходит при патологических состояниях, связанных с легочной гипертензией [8–10].

Легочные артериолы — терминальные отделы легочной артериальной системы, содержат очень тонкий мышечный слой, расположенный фрагментарно, который постепенно исчезает по мере уменьшения диаметра сосудов. В стенках самых мелких (менее 30 μm) сосудов гладкие мышцы практически отсутствуют. Легочные артериолы расположены на уровне альвеолярных перегородок, сопровождают альвеолярные трубочки и альвеолы. В условиях гипоксии происходит значительная перестройка сосудистой стенки, особенно увеличивается количество гладкой мускулатуры в стенках мелких артерий.

Легочные капилляры составляют значительную часть межальвеолярных перегородок. Стенки легочных капилляров состоят из эндотелиальных клеток, лежащих на базальной мембране.

Легочные вены имеют более тонкие стенки, чем легочные артерии, поскольку мышечный слой развит гораздо слабее. В стенках венул эндотелиальные клетки располагаются на тонкой эластической мембране, стенки легочных вен представлены только внутренней эластической мембраной с периферическим слоем иррегулярных эластических волокон. Подобно артериальной, венозная система состоит из обычных и дополнительных вен. Мелкие интрапупмональные венулы последовательно сливаются, формируя все более и более широкие вены, которые сливаются в долевые вены. Поскольку вены от верхней и средней долей легкого обычно сливаются вместе, то венозный дренаж от каждого легкого заканчивается верхней и нижней легочными венами, которые впадают в левое предсердие. Иногда две вены слева сливаются в одну, которая и впадает в левое предсердие.

Крупные легочные вены у места впадения в левое предсердие имеют мышечные жомы, состоящие из кардиомиоцитов.

Стенки легочных сосудов хорошо растяжимы, их растяжимость в 7 раз выше растяжимости периферических системных артерий [11], так как содержат меньшее количество волокон гладкой мускулатуры, эластических волокон и коллагена, чем системные артерии, кроме того, их окружает меньшее количество тканевых элементов. Особенности строения легочных сосудов позволяют им лучше приспособляться к изменяющимся условиям за счет повышения или снижения сосудистого сопротивления. Например, при физической нагрузке эти сосуды способны обеспечить перенос крови большего объема, чем системные артерии того же диаметра.

Легочные сосуды иннервируются холинергическими и симпатическими нервными волокнами, хотя степень иннервации очень разнообразна у разных видов животных [12–14]. В сравнении с периферическими сосудами иннервация крупных сосудов выражена меньше и преимущественно представлена в области ветвления ЛА. Влияние симпатической и парасимпатической системы наиболее выражено в мелких бронхиолах и бронхиальных артериолах [14]. Активация симпатических нейронов в легочных сосудах происходит за счет артериальных хеморецепторов в ответ на снижение PO_2 [15].

Бронхиальное кровообращение

Отдельную систему кровообращения составляют бронхиальные артерии, кровоснабжающие воздухоносные пути вплоть до терминальных бронхиол. Кроме того, эти сосуды обеспечивают приток крови к трахее, нервным волокнам, лимфатическим узлам [16, 17]. Объем бронхиального кровообращения составляет менее 3% сердечного выброса. Дренаж бронхиальных сосудов в легочную циркуляцию и в крупные вены имеет сложное строение. Установлены взаимосвязи между бронхиальными артериями, прекапиллярами, капиллярами и посткапиллярами [18]. Бронхиальное кровообращение наиболее развито в эмбриональном периоде и вносит свой вклад в газообмен при многих врожденных пороках сердца. Установлено, что нормальное легкое взрослого человека остается жизнеспособным и без бронхиального кровообращения (как и без иннервации), например в случае пересадки легкого. При некоторых заболеваниях легких, таких как легочный фиброз, карциноматоз легкого, происходит значительное увеличение количества и размеров бронхиальных артерий [19, 20]. В настоящее время многими исследователями признается возможность неоваскуляризации системной циркуляции в легких после обструкции ЛА [16, 20].

Количество и места отхождений бронхиальных артерий у взрослого человека весьма раз-

нообразны. При исследовании 150 умерших человек Cauldwell и его коллеги [21] установили, что большинство бронхиальных артерий отходили непосредственно от аорты, в более чем 40% случаев две артерии подходили к левому легкому и одна артерия к правому легкому. В некоторых случаях правая бронхиальная артерия отходила от первой межреберной артерии. В легком бронхиальные артерии располагаются в соединительной ткани, окружающей бронхи. Обычно две или три артерии, образуя между собой анастомозы, формируют перибронхиальные сплетения, которые сопровождают воздухоносные пути.

Объем крови, поступающий по бронхиальным артериям в легкие, очень мал. Результаты исследования бронхиального кровотока у собак показывают, что количество крови, поступающей по бронхиальным артериям в левое легкое составляет около 1% сердечного выброса, причем около 50% этого потока направляется в паренхиму легкого, а оставшаяся часть перераспределяется между трахеей и бронхами [22]. Полагают, что у людей кровоток по бронхиальным артериям существенно не отличается от кровотока у собак и объем крови, поступающей в легкие, составляет около 1–2% сердечного выброса. Венозная кровь от капилляров возвращается в сердце двумя путями. Истинные бронхиальные вены обнаружены только в воротах легких. Они сформированы венами долевыми и сегментарными бронхов, венами плевры, расположенными недалеко от ворот легкого. Бронхиальные вены впадают в межреберные вены, а затем в правое предсердие (ПП). Вены, которые образуют бронхиальные капилляры в пределах легкого, объединяются и формируют венозные притоки к легочным венам. Эти сосуды называют *бронхопульмональными венами*. Кровь из капиллярной сети вокруг терминальных бронхиол через анастомозы поступает в альвеолярные капилляры, и затем смешанная кровь через легочные вены поступает в левое предсердие. Экспериментальные исследования на животных показали, что приблизительно 25–33% бронхиальной крови в конечном итоге возвращается в ПП через бронхиальные вены и 67–75% крови по легочным венам в левое предсердие [22].

До конца непонятно значение бронхопульмональных артериальных анастомозов, которые являются прямыми сосудистыми связями между легочными и бронхиальными артериями [22]. Эти анастомозы чаще встречаются у младенцев, чем у взрослых людей, и их число значительно увеличивается при некоторых заболеваниях легких [22–24].

Микроциркуляция в легких

В межальвеолярных стенках легочные капилляры образуют сложную сеть с элементами паренхиматозной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических воло-

кон [25]. Легочные капиллярные сети опутывают последовательно одну альвеолу за другой. Кровообращение в капиллярах начинается в тот момент, когда интракапиллярное давление превышает альвеолярное. Эндотелий капилляров состоит из одного слоя эндотелиальных клеток. Как эндотелий, так и АЭ I и II типа расположены на собственных базальных мембранах. В одних участках капиллярной сети (более 50% периметра капилляров) эндотелиальная и эпителиальная базальные мембраны саяны между собой, образуя тонкую часть альвеолярно-капиллярной мембраны. В этом участке происходит газообмен. Тонкий участок альвеолярно-капиллярной мембраны состоит из соединительнотканых элементов (в основном из коллагена I и IV типа), которые обеспечивают структурную поддержку [26]. В другой половине капиллярной сети две мембраны разделены промежуточной прослойкой, состоящей из коллагеновых, эластических волокон и протеогликанов, — это толстая часть альвеолярно-капиллярной мембраны. В этой части мембраны происходит обмен транскапиллярной жидкости [26]. Барьер между альвеолярным воздушным пространством и просветом капилляра состоит из АЭ, базальных мембран эпителия и эндотелия, межклеточного пространства и эндотелия.

Легочная гемодинамика

Давление в легочной артерии

Давление в ЛА значительно варьирует в систолу и диастолу. Хотя изменение давления в разные фазы сердечного цикла уменьшается по мере продвижения по системе сосудов малого круга кровообращения, пульсаторный характер кровотока сохраняется вплоть до венозной части легочной циркуляции [27]. Систолическое давление в ЛА ($P_{РА}$) в норме приблизительно равно 25 мм рт.ст., диастолическое — 9 мм рт.ст. По сравнению с системным давлением в большом круге кровообращения давление в малом круге кровообращения низкое. Если ЛА рассматривать как столб крови высотой 25 см, то гидростатическая разница в давлении между верхушкой легкого и его основанием равна 25 см вод.ст., что эквивалентно 18 мм рт.ст., т.е. существуют гидростатические различия давления между верхушкой и основанием легкого (АД в области верхушки легкого выше, чем в основании).

Измерить давление в ЛА позволяет метод катетеризации с определением давления заклинивания [28]. Катетер с раздувающимся баллончиком на конце через правые отделы сердца проводят в ЛА, а затем в периферическую артерию до тех пор, пока он не перекроет эту артерию. Давление, измеренное на конце катетера, называется давлением заклинивания (P_{PW}) [29, 30]. Давление заклинивания обычно составляет 5–10 мм рт.ст. и от-

ражает давление в левом предсердии (P_{LA}). Точное месторасположение катетера с баллончиком в легком влияет на значения P_{pw} . Так, в зоне 1, где альвеолярное давление (P_{alv}) $>$ P_{PA} $>$ венозного давления (P_{pv}), поток крови через альвеолярные сосуды будет минимальным. В зоне 2, где P_{PA} $>$ P_{alv} $>$ P_{pv} , поток крови линейно увеличивается. Если катетер окажется в верхушках легких (в зоне 1 или 2), то P_{pw} будет отличаться от P_{LA} , так как высокое альвеолярное давление перекрывает давление в сосудах. В зоне 3, где P_{PA} $>$ P_{pv} $>$ P_{alv} , давление заклинивания наиболее точно соответствует давлению в левом предсердии [31, 32].

Сопrotивление в легочной артерии

Сопrotивление в ЛА можно рассчитать по формуле (1) (закон Ома):

$$PVR = \frac{P_{PA} - P_{LA}}{\dot{Q}_T}, \quad (1)$$

где \dot{Q}_T — поток в ЛА, P_{PA} — среднее давление в ЛА, P_{LA} — среднее давление в левом предсердии, которое чаще равняется давлению заклинивания P_{pw} . PVR выражается в $\text{mm Hg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ или в $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ (чтобы перевести PVR в $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, необходимо PVR в $\text{mm Hg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ умножить на 1332). Нормальное сопротивление в ЛА составляет $0,1 \text{ mm Hg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, или $100 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, что составляет приблизительно 1/10 часть общего системного сосудистого сопротивления. Сопrotивление в ЛА зависит от многих внешних факторов, которые не учитываются в уравнении (1). Так, на PVR влияет объем легкого, поскольку при увеличении объема легкого одна часть мелких сосудов расширяется, а другая — сжимается.

Сопrotивление в ЛА можно описать и уравнением Пуазейля, которое связывает сопротивление жидкости в трубке с ее радиусом, длиной, а также с вязкостью жидкости (уравнение (2)):

$$R = \frac{8}{\pi} \times \frac{1}{r^4} \times \eta, \quad (2)$$

где l — длина трубки, r — радиус трубки, η — вязкость жидкости.

Сопrotивление в ЛА, рассчитанное с помощью уравнения Пуазейля, также не может точно соответствовать реальному сопротивлению, так как сосуды не являются твердыми трубками, а подвержены растяжению, а форменные элементы крови составляют неомогенную жидкость в сосудах. Кроме того, сопротивление зависит от интраваскулярного давления, объема крови и объема легкого.

В экспериментальных работах [28] по определению распределения сопротивления в сосудах легких было показано, что в отличие от большого круга кровообращения наибольшее сосудистое сопротивление в малом круге приходится на капилляры.

Известно, что на распределение сосудистого сопротивления оказывают влияние как внешние факторы, например гипоксия, так и гуморальные факторы. В условиях гипоксии и под влиянием серотонина артерии сужаются; гистамин оказывает вазоконстрикторное действие на вены, а катехоламин повышает и артериальное, и венозное сопротивление [28].

Диаметр любого сосуда зависит от разницы интраваскулярного (P_{iv}) и периваскулярного (P_i) давления. Эта разница давлений ($P_{iv} - P_i$) определяет диаметр сосуда в силу растяжимости сосудистой стенки. Так, повышение интраваскулярного давления (например, при повышении давления в левом предсердии) приводит к расширению легочных сосудов. Снижение периваскулярного давления также расширяет легочные сосуды. Интраваскулярное давление зависит от P_{PA} и P_{LA} , периваскулярное — от структур, окружающих сосудистое русло. Периваскулярное давление, которому подвергаются крупные экстрапульмональные сосуды, приблизительно равно плевральному давлению. Интрапульмональные сосуды подразделяют на три типа сосудов в зависимости от периваскулярного давления: экстраальвеолярные, альвеолярные и угловые [27]. Это функциональное разделение сосудов, а не анатомическое. Анатомически экстраальвеолярные сосуды являются пре- и посткапиллярами, а альвеолярные — капиллярами.

Экстраальвеолярные сосуды

Экстраальвеолярные сосуды являются интрапульмональными, которые подвержены влиянию окружающей ткани и интраплеврального давления, а не альвеолярного. Экстраальвеолярные сосуды расположены в паренхиме легкого и окружены коллагеновыми волокнами, лимфатическими сосудами. Интраплевральное давление и давление окружающей ткани зависят от фазы вдоха и выдоха, а также определяются силой эластической отдачи ткани легкого. Давление в периваскулярном промежуточном пространстве, которое окружает крупные легочные артерии и вены, более отрицательное, чем плевральное, и на вдохе оно повышается. Плевральное давление на вдохе, наоборот, снижается, что приводит к пассивному расширению экстраальвеолярных сосудов, а на выдохе, когда плевральное давление повышается, эти сосуды сжимаются [33].

Альвеолярные сосуды

Эти сосуды (капилляры) располагаются в межальвеолярных перегородках. Они окружены альвеолами, и их диаметр зависит от альвеолярного давления, а не от плеврального [34]. На вдохе, когда давление внутри альвеол повышается, капилляры сжимаются [35]. На выдохе из-за ПН альвеолярной жидкости происходит выравнивание давлений внутри альвеол и капилляров, но

обычно давление внутри капилляров все же ниже, чем альвеолярное, но выше, чем давление вокруг экстраальвеолярных сосудов [27].

Угловые сосуды

Эти капилляры располагаются в толстой части альвеолярно-капиллярной мембраны между тремя альвеолами [36] или в пределах складок альвеолярных стенок [35]. Угловые сосуды отличаются от капилляров, расположенных в тонких участках альвеолярно-капиллярной мембраны (альвеолярные сосуды) тем, что их диаметр не зависит от альвеолярного давления и при повышении альвеолярного давления они не сужаются [37], при вдохе отмечается снижение сопротивления в угловых сосудах.

Влияние различных факторов на легочное сосудистое сопротивление

Трансмуральное давление

При повышении систолического давления в ЛА и давления в левом предсердии происходит расширение сосудов малого круга кровообращения, что приводит к снижению сопротивления. При высоких значениях P_{PA} и P_{LA} , когда сосуды максимально расширены, дальнейшее повышение давления в ЛА не приводит к снижению сосудистого сопротивления.

На легочное сосудистое сопротивление оказывает влияние и внутриальвеолярное давление [38]. При постоянном давлении в левом предсердии и ЛА сосудистое сопротивление повышается при увеличении транспульмонального давления, причем чем выше давление в альвеолах, тем выше PVR, поскольку альвеолярные сосуды находятся в сжатом состоянии.

Объем легкого

Изменение объема легкого также оказывает влияние на диаметр альвеолярных и экстраальвеолярных сосудов. Периваскулярное давление, окружающее альвеолярные сосуды, обычно равно или несколько ниже, чем альвеолярное давление, но выше, чем периваскулярное давление, окружающее экстраальвеолярные сосуды.

Во время вдоха, когда объем легкого увеличивается, сопротивление в альвеолярных сосудах повышается [35], а сопротивление в экстраальвеолярных и угловых сосудах, наоборот, снижается. При повышении периваскулярного давления вокруг альвеолярных или экстраальвеолярных сосудов (например, при тканевом отеке [39], который связан с повышением давления в интерстиции, происходит уменьшение трансмурального давления) сопротивление этих сосудов повышается. Альвеолярный отек сжимает альвеолярные сосуды, что также приводит к повышению сосудистого сопротивления.

Вязкость

Из уравнения Пуазейля следует, что повышение вязкости крови приводит к увеличению сосу-

дистого сопротивления. Основным фактор, определяющий вязкость крови, — гематокрит [40], кроме того, вязкость зависит от способности красных клеток крови к деформации в легочных микрососудах и от вязкости плазмы [41]. Повышение вязкости крови приводит к повышению PVR и P_{PA} . Хотя спорно, что полицитемия, вызванная гипоксией при подъеме выше уровня моря, является основным фактором повышения сопротивления.

Растяжимость легочных сосудов

Зависимость давления в системе легочной артерии от объема крови

Объем крови в системе ЛА составляет приблизительно 10% общего объема крови. Распределение крови в артериальных, венозных сосудах и капиллярах не одинаково. Функциональными методами исследования было показано [42], что у человека объем крови в капиллярах приблизительно равен 75 мл. Это составляет 10–20% всего объема крови в легких, однако экспериментально на животных было установлено, что объем крови в капиллярах составляет 60–200 мл, или 1/3 всего легочного кровотока [26, 28]. Зависимость между давлением в легочных сосудах и объемом крови носит линейный характер при низких уровнях давления, но становится нелинейной при более высоких значениях давления. В этом случае мелкие сосуды вносят значительный вклад в повышение давления.

Податливость легочных сосудов определяется как $\Delta V/\Delta P$, где ΔV — изменение объема крови в легочных сосудах, ΔP — изменение трансмурального давления.

На объем крови в легком, а следовательно, и на давление оказывает влияние объем легкого. Поскольку значительная доля объема крови сосредоточена в крупных сосудах (экстраальвеолярные сосуды), то на вдохе эти сосуды расширяются, а объем крови увеличивается, на выдохе объем крови уменьшается [43].

Изменения сосудистой растяжимости

Растяжимость легочных сосудов уменьшается при повышении активности симпатической иннервации [44]. Легочное кровообращение служит в качестве сосудистого резервуара, который в ответ на повышение симпатической стимуляции способствует повышению давления наполнения левого предсердия и увеличению сердечного выброса. На растяжимость легочных сосудов также влияет изменение легочного объема в ответ на изменение внутриплеврального давления. При вдохе повышается трансмуральное давление, пассивно расширяются крупные сосуды, а так как значительная доля объема крови локализуется в крупных легочных артериях и венах (в основном экстраальвеолярные сосуды), то объем крови легочной циркуляции увеличивается. И наоборот, уменьшение легочного объема понижает объем легочного кровотока [43].

Легочная перфузия

Легочные микрососуды делятся на два типа: рекуррентные сосуды (микрососуды, которые в обычных условиях находятся в спавшемся состоянии, но при повышении трансмурального давления расширяются и наполняются кровью) и перфузируемые микрососуды, которые способны к дилатации при повышении трансмурального давления. Какие из микрососудов включатся в процесс кровообращения при тех или иных обстоятельствах до конца не ясно. Однако известно, что в верхушке легкого (в зоне 1) при повышении трансмурального давления преобладают рекуррентные капилляры [36], так как сосуды сжаты в этой области. В зоне 2 в кровообращение включаются и рекуррентные сосуды, и капилляры, способные к дальнейшей дилатации [36, 45], в этом регионе отмечается неравномерная перфузия. В зоне 3, вероятно, преобладают перфузируемые микрососуды, способные к перерастяжению [36], в этом регионе отмечается более постоянная перфузия.

Региональное распределение микроциркуляции

Как было описано выше, в легочном кровообращении выделяют 3 зоны.

В зоне 1, где $P_{alv} > P_{PA} > P_{PV}$, теоретически все альвеолярные капилляры закрыты [36, 46–48]. Однако экстраальвеолярные и угловые капилляры функционируют, кроме того, в этой области преобладают рекуррентные капилляры, которые во время систолы открываются и включаются в процесс микроциркуляции [49].

В зоне 2, где $P_{PA} > P_{alv} > P_{PV}$, поток крови прогрессивно увеличивается от участков в легком, где $P_{PA} = P_{alv}$ к участкам, где $P_{PA} > P_{alv}$.

В зоне 3, где $P_{PA} > P_{PV} > P_{alv}$, движение крови обеспечивает разницу давлений ($P_{PA} - P_{PV}$). Эта разница в пределах зоны остается постоянной. Поток крови может быть увеличен при повышении внутрисосудистого давления, когда расширяются капилляры, способные к перерастяжению. Именно в этой зоне создаются условия, благоприятные для газообмена [46–48].

В настоящее время выделяют еще одну зону (зону 4), которая расположена в самой нижней области легкого. В этой зоне альвеолы могут плохо вентилироваться из-за сужения бронхов, что ведет к местной альвеолярной гипоксии, альвеолярной вазоконстрикции и повышению сосудистого сопротивления. Кроме того, при малых легочных объемах интерстициальное давление повышается, экстраальвеолярные капилляры сжимаются, что также приведет к повышению сосудистого сопротивления [48]. При периваскулярном отеке зона 4 может расширяться [50].

Поскольку внутрисосудистое давление преобладает, то у здоровых лиц в обычных условиях зона 1 отсутствует даже в вертикальном положе-

нии. Большая часть легочной ткани соответствует зоне 3, и только самая верхняя область — зоне 2. Снижение внутрисосудистого давления (геморрагический шок или положительное давление в конце выдоха повышает внутриальвеолярное давление) увеличивает зону 2 и, возможно, создает условия зоны 1.

Несмотря на свою простоту, 3-зональная модель объясняет принцип распределения легочного кровотока. Однако есть и другие факторы, которые оказывают дополнительное влияние на распределение кровотока в здоровом легком, например объем легкого. Кроме того, в перераспределении кровотока свой вклад вносит и структура сосудистой системы легких [51, 52], например состояние экстраальвеолярных сосудов, диаметр которых зависит от фазы вдоха и выдоха. Известно, что в вертикальном положении альвеолы, расположенные в основании легкого, находятся в спавшемся состоянии под воздействием веса самого легкого, поэтому в этой области экстраальвеолярные сосуды очень узкие, что ведет к повышению сосудистого сопротивления, а значит, и к снижению кровотока. Влияние экстраальвеолярных сосудов на перераспределение кровотока возрастает при введении вазоконстрикторных или вазодилатирующих веществ. Кроме того, повышение сосудистого сопротивления может быть вызвано межточечным отеком легкого, когда жидкость создает «манжету» вокруг капилляра, что повышает легочное сосудистое сопротивление.

Учитывая сказанное выше, один из основных факторов, влияющих на распределение кровотока в легком, — гравитация [51], однако и негравитационные факторы вносят свой вклад в перераспределение кровотока. В условиях эксперимента на изолированном легком собаки было показано, что кровоснабжение в дорсокаудальном отделе выше, чем в вентральном, кроме того, существуют различия в кровоснабжении центральной части легкого и его периферии.

В настоящее время не все исследователи поддерживают 3- или 4-зональную модель распределения легочного кровотока. Используя новые технологии с более высоким разрешением в измерении местного кровотока, исследователи предлагают новые концепции распределения легочного кровотока [51].

Механическое воздействие и легочная циркуляция

Воздушность легочной ткани, пульсирующий характер давления и потока крови подвергают кровеносные сосуды гемодинамическому воздействию в виде напряжения сдвига и циклического растяжения. Эндотелий преобразует эти механические воздействия во внутриклеточные сигналы, которые изменяют функцию клеток, их пролиферацию, ремоделирование, проницаемость и апоптоз.

Напряжение сдвига

Поток крови параллельно поверхности сосудистой стенки приводит к возникновению касательного напряжения от трения крови о стенки сосуда. Ответ эндотелиальных клеток на напряжение сдвига заключается в ремоделировании сосудов, модуляции гемостаза и тромбоза, воспаления посредством экспрессии хемотаксических и адгезивных молекул на поверхности клеточной мембраны, изменении функции гладкомышечных клеток за счет высвобождения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов. В нормальных физиологических условиях напряжение сдвига является важным механизмом сосудистой регуляции [53]. В прямолинейной части сосудистого русла, где кровоток не нарушен, среднее значение напряжения сдвига составляет 10–70 Дин/см² [54]. Кровоток в области бифуркации сосудистого русла непрямолинеен, приводит к формированию вихрей, в этих участках пик напряжения сдвига может превышать 100 Дин/см² [55, 56].

Циклическое растяжение

Давление крови является основным фактором, определяющим сосудистое растяжение [57, 58]. Так же как и напряжение сдвига, циклическое растяжение приводит к переориентации эндотелия в поперечном направлении [57, 59]. Длительно существующее циклическое растяжение сосудистой стенки вызывает пролиферацию клеток сосудистой стенки, синтез коллагена и фибронектина, ремоделирование альвеол и сосудов.

Влияние гипоксии на микроциркуляцию в легких

Альвеолярная гипоксия, т.е. парциальное напряжение O₂ (PO₂) в альвеолах менее 70 мм рт.ст., приводит к вазоконстрикции мелких сосудов легких [60]. В экспериментах на изолированных легких при вентиляции альвеол различными газовыми смесями было показано, что наиболее важным стимулом вазоконстрикции является альвеолярная гипоксия, а не снижение напряжения кислорода в артериальной крови [28]. В ответ на альвеолярную гипоксию происходит сужение прекапиллярных сосудов, что приводит к повышению сопротивления [61–63]. В ответ на повышение давления (из-за повышения сопротивления прекапилляров) крупные артерии расширяются [64]. Вазоконстрикторное действие гипоксии на мелкие сосуды легкого уникально, в большом круге кровообращения гипоксия, напротив, приводит к дилатации микрососудов. Этот механизм регуляции кровотока направлен на то, чтобы снизить приток крови к плохо вентилируемым альвеолам и повысить к участкам с нормальной вентиляцией.

До настоящего времени остается еще нерешенным вопрос о влиянии нейрогуморальных факторов на мелкие сосуды легкого в условиях гипоксии. Было показано, что сохраняется со-

судосуживающий ответ изолированных легочных артерий малого диаметра на гипоксию. Такие нейрогуморальные медиаторы, как катехоламины, гистамин, ангиотензин II, тромбоксан, лейкотриены C₄ и D₄, эндотелин и другие факторы [28], могут повлиять на величину сосудистого ответа на гипоксию, изменяя тонус сосудов. Возможно, что имеются сложные взаимоотношения между этими медиаторами [65].

Степень ответа на гипоксический стимул зависит от количества гладкой мускулатуры в стенках легочных артерий. Избыточное содержание гладкой мускулатуры в стенках легочных артерий (например, у людей, проживающих выше уровня моря) приводит к повышенной чувствительности стенок сосудов к гипоксии [66]. Однако не у всех пациентов, проживающих в высокогорье, есть данные изменения, что свидетельствует о существовании генетических факторов, которые регулируют ремоделирование легочных сосудов при гипоксии [67, 68].

Повышение сосудистого сопротивления, вызванного гипоксией, вероятно, связано с увеличением концентрации ионов водорода в плазме гладкомышечных клеток легочных сосудов [69] и с повышением парциального напряжения диоксида углерода (PCO₂), однако PCO₂ оказывает свой эффект через влияние на pH [70, 71]. Повышение концентрации ионов водорода в клетках гладкой мускулатуры и повышение PCO₂ — важные внутриклеточные сигналы, которые служат посредниками между актином и миозином, что изменяет сосудистый тонус.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция — это результат и непрямого действия различных медиаторов. Известно, что у людей простаглицлин (PGI₂) и окись азота (NO) снижают вазоконстрикторную реакцию в ответ на гипоксию, что может привести к гипоксемии [72]. Вазодилатирующий эффект NO опосредуется через вазодилатирующее действие ацетилхолина. Ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин) повышают вазоконстрикторный ответ на гипоксию [73] за счет предотвращения выработки простаглицлина. Повышение давления в левом предсердии и увеличение объема крови могут предотвратить индуцированное гипоксией сужение легочных сосудов [74].

Существуют и другие эндотелийзависимые вазорелаксирующие факторы. Например, гиперполяризующий фактор эндотелия опосредует свой вазодилатирующий эффект через открытие кальцийзависимых калиевых каналов, что вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны [75, 76]. Эндотелин — вазоконстрикторный фактор, который высвобождается из эндотелиальных клеток системного и легочного сосудистого русла в ответ на гипоксию.

При непосредственном вазоконстрикторном действии гипоксии на гладкомышечные клетки

сосудистой стенки происходят уменьшение продукции активных форм кислорода, снижение окислительного фосфорилирования, а также блокирование калиевых каналов и открытие кальциевых каналов [77–80]. Повышение внутриклеточной концентрации кальция возможно как за счет увеличения притока кальция в клетку, так и за счет его высвобождения из внутриклеточных депо. Ионы кальция, взаимодействуя с кальмодулином, активизируют миозин, что и приводит к сокращению гладкой мускулатуры и вазоконстрикции [81].

Нервная регуляция сосудистого сопротивления в легких

Адренергические и холинергические эфферентные нервы были обнаружены в легочных артериях и венах у млекопитающих. Однако иннервация легочных сосудов значительно уступает иннервации сосудов большого круга кровообращения. Установлено, что больше всего нервных волокон сосредоточено в крупных сосудах, а в микрососудах их количество уменьшается [82]. Возбуждение α -адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, а β -адренорецепторов — вазодилатацию [83]. α -Адренергические механизмы вносят незначительный вклад в регуляцию тонуса гладкой мускулатуры сосудов легкого. Блокада α -адренорецепторов не вызывает снижение тонуса гладкой мускулатуры и не изменяет выраженность ответа на гипоксию [84]. При блокаде β -адренорецепторов повышается вазоконстрикторный ответ на катехоламины, которые стимулируют оба типа рецепторов, а также повышается тонус гладкой мускулатуры [85].

Не совсем ясно, почему стимуляция симпатических и парасимпатических нервных окончаний сосудистой сети в легких оказывает небольшое влияние на сосудистый тонус. Вероятно, что нервные механизмы регуляции заключаются в перераспределении сосудистого сопротивления и растяжимости таким образом, чтобы обеспечить адекватное регионарное и общее легочное кровообращение [27]. Также возможно, что вазодилатирующее влияние (т.е. NO, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор, простагландин) преобладает и, таким образом, маскирует эффект нейрогенного влияния.

Гуморальная регуляция легочного сосудистого сопротивления

Множество медиаторов вазоконстрикции (норадреналин, ангиотензин II, гистамин, эндотелин, серотонин, тромбоксан, лейкотриены C4 и D4, факторы активации тромбоцитов) [27, 86] связываются с рецепторами на гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают сокращение гладкой мускулатуры. Аналогично периферической циркуляции изменения легочного сосудистого тонуса, вызванные медиаторами вазоконстрикции, регулируются NO [87]. Вазодилатирующими

веществами являются ацетилхолин (который опосредует свои эффекты через высвобождение NO), брадикинин (который оказывает прямое и NO-зависимое действие), простагландин и простагландин E_1 [87]. Важно отметить, что выраженность эффекта действия вазоконстрикторов и вазодилататоров зависит от исходного уровня сосудистого тонуса.

Роль системы ренин–ангиотензин в регуляции легочной циркуляции в настоящий момент является общепризнанной. Ангиотензин II — один из основных компонентов системы ренин–ангиотензин, синтезируется из ангиотензина I при участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [88]. АПФ2 — гомолог АПФ, экспрессируется в легких, инактивирует ангиотензин II и тем самым вызывает вазодилатацию.

Обмен жидкости и растворенных веществ в легких

Транскапиллярный обмен жидкости

Отек легкого — это накопление жидкости в экстравакулярном пространстве. В случае альвеолярного отека происходит накопление жидкости в альвеолах, что приводит к нарушению газообмена в легких и к гипоксемии. Нормальное легкое на 80% состоит из воды [89]. При нарушениях гомеостатических механизмов регуляции водного обмена жидкость накапливается сначала в промежуточном веществе, а затем и в альвеолах [90].

Уравнение Старлинга описывает фильтрацию жидкости через капиллярную мембрану.

$$J_v = L_p S [(P_c - P_i) - \sigma_d (\pi_c - \pi_i)], \quad (3)$$

где J_v — транскапиллярная фильтрация ($\text{см}^3/\text{с}$), L_p — гидравлическая проводимость мембраны, S — площадь поверхности мембраны, P_c — гидростатическое давление в микрососудах, P_i — интерстициальное гидростатическое давление, π_c — коллоидно-осмотическое давление в плазме крови, π_i — коллоидно-осмотическое давление в интерстициальной жидкости, σ_d — осмотический коэффициент отражения сосудистой стенки ($\sigma_d = 0$, если мембрана свободно проницаема для молекул, и $\sigma_d = 1$, если мембрана не проницаема для этого типа молекул). $L_p S$ определен как капиллярный коэффициент фильтрации [91, 92].

Градиент P_c направлен из капилляра в интерстиций, а градиент P_i — внутрь капилляра. Направление движения и количество жидкости, проходящей через капиллярную мембрану, определяется суммой гидростатических и коллоидно-осмотических давлений ($P_c + \pi_i$ составляют движущую силу для фильтрации, а $\pi_c + P_i$ — для абсорбции жидкости). При снижении P_c наиболее вероятно, что фильтрация произойдет в артериальном, а абсорбция — в венозном конце капилляра.

При расширении капилляра P_c увеличивается, что усиливает фильтрацию, при сужении капилляра P_c уменьшается, что усиливает абсорбцию. Около 2–5% плазмы, которая находится в легком, фильтруется и 80–90% — абсорбируется обратно в капилляры и вены. Оставшаяся в интерстиции жидкость поступает в лимфатическую систему [90, 93]. В норме P_c приблизительно равно 10 мм рт.ст., P_i — 3 мм рт.ст., p_c — 25 мм рт.ст., p_i — 19 мм рт.ст. [93].

Диффузия — основной процесс транспорта газов и жидкости через альвеолярно-капиллярную мембрану.

Диффузия описывается уравнением:

$$J = DA (dc/dx), \quad (4)$$

где J — поток или количество вещества, перенесенного в единицу времени;

D — проницаемость мембраны для специфических молекул;

A — площадь проницаемого участка альвеолярно-капиллярной мембраны;

dc/dx — градиент концентрации вещества.

Кроме того, диффузия может быть описана уравнением $J = PS (C_{iv} - C_i)$, где P — капиллярная проницаемость вещества, S — площадь капиллярной поверхности, C_{iv} — интракапиллярная концентрация вещества, C_i — концентрация вещества в промежуточной жидкости.

Диффузия растворов зависит от характеристик и самого раствора. Диффузия нерастворимых белковых молекул ограничена или проходит через определенные участки капиллярной стенки, которые называются порами [94].

Микроциркуляторное русло и обмен жидкости и растворенных веществ

Эндотелий легочных капилляров представляет собой сплошную выстилку сосуда большой протяженностью, поэтому на капиллярном уровне происходит преимущественно транспорт жидкости и растворов за счет диффузии и фильтрации. Имеется несколько способов транспорта воды и растворенных веществ через эндотелий: трансцеллюлярный, везикулярный путь, парацеллюлярный путь (между клетками через малые и большие поры) и путь за счет формирующихся плазмолемных каналов. Растворимые молекулы, такие как двуокись углерода и кислород, быстро диффундируют по всей эндотелиальной поверхности. Вода также свободно преодолевает всю площадь поверхности мембраны с помощью водных каналов [95, 96].

Поверхность эндотелиальных клеток со стороны просвета капилляра покрыта гликокаликсом. Гликокаликс представляет собой структурный барьер для транспорта молекул. Гликокаликс эндотелиальных клеток легочных сосудов значительно толще гликокаликса эндотелиальных клеток си-

стемных сосудов [97–99]. Гликокаликс состоит из гликозаминогликанов и гликопротеидов.

АЭ представлен клетками I и II типа, выстилает альвеолы и служит барьером на пути проникновения воды и растворенных в ней веществ в альвеолы. Большинство нерастворимых липидных молекул не проникает через эпителиальный барьер. Вода и ионы могут проникать через этот барьер очень ограниченно, тогда как низкомолекулярные жирорастворимые вещества, такие как кислород и диоксид углерода, свободно проникают через АЭ. Транспорт жидкости через АЭ происходит гораздо труднее, чем через эндотелий легочных капилляров. Кроме того, в альвеолярном эпителии функционирует ионный транспорт, позволяющий активно перекачивать жидкость из альвеолярного пространства в интерстиций.

Альвеолярно-капиллярная мембрана имеет толстые и тонкие части. Толстая часть альвеолярно-капиллярной мембраны имеет интерстициальное пространство (слой основного вещества с коллагеновыми и эластическими волокнами и клетками соединительной ткани). Обмен жидкости и растворов происходит в основном в толстом слое альвеолярно-капиллярной мембраны, так как это более проницаемая часть мембраны. Тонкий участок мембраны является плохо проницаемым, потому что эндотелиальные и эпителиальные клетки практически сливаются между собой [93].

Лимфатическая система легких

Легкое имеет обширную сеть лимфатических сосудов, которые обеспечивают дренаж жидкости и растворенных в ней веществ. Терминальные отделы лимфатических сосудов обнаружены в свободной рыхлой соединительной ткани, окружающей легочные сосуды, и в толстом отделе альвеолярно-капиллярной мембраны. Различают альвеолярные и экстраальвеолярные лимфатические сосуды [100]. Предполагают, что жидкость просачивается из капилляров в альвеолярные стенки, затем движется к пространствам, окружающим воздухоносные пути, и поступает в дистальные отделы лимфатических сосудов [90]. Увеличение объема интерстициальной жидкости сопровождается увеличением легочного лимфотока [101, 102]. Однако это взаимоотношение не является линейным, поскольку при критическом объеме жидкости легочный лимфоотток не увеличивается в соответствии с увеличением объема жидкости. При формировании отека происходит компрессия терминальных отделов лимфатических сосудов экстравазкулярной жидкостью.

Легочная интерстициальная ткань

Градиент давления от альвеол к интерстициальному пространству составляет основу для интерстициального дренажа жидкости, фильтрующейся через микрососуды [103–105]. Отфильтрованная жидкость движется по градиенту давления в со-

единительную ткань, окружающую ЛА, дыхательные пути и вены [90]. Когда фильтрация жидкости превышает возможности лимфатической системы, жидкость в первую очередь накапливается в пространстве вокруг крупных легочных сосудов, где давление гораздо ниже [106].

Легочная интерстициальная ткань состоит из коллагеновых волокон, которые составляют большую часть легочной интерстициальной ткани, и эластических волокон. Коллагеновые волокна формируют плотные соединительнотканые ходы, окружающие бронхи и кровеносные сосуды [107]. Эластические волокна поддерживают септальные перегородки и терминальные альвеолы и частично отвечают за эластическую отдачу легкого, которая позволяет ткани возвращаться к исходному состоянию после вдоха.

Особенность интерстициальной ткани легкого — ее способность впитывать жидкость, как губка, поскольку интерстициальный матрикс представляет собой плотную сеть протеогликанов. В норме давление жидкости в интерстиции ниже, чем альвеолярное давление. В случае накопления жидкости в ткани легкого происходит повышение давления жидкости сначала в интерстициальной ткани, а когда давление становится выше альвеолярного, начинается проникновение жидкости в альвеолы — развивается альвеолярный отек легких [93].

Патогенез отека легкого

Отек легкого — последовательный процесс, который сначала развивается в воротах легкого, постепенно заполняя промежуточное вещество, а затем жидкость проникает в альвеолы, что ведет к нарушению газообмена. В пределах легкого существуют поперечный градиент давления жидкости в промежуточном веществе (от альвеолярных перегородок до периваскулярного пространства) и продольный градиент, который является результатом различий в гидростатическом давлении в легочных сосудах на разных уровнях легкого, вертикальном плевральном давлении и различий в региональных объемах легкого [108].

Жидкость, которая не может быть удалена из промежуточного вещества по лимфатическим сосудам, накапливается в соединительной ткани, окружающей мелкие сосуды и бронхиолы [106]. Когда объем жидкости в интерстициальной ткани легкого увеличивается на 35–50%, начинают заполняться жидкостью отдельные альвеолы [104]. Сначала распределение альвеол, заполненных жидкостью неоднородно, но за короткий срок происходит заполнение жидкостью оставшихся альвеол.

Механизмы отека легкого

Различают гидростатический и мембраногенный отек легких. При гидростатическом отеке

легких одним из факторов, определяющим развитие отека легкого, является давление в левом предсердии. В нормальном легком количество воды не увеличивается, если давление в левом предсердии не превышает 20 мм рт.ст. [109]. Если внутрикапиллярное гидростатическое давление повышается до 7–10 мм рт.ст. и более, происходит накопление жидкости в интерстиции в количестве, превышающем возможности лимфатической системы. При незначительном повышении давления в предсердии отек развивается медленно, при более высоких давлениях — быстро. В случае повреждения эндотелия сосудов или снижения коллоидно-осмотического давления плазмы крови скорость развития отека легкого повышается. Снижение концентрации белка в плазме крови (например, при гипоальбуминемии) приводит к уменьшению онкотического давления (π), что повышает транскапиллярное давление фильтрации (J_v) [93].

Мембранный отек легких развивается при повышении проницаемости капилляров легких. Повреждение эндотелия сосудов может происходить под влиянием механических нагрузок, медиаторов воспаления, продуктов активации нейтрофилов (такие как активные формы кислорода, протеазы, катионные пептиды). Было показано, что при воспалительном характере отека эндотелиальные клетки в легких приобретают округлую форму, что приводит к формированию разрывов в эндотелиальном слое [110]. Воздействие множества биохимических и биофизических факторов потенциально инициируют апоптоз, или запрограммированную смерть клетки.

При повышении сосудистой проницаемости отмечается быстрое увеличение концентрации внутриклеточного кальция [111–113]. Повышение внутриклеточного кальция увеличивает эндотелиальную проницаемость для альбумина [114], снижает трансэндотелиальное электрическое сопротивление [115] и увеличивает гидравлическую проводимость интактных микрососудов [114, 116, 117].

Базальная мембрана и экстрацеллюлярный матрикс, окружающий эндотелий, могут контролировать поток растворенных веществ через эндотелий. В исследованиях показано, что *in vivo* интерстициальный матрикс может в 14 раз снижать диффузию альбумина [118, 119]. Альбумин является одним из основных факторов, определяющих эндотелиальную проницаемость для воды.

Повышение сосудистой проницаемости уменьшает сопротивление транспорту жидкости и белков через капиллярную мембрану. В этом случае при формировании отека легкого концентрация белка в альвеолярном пространстве приблизительно равна концентрации белка в плазме (например, при остром РДС). В случае гидростатического отека легкого (когда отек связан с повышением гидростатического давления в

капиллярах легкого, а не с повреждением эндотелия сосудов) отношение концентрации белка в альвеолярном пространстве к его концентрации в плазме обычно меньше 0,6 [93].

Лимфатические сосуды действуют как насосы, удаляя экстравазальную жидкость из паренхимы легкого. Однако эти сосуды имеют ограниченную вместимость, что при значительном повышении количества жидкости в промежуточной ткани приводит к сдавлению лимфатических сосудов и дальнейшему нарастанию отека.

Резюме

Легочное кровообращение обеспечивает выполнение таких важных функций, как газообмен, поддержание водного обмена в легких.

Легочное кровообращение обеспечивает приток крови к мельчайшим дыхательным единицам, где происходит обмен кислорода и углекислого газа. Сосуды легких отличаются от сосудов большого круга кровообращения более низким давлением и сопротивлением. Кроме того, сосудистая реакция в легких в ответ на гипоксию отличается от реакции сосудов системного кровообращения. Распределение кровотока в легком имеет более сложное строение и подчиняется большему количеству дополнительных факторов, чем кровообращение в других органах [51].

Легочные капилляры являются первичным участком, обеспечивающим водный обмен с тканью легкого. Процесс фильтрации происходит таким образом, что жидкость из микрососудов поступает в периваскулярное пространство, а затем по градиенту давления просачивается в промежуточную ткань, окружающую воздухоносные пути и кровеносные сосуды. Лимфатическая система обеспечивает отток жидкости из легких. Под действием патологических факторов этот процесс может нарушаться, что приводит к развитию отека легкого.

Характерной особенностью острого респираторного дистресс-синдрома легкого является повреждение эндотелия микрососудов легкого, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки. В результате происходит накопление богатой белком жидкости в экстравазальном пространстве.

Значительный прогресс в понимании молекулярных и клеточных механизмов, регулирующих проницаемость сосудов легких, привело к разработке новых средств, улучшающих барьерную функцию сосудов легких. Эндотелиальный барьер может быть усилен и защищен за счет ангиогенных факторов роста (например, факторы роста гепатоцитов, ангиопоэтин, сфингозин-1-фосфат) [120–124].

Список литературы

См. 

2.4. Кислотно-основное состояние крови

Ж.К. Науменко, Г.В. Неклюдова, З.Р. Айсанов

Химические основы кислотно-основного равновесия. Буферные системы

Основная функция респираторной системы — обеспечение газообмена, кроме того, она играет важную роль в регуляции кислотно-основного статуса организма. Кислотно-основной обмен направлен на поддержание величины рН как меры степени кислотности. Кислая или щелочная реакция любого водного раствора определяется концентрацией свободных водородных ионов. В результате жизнедеятельности организма, приема пищи происходит постоянное накопление таких кислых метаболитов, как, например, лактат, угольная кислота и образование ионов водорода (H^+) (рис. 2.21). Показатель рН является выражением очень низких концентраций водородных ионов и представляет собой отрицательный десятичный логарифм концентрации H^+ . рН артериальной крови является основным фактором поддержания внутриклеточного и внеклеточного гомеостаза, что создает стабильные условия для функционирования ферментов и проницаемости клеточных мембран. В основном рН артериальной крови поддерживается слаженной работой двух групп систем — химических буферных (систем быстрого реагирования) и физиологических (более медленно действующих и корригирующих изменения буферных систем). Буферные системы представляют собой смесь слабой кислоты и соли этой кислоты, образованной сильным основанием. Известны 4 буферные системы крови:

- 1) бикарбонатная;
- 2) гемоглобиновая;
- 3) фосфатная;
- 4) белковая.

Все образующиеся ионы водорода сначала связываются буферными системами крови, а затем выводятся из организма через физиологические системы. К физиологическим системам поддержания рН в первую очередь относятся легкие и почки, а также желудочно-кишечный тракт. Кроме того, в регулировании рН принимают участие и другие системы. Так, например, при гипоксии стимулируются рецепторы сонной артерии, что приводит к гипервентиляции и дыхательному алкалозу. Метаболический алкалоз часто бывает следствием обезвоживания организма. Сложные механизмы регулирования рН крови рассматриваются в этом разделе.

Все буферные системы функционируют совместно, поэтому в клинической практике до-

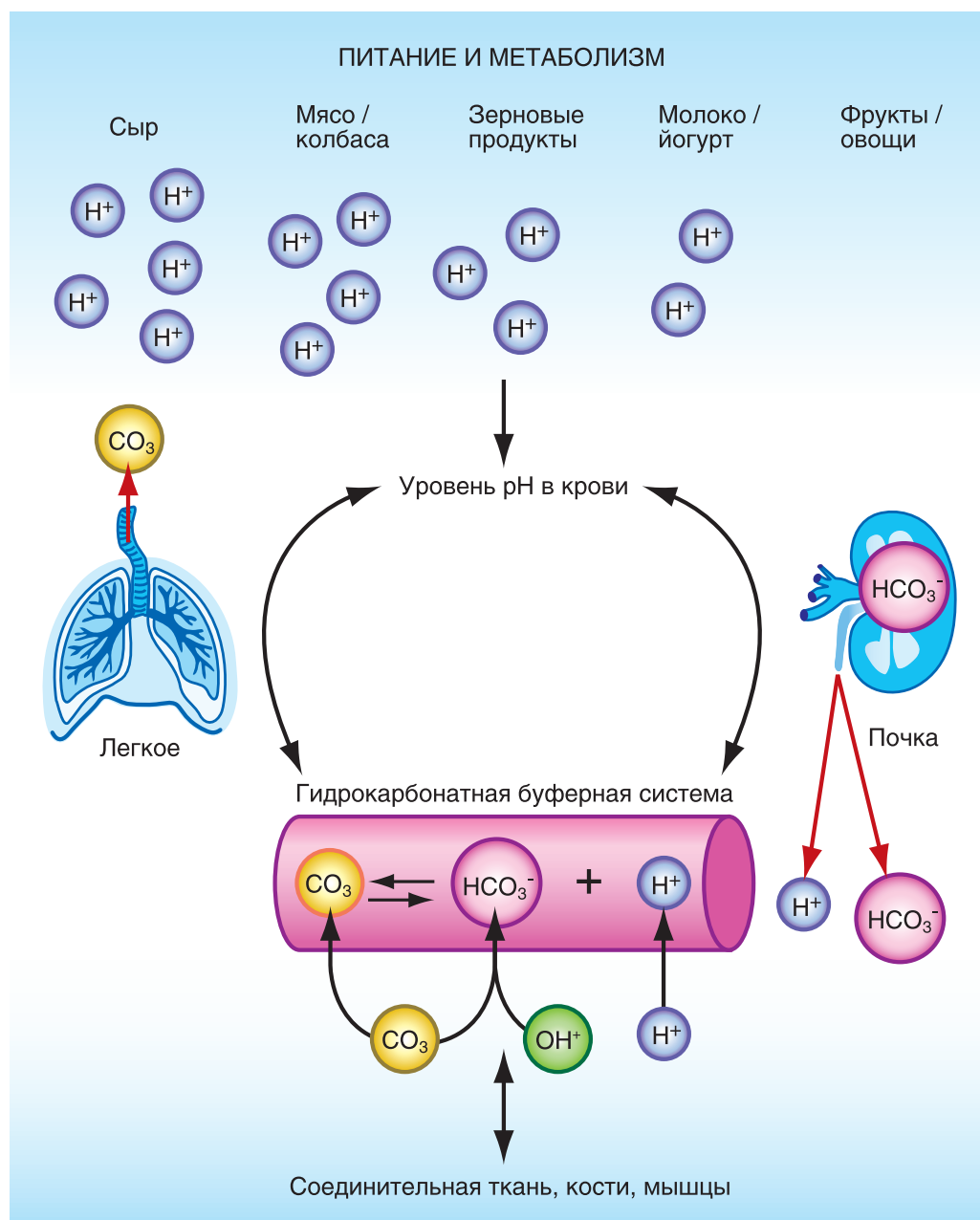
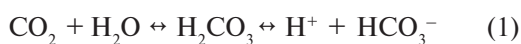


Рис. 2.21. Уровень pH крови

статочно оценить состояние одной из них. Чаще всего проводят оценку бикарбонатной буферной системы, так как она обладает наибольшей буферной емкостью (50% всей буферной емкости крови), тесно связана с работой основных физиологических систем реагирования (легкие и почки) и более доступна для измерения.

Угольная (карбоновая) кислота образуется при растворении углекислого газа (CO_2) в воде (плазме) и сама диссоциирует на ионы бикарбоната (HCO_3^-) и ионы водорода (H^+):



Гидратация CO_2 в плазме крови является очень медленной химической реакцией, и концентрация растворенного CO_2 значительно выше концентрации H_2CO_3 . В эритроцитах эта реакция протекает гораздо быстрее, так как в эритроцитах содержится фермент, ускоряющий гидратацию CO_2 . Таким образом, значительное количество ионов бикарбоната формируется в эритроцитах. Этот фермент присутствует не только в эритроцитах, но и во многих других клетках, таких как эндотелий легких, клетках почек [1–4]. В физиологических условиях количество H_2CO_3 в биологических жидкостях небольшое.

В соответствии с законом действующих масс концентрации этих соединений связаны следующим образом:

$$[\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] = K, \quad (3)$$

где K — константа диссоциации угольной кислоты. Соответственно:

$$[\text{H}^+] = K \times [\text{H}_2\text{CO}_3] / [\text{HCO}_3^-]. \quad (4)$$

Прологарифмировав это уравнение, получаем уравнение Henderson–Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]. \quad (5)$$

Концентрацию угольной кислоты можно определить через растворимость CO_2 в плазме:

$$\text{H}_2\text{CO}_3 = \alpha \times \text{PCO}_2, \quad (6)$$

где α — коэффициент растворимости, равный 0,0301 ммоль/л мм рт.ст., при физиологическом уровне pH (зависит от температуры). Тогда уравнение (5) можно записать в виде:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / (\alpha \times \text{PCO}_2), \quad (7)$$

где pH представляет собой отрицательный логарифм концентрации ионов водорода; pK — константа диссоциации угольной кислоты, равная 6,10. pK представляет собой pH, при котором концентрация HCO_3^- и растворенного CO_2 равны; PCO_2 — парциальное напряжение CO_2 .

Значения PCO_2 изменяются прямо пропорционально температуре, а значения pH — обратно пропорционально температуре тела.

Бикарбонатная буферная система является метаболической составляющей и контролируется в основном почками. Все метаболические нарушения протекают медленнее дыхательных и могут развиваться в течение нескольких часов или дней. Таким образом, о величине pH крови можно судить по соотношению ионов бикарбоната (HCO_3^-) и соответствующей кислоты H_2CO_3 . В здоровом организме соотношение между основанием и кислотой приблизительно равно 24 к 1,2 (20:1). Подставив эти значения в уравнение (5), получаем:

$$\text{pH} = 6,10 + \log (24/1,2),$$

таким образом в норме pH = 7,4.

В физиологических условиях, когда pH = 7,4, концентрация HCO_3^- в плазме крови в 20 раз больше, чем концентрация растворенного CO_2 .

Кроме бикарбонатного буфера, который в основном находится в плазме крови, существует группа «небикарбонатных буферов», которые функционируют в эритроцитах. В эту группу входят гемоглобиновая, белковая и фосфатная буферные системы. Буферные емкости распределены неравномерно. Буферная емкость карбонатного буфера составляет около 75%, на долю гемоглобинового буфера приходится 24%, а на белковую и фосфатную буферные системы — 1%.

pH плазмы крови на 0,2 единицы выше, чем pH эритроцитов. Измерение внутриклеточного уровня pH достаточно сложно, попытки его определения немногочисленны. Предполагается, что pH плазмы крови отражает pH внутренней среды всего организма. Однако это упрощение не всегда может быть приемлемо. Например, у пациентов с гипокалиемией клеточный компонент может иметь сниженный pH, а плазма — увеличенный pH. Поскольку pH измеряется в плазме крови, поэтому более правильно называть «ацидемия» или «алкалемия», чем «ацидоз» или «алкалоз». Физиологические значения pH 7,38–7,42. Снижение показателя pH — ацидемия (ацидоз), повышение показателя pH — алкалемия (алкалоз).

Концентрация HCO_3^- рассчитывается из величин PCO_2 и pH, определяемых в образце крови. Содержание CO_2 обычно определяется в образце венозной крови. Содержание CO_2 в венозной крови приблизительно на 2 мЭкВ/л выше, чем концентрация HCO_3^- в плазме артериальной крови, рассчитанной по величинам PCO_2 и pH, измеренными в артериальной крови. Таким образом, возможно ошибочное определение концентрации HCO_3^- по величинам PCO_2 и pH, измеренным в образцах артериальной крови, если разница в концентрациях HCO_3^- артериальной и венозной крови более чем 2 мЭкВ/л. Ошибочный результат может быть получен при нахождении образца крови на воздухе, при несоблюдении температурного режима либо при несвоевременном проведении анализа. Экспозиция образца крови на воздухе снижает PCO_2 , повышает pH. Синтез молочной кислоты клетками крови снижает pH и повышает PCO_2 . Содержание CO_2 в венозной крови остается относительно постоянным. Поскольку обычно разница в содержании CO_2 в плазме артериальной и венозной крови достаточно мала, образцы венозной крови могут быть использованы для получения приемлемой оценки концентрации анионов HCO_3^- в артериальной крови.

Из уравнения Henderson–Hasselbalch видно, что pH рассчитывается из двух величин: парциального напряжения CO_2 и концентрации HCO_3^- . Показатель PCO_2 можно представить как параметр «вентиляции», поскольку он позволяет оценить адекватность вентиляции по отношению к скорости образования двуокиси углерода. Нормальные значения PCO_2 составляют от 38 до 42 мм рт.ст. Кривая диссоциации двуокиси углерода не имеет плато (рис. 2.22). Таким образом, содержание CO_2 в крови сильно зависит от PCO_2 и, следовательно, от уровня альвеолярной вентиляции. Если PCO_2 выше нормальных значений, отмечается гиповентиляция. При гипервентиляции PCO_2 ниже нормальных значений.

Термины «гиповентиляция» и «гипервентиляция» не согласуются с терминами «гипопноэ» и «гиперпноэ» (по отношению к минутной вентиляции) или «тахипноэ» и «брадипноэ» (по отно-

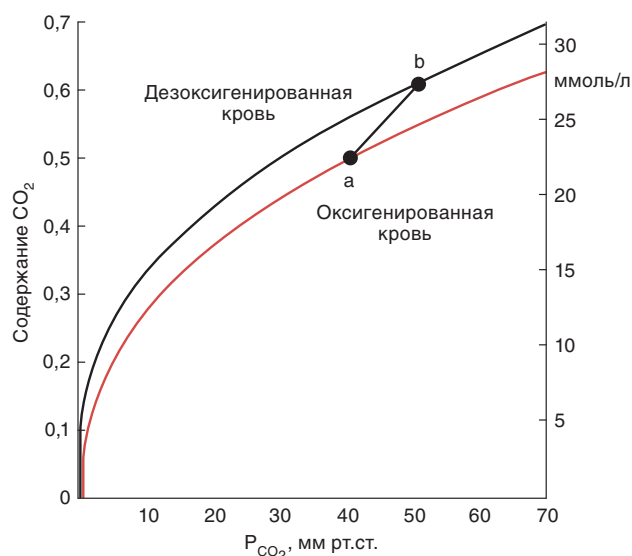


Рис. 2.22. Кривая диссоциации CO_2

шению к количеству дыхательных движений в минуту). Так, у многих пациентов, страдающих болезнями органов дыхания, отмечается гиповентиляция, хотя может определяться как гиперпноэ, так и тахипноэ при нормальном уровне метаболизма. Это объясняется тем, что пациент вентилирует большой объем мертвого пространства.

Увеличение синтеза двуокиси углерода может быть вызвано увеличением скорости метаболизма (например, при физической активности, лихорадке, перевозбуждении), либо образование CO_2 из запасов ионов бикарбоната может быть увеличено при остром метаболическом ацидозе (например, при острых сердечно-легочных патологических состояниях). Итак, гиповентиляция — это несоответствие вентиляции к продукции двуокиси углерода, которая проявляется в увеличении PCO_2 . При гипервентиляции снижается PCO_2 в крови, что приводит к пропорциональному повышению рН. Гипервентиляция часто является компенсаторной реакцией при метаболическом ацидозе.

В отличие от PCO_2 , интерпретация значимости изменений концентрации HCO_3^- достаточно сложна. «Метаболический» параметр должен быть независим от изменений PCO_2 . Однако в некоторых растворах концентрация HCO_3^- может изменяться значительно по мере изменений CO_2 . В образце крови *in vitro* концентрация HCO_3^- заметно увеличивается с повышением CO_2 . Образование HCO_3^- из CO_2 увеличивается в эритроците, когда ионы H^+ связаны с анионами буфера, который представлен гемоглобином, белками и неорганическим фосфатом. Гемоглобин особенно важен и эффективен как буфер для ионов H^+ по нескольким причинам. Во-первых, концентрация гемоглобина высока в эритроцитах; во-вторых, избытие имидазольных групп в молекуле гемоглобина, которые имеют рК, близкую к рН внутри клеток, могут связывать и высвобождать большое количество

H^+ ; в третьих, молекулы кислорода, связанные с гемоглобином, влияют на буферную емкость молекул гемоглобина. При низких значениях PO_2 , которые наблюдаются в системных капиллярах и в венозной крови, сродство молекул гемоглобина к ионам H^+ увеличивается, и большее количество CO_2 превращается в анионы HCO_3^- . При оксигенации крови в легочных капиллярах ионы H^+ высвобождаются из гемоглобина, CO_2 образуется из HCO_3^- и переносится в альвеолярный газ.

Диаграмма Davenport и метод Зигаарда–Андерсона (рис. 2.23) могут быть использованы для того, чтобы *in vitro* предсказать изменения кислотно-основного состояния (КОС) крови при добавлении кислот или оснований или при нахождении в условиях с высоким или низким парциальным давлением CO_2 [5–7].

В настоящее время эквивалентный способ определения PCO_2 не используется. Применяют прямое определение PCO_2 с помощью специального электрода и автоматически рассчитывается избыток/дефицит оснований (можно определить по номограмме).

Истинный ответ HCO_3^- на острое изменение парциального давления CO_2 может быть определен эмпирически у здоровых лиц. Было показано, что после экспозиции 10% CO_2 в течение 10 мин PCO_2 увеличивалось до 78 мм рт.ст., а концентрация HCO_3^- в плазме артериальной крови повышалась только на 3 мЭкВ/л [8]. При гипервентиляции отмечается тенденция к снижению HCO_3^- [9]. Например, в случае снижения PCO_2 с

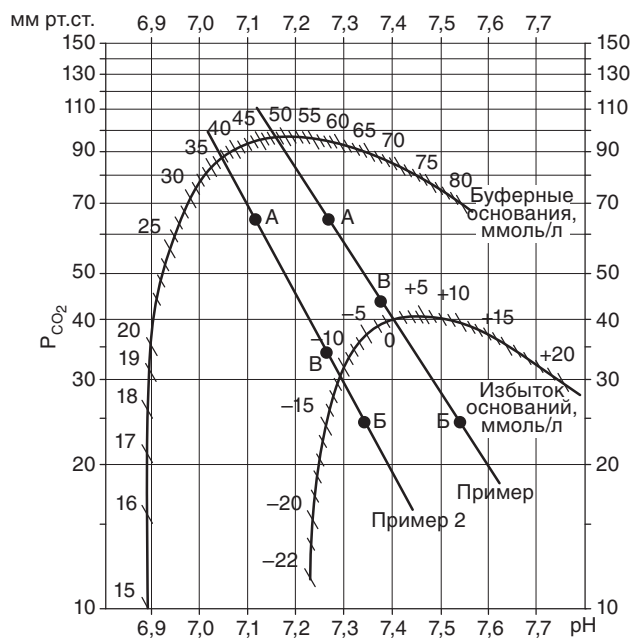


Рис. 2.23. Номограмма Зигаарда–Андерсона. Точки А и В соединяет буферная линия конкретного образца крови, получаемая при эквilibрации этого образца с двумя различными концентрациями CO_2 . По измеренным реальным значениям рН данного образца крови (точка В) находят фактическое значение PCO_2

40 до 20 мм рт.ст., концентрация HCO_3^- в плазме крови снижается приблизительно на 5 мЭкВ/л. Поскольку отмечаются небольшие изменения в концентрации HCO_3^- в ответ на острые изменения PCO_2 [10], клиницисты рассматривают анион HCO_3^- как метаболический параметр.

Умеренное увеличение анионов HCO_3^- вслед за резким повышением парциального напряжения CO_2 может объясняться тем, что организм в целом является менее эффективной системой, чем эритроциты. Концентрация HCO_3^- в легочных капиллярах увеличивается быстро, когда парциальное напряжение CO_2 в альвеолярном газе повышается. Когда дополнительное количество растворенного в крови углекислого газа достигает периферических тканей и диффундирует из сосудов, концентрация анионов HCO_3^- в плазме крови должна снижаться, а концентрации анионов HCO_3^- в тканях должна увеличиваться. Поскольку буферная емкость тканей слабее, чем буферная емкость крови, увеличение концентрации анионов HCO_3^- в тканях менее выражено. Концентрация анионов HCO_3^- в плазме крови превышает таковую в тканях, и анионы HCO_3^- диффундируют из капилляров в обмен на ионы хлора. При сохранении высокого содержания CO_2 в альвеолярном воздухе парциальное напряжение CO_2 в крови, возвращенной к легким, увеличивается. Это приводит к менее выраженному увеличению концентрации анионов HCO_3^- по сравнению с исходным количеством или при исследовании на изолированном образце крови.

Теория «сильных ионов»

В физиологии «теория сильных ионов» впервые была применена Р.А. Stewart [11, 12]. «Метаболический» параметр разделяют на два компонента. Выделяют «сильные» кислоты и основания, которые полностью диссоциируют, и молекулы слабых буферов, которые частично диссоциируют при физиологическом уровне рН. «Сильные» ионы включают электролиты и различные органические и неорганические ионы, такие как лактат, ацетат и сульфат. Слабые буферы состоят в основном из белков серы и фосфата. Величина рН рассчитывается на основании трех предположений: общая концентрация ионов и кислотно-основных пар известна и сохраняется неизменной, раствор остается электронейтральным, константы диссоциации каждого буфера известны. Как уровень рН, так и концентрация анионов HCO_3^- являются зависимыми величинами, которые могут быть рассчитаны путем вычитания сильных анионов из сильных катионов. Увеличение хлорида по отношению к натрию приводит к уменьшению разницы сильных ионов и кислотности плазмы. Это объясняет тот факт, почему введение солевого раствора приводит к ацидозу. Метод «сильных ионов» позволяет точнее оценить концентрацию ионов HCO_3^- , чем уравнение Henderson–Hasselbalch [10].

Использование данного подхода в клинической практике ограничено из-за достаточно сложного характера взаимоотношений сильных ионов. Решение этих уравнений требует знание концентраций белков и фосфатов, которые в момент проведения анализа крови не известны. В клинических условиях парциальное напряжение CO_2 и рН измеряются, а концентрация анионов HCO_3^- рассчитывается либо из этих параметров, либо из общего содержания CO_2 . Традиционный метод Henderson–Hasselbalch позволяет оценить ацидоз и алкалоз, при которых не выявляется разница между сильными и слабыми кислотами и основаниями.

Основные буферные системы крови (респираторный и метаболические параметры, определяющие рН крови)

В клинической практике CO_2 и HCO_3^- выбраны в качестве респираторного и метаболического параметров, которые определяют рН, при этом лабораторная оценка нарушений кислотно-основного баланса становится достаточно простой. Компенсация первичных нарушений кислотно-основного баланса никогда не бывает полной. Если рН в артериальной крови снижен, то возникает ацидоз. И наоборот, если рН увеличен, то это алкалоз. Поскольку концентрация HCO_3^- является числителем, а парциальное напряжение CO_2 — знаменателем в уравнении Henderson–Hasselbalch, то изменения в концентрации HCO_3^- приводит к однонаправленным изменениям рН, тогда как изменения парциального напряжения CO_2 приводят к обратным изменениям рН. Вторичные или компенсаторные изменения респираторного или метаболического параметра направлены в сторону нормализации уровня рН, но не достигают уровня 7,4. В случае когда изменение дыхательных и метаболических параметров происходит параллельно и пропорционально, рН крови не изменяется и остается нормальным, это указывает на смешанные нарушения КОС. Такие же нарушения будут наблюдаться и при срыве компенсаторных механизмов.

Оценка и интерпретация нарушений кислотно-основного состояния

Лабораторное определение первичных или вторичных изменений кислотно-основных нарушений основывается на предположении, что при первичных они более выражены, чем при вторичных. Однако в некоторых условиях, с точки зрения физиолога, сложно выделить первичные и компенсаторные изменения. Например, при полной компенсации у больных ХОБЛ с хронической гиперкапнией. Обычно оценка кислотно-основного баланса проводится утром, после пробуждения больного, когда пациент откашливает некоторое

количество мокроты, что улучшает вентиляцию, парциальное напряжение CO_2 в артериальной крови снижается, рН увеличивается до нормального или даже выше нормального уровня.

В клинической практике к непосредственно измеряемым параметрам относятся показатели рН и PCO_2 , остальные параметры, которые представляют современные газоанализаторы, являются расчетными. На основе рН и PCO_2 могут быть рассчитаны следующие величины (наиболее часто используемые в повседневной практике).

- Актуальный (истинный) бикарбонат (HCO_3^-) (диапазон нормы: 23–27 ммоль/л) — отражение общей буферной емкости крови, согласно уравнению Henderson–Hasselbalch.
- Стандартный бикарбонат (диапазон нормы: 23–27 ммоль/л) — не дает никакой дополнительной информации об истинном бикарбонате и сдвиге буферных оснований.
- ВЕ или ВА (сдвиг буферных оснований) (диапазон нормы: от –2,5 до +2,5 ммоль/л). Отрицательное значение этого параметра указывает на сдвиг в сторону метаболического ацидоза. Положительное значение — на сдвиг в сторону метаболического алкалоза. ВЕ позволяет вычислить количество буфера, которое необходимо ввести пациенту с нарушением кислотно-щелочного равновесия.

До 70-х годов XX в. для определения концентрации бикарбоната и сдвига буферных оснований использовали номограммы Зигаарда–Андерсена (см. рис. 2.23). Прямая, проведенная через измеренные значения PCO_2 и рН и предварительно определенные значения гемоглобина, бикарбоната и общего содержания CO_2 в крови, позволяет получить значение сдвига буферных оснований (табл. 2.1). Современные газоанализаторы позволяют автоматически рассчитать описанные выше параметры.

Измерение множества кислот в плазме крови позволяет определить комплексные нарушения.

Компенсаторные механизмы

При анализе результатов КОС пациента нередко возникает вопрос, какие нарушения первичны, а какие являются компенсаторной реакцией организма для нормализации рН. Так, при гиперкапнии отмечается повышение концентрации анионов HCO_3^- . Концентрация анионов HCO_3^- продолжает увеличиваться, если гиперкапния сохраняется, и через 5 дней она достигает пиковых значений. Происходит увеличение обмена ионов H^+ на ионы Na^+ и повышение реабсорбции ионов HCO_3^- в проксимальном отделе канальцев нефрона. Увеличение концентрации анионов HCO_3^- в плазме крови сопровождается потерей ионов H^+ , которая, в свою очередь, становится возможной за счет выведения увеличенного количества ионов NH_4^+ с мочой. Как только концентрация анионов HCO_3^- достигает нового стабильного уровня, выведение ионов NH_4^+ и H^+ обычно возвращается к нормальному уровню (рис. 2.24). При хроническом метаболическом ацидозе экскреция как ионов NH_4^+ , так и H^+ сохраняется увеличенной. При хроническом респираторном ацидозе жидкость в проксимальном отделе канальцев содержит высокую концентрацию ионов HCO_3^- , а при хроническом метаболическом ацидозе — низкую концентрацию ионов HCO_3^- . Увеличение HCO_3^- в клетках канальцев проксимального отдела нефрона при хроническом респираторном ацидозе сохраняет внутриклеточный уровень рН относительно щелочным по сравнению с изменениями, наблюдаемыми при хроническом метаболическом ацидозе. Внутриклеточный ацидоз стимулирует секрецию ионов NH_4^+ при хроническом метаболическом ацидозе [13–16].

Таблица 2.1. Интерпретация нарушений кислотно-основного равновесия

HCO_3^- (мЭкв/л)	рН	PCO_2 , мм рт.ст.	Интерпретация изменений
23–27	7,38–7,42	38–42	Норма
25	7,12	80	Некомпенсированный респираторный ацидоз
35	7,25	80	Компенсированный респираторный ацидоз
25	7,71	20	Некомпенсированный респираторный алкалоз
15	7,50	20	Компенсированный респираторный алкалоз
10	7,03	40	Некомпенсированный метаболический ацидоз
10	7,23	25	Компенсированный метаболический ацидоз
35	7,56	40	Некомпенсированный метаболический алкалоз
35	7,46	50	Компенсированный метаболический алкалоз
16	7,40	25	Метаболический ацидоз и респираторный алкалоз
35	7,40	56	Метаболический алкалоз и респираторный ацидоз
15	7,10	50	Метаболический ацидоз и респираторный ацидоз
35	7,67	30	Метаболический алкалоз и респираторный алкалоз
15	7,30	60	Ошибочные данные

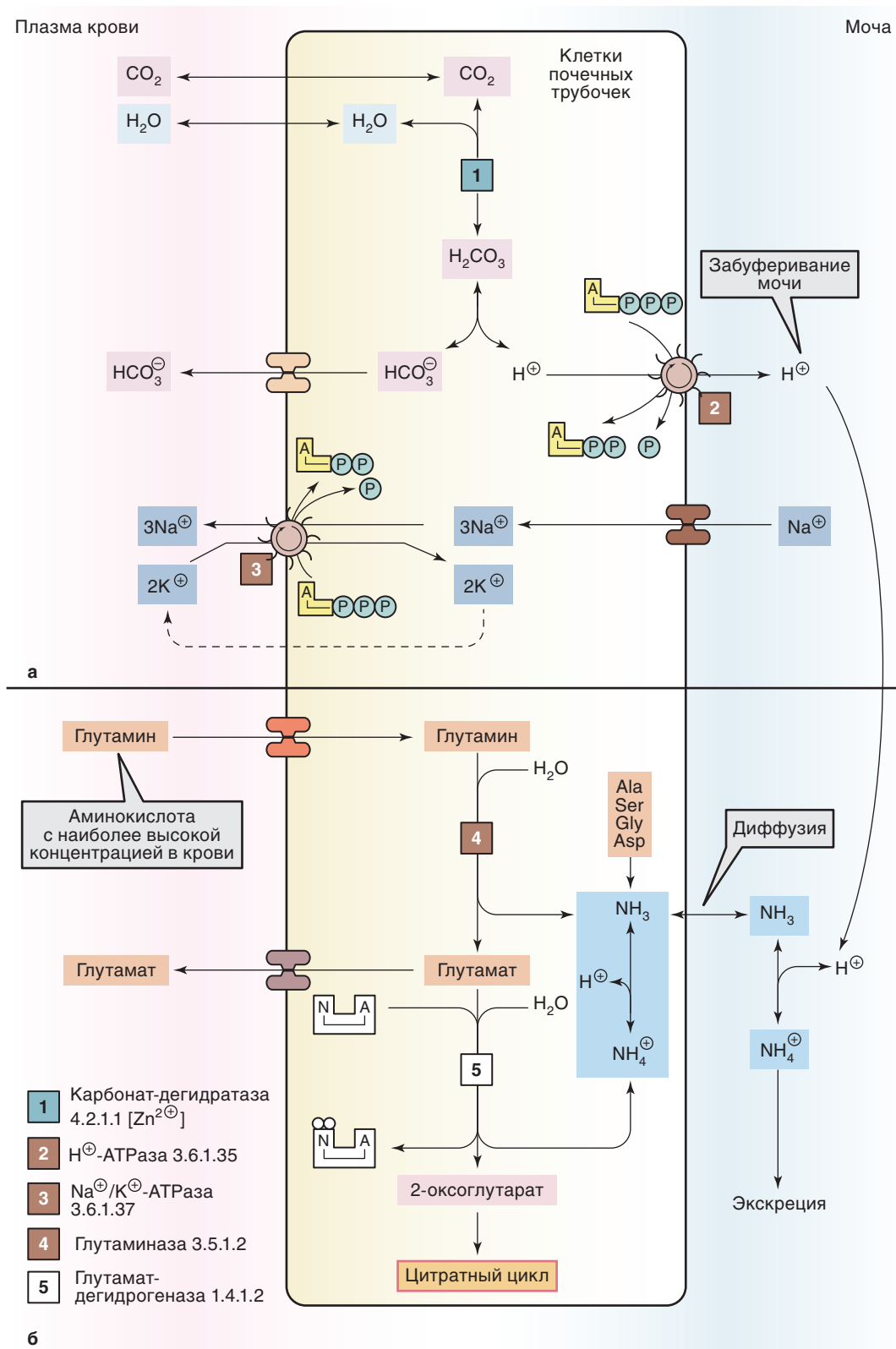


Рис. 2.24. Роль почек в регуляции рН крови: а — секреция протонов; б — экскреция аммиака

Гипокапния приводит к уменьшению выведения кислот почками и уменьшению концентрации анионов HCO_3^- , что становится заметным в течение 2–3 дней. Уменьшение парциального напряжения CO_2 на каждые 10 мм рт.ст. сопровождается снижением концентрации анионов HCO_3^- на 2,5 мЭкв/л [17, 18]. И наоборот, увеличению парциального напряжения CO_2 на каждые 10 мм рт.ст. соответствует увеличение концентрации анионов HCO_3^- на 4 ммоль.

Респираторная компенсация метаболических нарушений осуществляется достаточно быстро и достигает максимального уровня в течение 24 ч. Метаболическому ацидозу в качестве компенсации соответствует гипервентиляция с глубоким дыханием (дыхание Куссмауля). При метаболическом ацидозе на каждый миллиэквивалент снижения HCO_3^- приходится снижение парциального напряжения CO_2 на 1–1,5 мм рт.ст. [19, 20]. Существует простое правило, которое позволяет оценить, соответствует ли снижение парциального напряжения CO_2 степени метаболического ацидоза. Оно состоит в том, что парциальное напряжение CO_2 должно быть равно двум последним цифрам величины рН. Например, компенсация может расцениваться адекватной, если при рН, равном 7,28, парциальное напряжения CO_2 составляет 28 мм рт.ст.

Компенсация метаболического алкалоза проявляется в снижении вентиляции и увеличении парциального напряжения CO_2 приблизительно на 0,6–0,7 мм рт.ст. на каждый миллиэквивалент увеличения HCO_3^- [20]. Парциальное напряжение CO_2 редко превышает 55 мм рт.ст. [21, 22], так как гиперкапния и гипоксия, которые являются результатом гиповентиляции, сами по себе респираторные стимулы. Гиперкапния может стать более выраженной, если пациент получает кислородотерапию. Компенсаторное увеличение парциального напряжения CO_2 может быть более выраженным у больных метаболическим алкалозом, которые не «теряют» ионы K^+ . Выведение ионов K^+ связано с потоком ионов H^+ в клетки, включая клетки центральной нервной системы, которые стимулируют нейроны дыхательного центра [23].

При метаболическом алкалозе повышение парциального напряжения CO_2 снижает внутриклеточный уровень рН в почках, повышая секрецию кислот и увеличивая уровень HCO_3^- в плазме [24].

Роль почек в поддержании кислотно-основного баланса

Выведение кислот

Метаболические процессы, постоянно протекающие в организме, приводят к образованию кислот и водородных ионов. Так, при метаболизме жиров и углеводов образуется более 13 000 ммоль углекислого газа в сутки. CO_2 взаимодействует с

водой с образованием угольной кислоты, которая диссоциирует на ионы водорода и ионы бикарбоната. Жирные кислоты в процессе кетогенеза при физиологическом значении рН распадаются на ацетоуксусную кислоту и β -оксимасляную кислоту. Во время этого процесса ежедневно образуется приблизительно 600 ммоль H^+ . При анаэробном распаде глюкозы каждый день образуется около 1400 ммоль молочной кислоты, которая распадается с образованием H^+ . В течение дня в организме человека образуется около 1 мЭкВ связанных кислот (не включая H_2CO_3) на 1 кг массы тела. Эти нелетучие кислоты не могут быть выведены легкими.

Около 3600 мЭкВ HCO_3^- ежедневно попадает в жидкость клубочков, но лишь следовые количества этого аниона оказываются в моче и выводятся из организма. Основная часть HCO_3^- возвращается из мочи в кровь. Это происходит за счет обмена внутриклеточных ионов H^+ на Na^+ , а не прямой реабсорбцией HCO_3^- . Внутриклеточные ионы H^+ образуются путем гидратации CO_2 с образованием H_2CO_3 и последующей диссоциацией на ионы H^+ и HCO_3^- (уравнение 1). Ионы H^+ совместно с анионами HCO_3^- поступают в проксимальный отдел почечных канальцев, где быстро превращаются в молекулы CO_2 и H_2O . Эта химическая реакция ускоряется в присутствии фермента карбоангидразы. Анионы HCO_3^- , которые образуются в клетках проксимального отдела почечных канальцев, проникают через клеточные мембраны в обмен на ионы Cl^- . В результате этих процессов практически все количество профильтрованных анионов HCO_3^- реабсорбируется и возвращается в кровотока.

Однако реабсорбция анионов HCO_3^- не приводит к выведению кислот в мочу и поэтому не может компенсировать синтез связанных кислот.

В отличие от анионов HCO_3^- , фильтруемые кислоты и NH_3 действительно достигают мочи. Основным фильтруемым анионом является H_2PO_4^- .

Ионы NH_4^+ секретируются в проксимальный отдел почечных канальцев. Некоторое количество этого иона реабсорбируется в восходящем отделе канальцев, а часть превращается в NH_3 [25, 26].

Транспорт ионов H^+ в проксимальном отделе нефрона отличается от его транспорта в дистальном отделе. Поскольку проксимальный отдел канальцев участвует в абсорбции наибольшей части анионов HCO_3^- , то значительная часть ионов H^+ транспортируется также в этом отделе нефрона. Однако способность данного отдела нефрона концентрировать ионы H^+ ограничена. Так, жидкость, прошедшая проксимальный отдел почечных канальцев, имеет рН около 6,8. Обмен ионов H^+ на Na^+ в этом отделе нефрона эквивалентен процессу реабсорбции анионов HCO_3^- . Хотя дистальный отдел почечных канальцев гораздо меньше участвует в транспорте ионов H^+ , этот отдел нефрона способен увеличить концентрацию ионов H^+ поч-

ти в 100 раз по сравнению с концентрацией этого иона в плазме крови.

Поскольку двуокись углерода быстро проходит через клеточные мембраны, то парциальное напряжение CO_2 в артериальной крови оказывает быстрое воздействие на парциальное напряжение CO_2 и pH в клетках почечных канальцев. Эти изменения, вероятно, могут изменять выведение ионов H^+ почками. Так, при гиперкапнии выведение ионов H^+ усиливается, а при гипокапнии — ослабевает.

Реакция почек на алкалоз

В норме резкое увеличение концентрации аниона HCO_3^- в плазме крови (более 25 мЭкВ/л) сопровождается быстрой потерей этого аниона с мочой. Так, при метаболическом алкалозе, обусловленном многократной рвотой, ионы H^+ и Cl^- выводятся из организма, что приводит к алкалозу и гипохлоремии. В ответ почки увеличивают экскрецию анионов HCO_3^- , pH мочи повышается. Объем внеклеточной жидкости уменьшается, скорость клубочковой фильтрации снижается. Поскольку фильтрация снижена, меньшее количество анионов HCO_3^- поступает в проксимальный отдел почечных канальцев, отмечается более полная реабсорбция анионов HCO_3^- [27–29].

Увеличение поступления и реабсорбции ионов Na^+ в дистальный отдел нефрона способствует секреции ионов K^+ в этом отделе нефрона. Ионы K^+ выводятся из клеток в обмен на ионы Na^+ и H^+ , что способствует развитию внутриклеточного ацидоза. Большинство ионов Cl^- после клубочковой фильтрации реабсорбируется, и лишь небольшое количество этого иона попадает в мочу.

Метаболический ацидоз

Теория анионного разрыва

Анионный разрыв представляет собой разницу между концентрациями катионов и анионов в плазме крови (из концентрации катиона Na^+ вычитается сумма анионов Cl^- и HCO_3^-). В норме величина анионного разрыва составляет 8–16 мЭкВ/л.

Изменения величины анионного разрыва могут наблюдаться в следующих случаях.

При алкалозе может увеличиваться число анионных групп в молекуле альбумина, и, таким образом, увеличивается величина анионного разрыва. При первичном метаболическом алкалозе величина анионного разрыва больше, чем при вторичной, компенсаторной реакции на дыхательный ацидоз.

Поскольку наибольшее количество анионов связано с молекулами альбумина, то при снижении концентрации альбумина на 1 г/дл вызывает уменьшение величины анионного разрыва примерно на 2,5 мЭкВ/л [30].

Небольшая величина анионного разрыва может быть обусловлена увеличением концентрации

катионов помимо катионов Na^+ . Это могут быть катионы кальция, магния, лития.

При обезвоживании увеличивается концентрация всех ионов раствора, в том числе и ионов, составляющих анионный разрыв. При задержке жидкости отмечается противоположный эффект.

Введение в организм большого количества солей натрия анионных антибиотиков (например, пенициллина) или других анионов (например, лактата, цитрата или ацетата) может увеличивать величину анионного разрыва без развития ацидоза. Таким образом, если пациент не применял упомянутые выше анионы и не испытывал дегидратацию, то повышение величины анионного разрыва подтверждает наличие метаболического ацидоза, даже если уровень pH составляет нормальное значение или несколько увеличен.

Причины метаболического ацидоза

Лактоацидоз

Ежедневно в организме человека образуется приблизительно 1400 мЭкВ/л лактата. Основным источником лактата являются скелетные мышцы, а печень и почки ответственны за его метаболизм [31]. Гипоксия способствует лактоацидозу за счет повышения образования лактата и уменьшения его метаболизма.

Диагностика лактоацидоза основана на выявлении ацидоза и увеличении концентрации лактата выше нормальных значений (1 мЭкВ/л), обычно выше 5 мЭкВ/л. Для определения концентрации лактата используется артериальная кровь.

При заболеваниях легких не так часто выявляется лактоацидемия. Развитие лактоацидоза более характерно при нарушении перфузии тканей, чем при выраженном снижении парциального напряжения O_2 в артериальной крови. Это явление можно объяснить хорошо развитыми механизмами компенсации хронической артериальной гипоксии и механизмами, сводящими к минимуму тканевую гипоксию. Среди этих путей компенсации можно выделить, во-первых, увеличение сердечного выброса, во-вторых, уменьшение сродства гемоглобина к кислороду при снижении pH за счет увеличения концентрации 2,3-дифосфоглицерата, в третьих, полицитемию.

По причинам развития лактоацидоз может быть разделен на две группы [32]. Первый тип лактоацидоза вызван тканевой гипоксией, которая может быть обусловлена недостаточностью кровоснабжения, развиваемой при шоке, вызванным гиповолемией, сепсисом. Кроме того, гипоксия тканей может наблюдаться при тяжелой гипоксемии, например, при заболеваниях легких, остром респираторном дистресс-синдроме, при отравлении угарным газом, тяжелой анемии и т.д.

Развитие второго типа лактоацидоза не связано с тканевой гипоксией, а обусловлено накоплением различных лекарственных или наркотических

средств, которые могут вызывать лактоацидоз. Помимо этих причин, лактоацидоз может развиваться при врожденных дефицитах ферментов. Этот тип лактоацидоза развивается при печеночной и почечной недостаточности, при диабете, при накоплении этанола, метанола, эфира салициловой кислоты, при химиотерапии, при врожденном дефиците таких ферментов, как глюкоза-6-фосфатаза, фруктоза-1,6-фосфатаза.

Кетоацидоз

Кетоацидоз обусловлен накоплением ацетоацетата, β -гидроксibuтирата, ацетона. Кетоацидоз может быть вызван диабетом, голоданием, приемом этанола, наследственными метаболическими нарушениями.

В нормальных условиях существует равновесие между ацетоацетатом, β -гидроксibuтиратом и ацетоном. Однако при тканевой гипоксии это соотношение может нарушаться. В норме отношение β -гидроксibuтирата к ацетоацетату составляет 2:1. У больных диабетическим кетоацидозом это соотношение может увеличиваться до 2,5:1 и даже до 3:1, а при сочетании диабетического кетоацидоза с недостаточностью тканевой перфузии, которая обуславливает развитие лактоацидоза, это соотношение может увеличиваться до 8:1 [33]. При улучшении тканевой оксигенации может повышаться количество кетоновых тел за счет преобразования β -гидроксibuтирата в ацетоацетат. Это изменение в состоянии больного может быть ошибочно расценено как усугубление кетоацидоза [34].

При голодании уменьшается количество анионов HCO_3^- , однако концентрация этого аниона редко снижается менее 18 мЭкВ/л. Кроме того, отмечается снижение концентрации инсулина, однако уровень инсулина не снижается столь же значительно, как при диабетическом ацидозе.

У людей, злоупотребляющих алкоголем, может развиваться выраженный ацидоз, который часто сопровождается лактоацидозом [35]. Концентрация глюкозы у этих пациентов снижена, поэтому внутривенное введение декстрозы (Глюкозы*) стимулирует секрецию инсулина и способствует коррекции кетоацидоза. Применение инсулина в данных обстоятельствах следует избегать.

Уремический ацидоз

Почечная недостаточность не приводит к ацидозу, если скорость клубочковой фильтрации не снижается менее 20 мл/мин, а концентрация азота и креатинина в крови не превышает 40 (14,3 ммоль/л) и 4 мг/дл (354 ммоль/л) соответственно. При развитии ацидоза отмечается уменьшение способности почек экскретировать как катионы NH_4^+ , так и анионы. При острой почечной недостаточности концентрация анионов HCO_3^- снижается на 1–2 мЭкВ в день. Лечебные мероприятия становятся необходимыми при снижении концентрации анионов HCO_3^- менее 1 мЭкВ.

Гиперхлоремический ацидоз

Метаболический ацидоз при отсутствии увеличения анионного разрыва обычно сопровождается гиперхлоремией. Развитие гиперхлоремического ацидоза обычно связано с почечными и желудочно-кишечными заболеваниями.

Ацидоз, вызванный нарушением функции почечных канальцев, принято делить на 4 формы [36].

1-й тип ацидоза вызван нарушением функции дистальных почечных канальцев. Этот вид ацидоза, называемый «классический», обусловлен нарушением секреции кислот в дистальном отделе почечных канальцев [37]. Поскольку именно дистальная часть нефрона определяет кислотную среду мочи, то при нарушении функции этого отдела нефрона pH мочи обычно не снижается менее 5,3. В сыворотке крови концентрация анионов HCO_3^- ниже 10 мЭкВ/л. Экскреция анионов HCO_3^- обычно низкая, поскольку основная часть реабсорбции этого аниона происходит в проксимальном отделе. После дополнительного введения анионов HCO_3^- у пациентов с этим видом нарушения почечной функции не наблюдается соответствующее повышение парциального напряжения CO_2 в моче. У здоровых людей дополнительное введение анионов HCO_3^- приводит к повышению парциального напряжения CO_2 в моче и может достигать уровня более чем 150 мм рт.ст. Эти изменения объясняются тем, что в дистальном отделе нефрона происходит транспорт ионов H^+ , которые затем участвуют в формировании молекул H_2CO_3 . У больных с нарушением функции почечных канальцев парциальное напряжение CO_2 в моче остается на уровне менее 40 мм рт.ст.

Данный вид нарушений может наблюдаться при аутоиммунных нарушениях, при заболеваниях печени и почек, при различных мутациях, которые влияют на фермент — карбоангидразу II. Хронический ацидоз может вызывать деминерализацию костной ткани с высвобождением ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и PO_4^{2-} и выведением этих ионов с мочой. Кроме того, наблюдается развитие гипокалиемии, которая может приводить к мышечной слабости и даже к параличу. Лечение взрослых 1 мЭкВ/л NaHCO_3 бывает достаточным для уменьшения деминерализации и гипокалиемии.

2-й тип ацидоза вызван нарушением функции проксимальных почечных канальцев.

При этом виде патологии наблюдается нарушение реабсорбции анионов HCO_3^- . У здоровых людей анионы HCO_3^- практически полностью возвращаются из мочи в кровь до тех пор, пока концентрация этого аниона в крови не превысит 22–24 мЭкВ/л. У больных с нарушением функции проксимальных почечных канальцев максимальный уровень реабсорбции может достигать лишь 18 мЭкВ/л. Дистальный отдел нефрона может реабсорбировать лишь 15–20% профильтрованного количества HCO_3^- . Поэтому pH мочи повышается,

а концентрация анионов HCO_3^- в плазме снижается. При лечении этого вида ацидоза для взрослых больных требуется введение 10–15 мЭкВ/кг в день NaHCO_3 .

3-й тип ацидоза вызван нарушением функции почечных канальцев.

Этот тип нарушений включает в себя черты патологии как проксимального, так и дистального отдела нефрона. Однако данный вид патологии не имеет большого клинического значения. Наибольшая часть больных представлена новорожденными и маленькими детьми с наследственной патологией дистального отдела нефрона [38], которая начинается с потери бикарбонатов в проксимальном отделе нефрона.

4-й тип ацидоза

Причина данного типа ацидоза — уменьшение синтеза альдостерона или ответа почек на альдостерон. В отличие от вышеописанных нарушений, при данной патологии наблюдаются гиперхлоремический ацидоз и гиперкалиемия, поскольку альдостерон стимулирует секрецию ионов H^+ и K^+ в дистальном отделе нефрона. Наиболее часто развитие этих нарушений вызвано снижением секреции ренина у пожилых больных диабетической нефропатией. Снижение синтеза альдостерона может выявляться у больных, находящихся в критическом состоянии при септическом или кардиогенном шоке. У больных, получающих калийсберегающие мочегонные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), гепарин натрия (Гепарин*), также может выявляться гиперкалиемия. С гиперкалиемией связан высокий риск развития аритмий, артериальной гипертензии, слабости.

Существуют непочечные причины *гиперхлоремического ацидоза*. Наиболее частой причиной развития данного состояния является диарея. С каждым литром жидкости, содержащейся в стуле при диарее, из организма большого выводится около 200 мЭкВ HCO_3^- . Потеря ионов K^+ также весьма существенна, она может составить около 30–60 мЭкВ ионов K^+ на 1 л жидкости [39]. Кроме того, уменьшение объема внеклеточной жидкости способствует секреции альдостерона, который увеличивает выведение ионов K^+ с мочой.

При респираторном алкалозе компенсаторным механизмом является снижение реабсорбции анионов HCO_3^- в проксимальном отделе почечных канальцев. Поэтому при компенсаторных реакциях в ответ на респираторный алкалоз может развиваться гиперхлоремический ацидоз.

Клинические проявления

Самым очевидным признаком метаболического ацидоза является реакция респираторной системы, так называемый респираторный ответ. Для больных метаболическим ацидозом характерно медленное глубокое дыхание (дыхание Кулсмауля). Такое дыхание наиболее эффектив-

ное, поскольку доля вентиляции мертвого пространства от общей вентиляции минимальна. При более тяжелых формах метаболического ацидоза, помимо одышки, пациенты жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, могут развиваться ступор или кома, отек легких, аритмия [40–42].

Лабораторные показатели при метаболическом ацидозе (табл. 2.2)

Таблица 2.2. Лабораторные показатели при метаболическом ацидозе

Тип	pH	PCO_2 , мм рт.ст.	HCO_3^- , ммоль/л	BE(BA), ммоль/л
Декомпенсированный	<7,37	Норма	<21	<-2
Субкомпенсированный	Норма	Сниженное (<35)	<21	<-2

Терапия

Лечение метаболического ацидоза должно быть направлено на уменьшение метаболических расстройств. Например, при лечении метаболических расстройств, вызванных кетоацидозом, применение инсулина и восстановление объема являются основой терапии. Диализ будет эффективен при уремическом ацидозе. Если лактоацидоз сопряжен с недостаточной перфузией тканей, то медикаментозные мероприятия должны быть направлены на восстановление кровотока в тканях.

Терапия NaHCO_3 показана при гиперхлоремическом ацидозе и менее эффективна при ацидозе с увеличением анионного разрыва [43]. С осторожностью следует применять NaHCO_3 при лечении лактоацидоза [44], поскольку защелачивание может стимулировать синтез молочной кислоты и вызывать высвобождение CO_2 из HCO_3^- .

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз определяется как избыток бикарбоната или недостаток водородных ионов и, следовательно, как положительный сдвиг буферных оснований.

Метаболический алкалоз всегда сопровождается гипокалиемией, так как ионы водорода H^+ заменяются ионами K^+ .

Причины метаболического алкалоза

Алкалоз, связанный с уменьшением внеклеточного объема

Длительная рвота — одна из самых частых причин метаболического алкалоза. Потеря кислоты из желудочно-кишечного тракта приводит к алкалозу, который вначале связан с увеличением выделения ионов Na^+ почками. Секреция альдостерона увели-

чивается, клубочковая фильтрация снижается. Все эти факторы увеличивают реабсорбцию анионов HCO_3^- . Анионы Cl^- значительно реабсорбируются в канальцах, и концентрация их в моче может быть менее 10 мЭкВ. При сохранении поступления ионов Na^+ в дистальный отдел нефрона, несмотря на уменьшение внеклеточного объема (например, при мочегонной терапии), секреция ионов H^+ увеличена. Диуретические средства (фуросемид, тиазиды), увеличивая секрецию ионов H^+ и K^+ в дистальном отделе нефрона, могут приводить к развитию гипокалиемического алкалоза.

Метаболический алкалоз может быть выявлен у пациентов с хронической гиперкапнией, находящихся на механической вентиляции легких. Необходимо с осторожностью увеличивать вентиляцию, чтобы избежать развития опасного для жизни пациента алкалоза.

Метаболический алкалоз также может развиваться у больных МВ. У этих больных с потом выводится больше анионов Cl^- , чем анионов HCO_3^- .

Алкалоз при нормальном или увеличенном внеклеточном объеме

Данное состояние может развиваться при чрезмерной секреции альдостерона. Отмечается увеличение секреции ионов H^+ и K^+ , а также задержка ионов Na^+ в дистальном отделе нефрона, что приводит к развитию гипокалиемического алкалоза [45, 46].

У больных с отеками, связанными с болезнями печени, нефротическим синдромом, сердечной недостаточностью (СН), назначение мочегонных средств может привести к развитию гипокалиемического алкалоза.

Клинические проявления

При алкалозе увеличивается сродство гемоглобина к кислороду, что уменьшает поступление кислорода в ткани. Алкалоз снижает вентиляцию и вызывает спазм периферических сосудов, что еще больше снижает поступление кислорода в ткани.

Наджелудочковые и желудочковые аритмии могут быть выявлены у больных, находящихся на ИВЛ [47].

Лабораторные показатели при метаболическом алкалозе в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Лабораторные показатели при метаболическом алкалозе

Тип	pH	PCO_2 , мм рт.ст.	HCO_3^- , ммоль/л	BE(ВА), ммоль/л
Декомпенсированный	>7,45	Норма	>27	>+ 3
Субкомпенсированный	Норма	Повышенное (>46)	>27	>+ 3

Терапия

Для адекватной терапии необходимо оценить состояние внеклеточного объема, состояние которого можно косвенно определить по концентрации ионов Cl^- в моче. Так, у больных с уменьшением внеклеточного объема эта концентрация будет ниже 10 мЭкВ/л, в то время как у больных с повышенным внеклеточным объемом эта величина будет выше 20 мЭкВ/л.

Для больных с уменьшением внеклеточного объема показано применение жидкостей, содержащих ионы Na^+ , Cl^- , K^+ и Mg^{2+} .

При увеличении уровня минералокортикоида может быть полезно назначение спиронолактона.

В некоторых случаях пациенты могут быть интубированы для проведения гиповентиляции, чтобы увеличить парциальное напряжение CO_2 и, таким образом, снизить pH. При тяжелых формах метаболического алкалоза уменьшение концентрации анионов HCO_3^- в плазме крови может быть достигнуто применением гемодиализа.

Респираторный ацидоз

Дыхательный ацидоз определяется как повышение парциального давления CO_2 из-за уменьшения его выделения легкими. Из уравнения Henderson–Hasselbalch ($\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / (\alpha \times \text{PCO}_2)$) следует, что при повышении PCO_2 величина pH снижается. Респираторный ацидоз является жизнеугрожающим состоянием, так как, во-первых, при задержке развития компенсаторных реакций со стороны почек происходит значительное снижение pH, во-вторых, гиповентиляция всегда сопровождается недостаточностью кислорода, а из-за гиперкапнии углекислота быстро проникает в клетки.

Парциальное напряжение CO_2 сохраняется в достаточно узком диапазоне нормальных значений благодаря контролю со стороны дыхательного центра. На изменения парциального напряжения CO_2 отвечают хеморецепторы, которые расположены в продолговатом мозге и в сонных артериях. Однако при хронической гипоксии и гиперкапнии (например, при ХОБЛ) центральные хеморецепторы могут подавляться.

Причины

Любой процесс, который влияет на вентиляцию, может вызвать развитие респираторного ацидоза. ХОБЛ — самая частая причина респираторного ацидоза, связанная с уменьшением альвеолярной вентиляции. Распространенный инфильтративный процесс в легких (например, пневмония, кардиогенный и некардиогенный отек легких) могут заметно уменьшить альвеолярную вентиляцию.

При параличе диафрагмы и обширных переломных ребер также может развиваться респираторный ацидоз.

При тромбоэмболии ЛА легочная вентиляция увеличивается, но без должного эффекта.

Гиповентиляция является серьезным осложнением нейромышечных заболеваний. Угнетение дыхательного центра происходит при приеме наркотических средств или может быть вызвано любым процессом, повреждающим центральный дыхательный центр, например, при хронической гипоксемии и гиперкапнии. У тучных больных, а также у больных с ночным апноэ развитие гиповентиляции может быть связано как с обструкцией дыхательных путей, так и с недостаточным дыхательным стимулом от центрального дыхательного центра.

Клинические проявления

Если причины развития респираторного ацидоза связаны с нейромышечными нарушениями, то у пациента будут отмечаться одышка и частое дыхание. Если изменения активности дыхательного центра обусловлены приемом наркотических средств, то дыхательная активность будет снижена.

При повышении парциального напряжения CO_2 отмечается системная вазодилатация, которая наиболее заметна в мозговом кровообращении. Внутримозговое давление увеличивается, определяются кровоизлияния в сетчатке глаза. Могут определяться тремор, возбудимость и т.д. Гиперкапническая кома может развиваться при остром повышении парциального напряжения CO_2 до 70 мм рт.ст. При хронической гиперкапнии более высокие значения парциального напряжения CO_2 в артериальной крови переносятся пациентами без развития коматозных состояний.

При почечной компенсации отмечаются увеличение концентрации анионов HCO_3^- в сыворотке крови и уменьшение концентрации анионов Cl^- .

Лабораторные показатели при респираторном ацидозе в таблице 2.4.

Таблица 2.4. Лабораторные показатели при респираторном ацидозе

Тип	pH	PCO_2 , мм рт.ст.	HCO_3^- , ммоль/л
Декомпенсированный	<7,37	Повышенное (>46)	Норма
Субкомпенсированный	Норма	Повышенное (>46)	Увеличение >26

Терапия

При ХОБЛ внимание должно быть сосредоточено на уменьшении сопротивления дыхательных путей. С осторожностью следует назначать кислородотерапию, поскольку высокие концентрации кислорода могут подавить вентиляцию и повысить парциальное напряжение CO_2 .

При снижении активности дыхательного центра могут быть использованы стимуляторы, такие как алмитрин [48]. Этот препарат показал свою эффективность как у больных с центральными причинами нарушений, так и с нарушениями,

вызванными обструктивными изменениями вентиляции.

Коррекция pH с помощью анионов HCO_3^- , как правило, противопоказана больным респираторным ацидозом, поскольку это снижает активность респираторных хеморецепторов [49].

Респираторный алкалоз

Дыхательный алкалоз определяется как снижение PCO_2 из-за избыточного выведения углекислоты через легкие (гипервентиляция). Несмотря на то что респираторный алкалоз является одним из наиболее часто встречаемых нарушений, он не оказывает существенного влияния на клинический статус больного и требует небольших усилий, чтобы изменить вентиляцию легких, а следовательно, изменить кислотно-основной статус.

Многие проявления респираторного алкалоза могут быть связаны с уменьшением концентрации свободных ионов Ca^{2+} в сыворотке крови. Концентрация фосфата также может снижаться при прогрессировании респираторного алкалоза [50]. При остром респираторном алкалозе могут развиваться умеренная гипонатриемия, гиперхлоремия, гипокалиемия [51]. Со стороны центральной нервной системы при респираторном алкалозе может развиваться церебральная вазоконстрикция.

Причины

Принято выделять три основные причины развития респираторного алкалоза. Это гипоксия, легочные заболевания и патология центральной нервной системы. Как артериальная, так и капиллярная гипоксия вызывает гипервентиляцию. Снижение парциального напряжения O_2 в крови оказывает непосредственное воздействие на хеморецепторы каротидного синуса. Тканевая гипоксия, вызванная снижением сердечного выброса, шоком, выраженной анемией или увеличением сродства гемоглобина к кислороду, приводит к выработке молочной кислоты, которая, в свою очередь, воздействует на хеморецепторы.

Многие патологические процессы в легких сопровождаются гипервентиляцией. Во-первых, гипоксия, развиваемая при заболеваниях легких, служит одной из причин гипервентиляции. Во-вторых, выявлены рецепторы в легочной ткани, стимуляция которых способствует гипервентиляции [52]. Было показано, что у некоторых больных без признаков гипоксии или после ее коррекции может наблюдаться гипервентиляция.

Нередко к гипервентиляции приводят изменения со стороны центральной нервной системы. Беспokoйство или возбуждение обычно сопровождается развитием гипервентиляции. Повреждение мозговых структур достаточно часто приводит к гипервентиляции. Множество лекарственных средств и гормонов может вызывать

гипервентиляцию. Гипервентиляция может быть ранним признаком печеночной комы и бактериального шока, вызванного грамотрицательными бактериями.

Клинические проявления

Пациент может находиться в состоянии паники, предъявлять жалобы на слабость, парестезии, мышечную слабость, могут нарушаться зрение и речь, могут отмечаться обмороки. Преходящие изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) напоминают таковые при ишемии миокарда.

Лабораторные показатели при респираторном алкалозе в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Лабораторные показатели при респираторном алкалозе

Тип	pH	PCO ₂ , мм рт. ст.	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л
Декомпенсированный	>7,45	Пониженное (<35)	Норма
Субкомпенсированный	Норма	Норма	Снижение (<21)

Терапия

Если причиной респираторного алкалоза является патология легких или печеночная кома, то коррекция данного состояния проводится за счет лечебных мероприятий основного заболевания. Вдыхание двуокси углерода не показано [53]. Применение кортикостероидов у здоровых людей перед подъемом в горы может быть эффективным для предотвращения выраженных изменений кислотно-основного равновесия. При выраженном возбуждении и беспокойстве с развитием респираторного алкалоза может быть показано применение β-адреноблокаторов и средств, применяемых при гипervозбуждении.

Комбинированные нарушение кислотно-основного состояния

Оценка нарушений КОС существенно затрудняется при наличии нескольких причин сдвига pH или при наличии сопутствующих заболеваний органов, участвующих в компенсаторных реакциях. Например, у больных с заболеваниями легких, склонных к развитию респираторного ацидоза, при возникновении рвоты (метаболический алкалоз) одни нарушения будут частично компенсиро-

вать другие, тем самым затрудняя анализ лабораторных показателей. Поэтому при интерпретации показателей КОС необходимо учитывать анамнез и клиническую картину, состояние сознания, гидратации, проведенное лечение. Полезно параллельно оценить уровень электролитов (особенно K⁺, Cl⁻ и анионный разрыв), параметры кислородного статуса организма, величину pH мочи, уровень кетоновых тел, глюкозы в крови, креатинина и лактата в крови.

Резюме

Теоретические и практические данные свидетельствуют о целесообразности выделения респираторного (PCO₂) и метаболического (HCO₃⁻) компонентов для оценки нарушений кислотно-основного равновесия. Изменение этих параметров позволяет определить первичные, компенсаторные и смешанные нарушения. Однако изменение газового состава крови не всегда может отразить определенную последовательность клинических «событий». Использование метода «анионного разрыва» наряду с анализом изменений респираторного и метаболического компонентов позволяет получить дополнительную, клинически важную информацию. Так, метаболический ацидоз может быть связан как с увеличением анионного разрыва, так и с увеличением ионов Cl⁻ в сыворотке крови, в зависимости от причин метаболического ацидоза.

Следует выделять два основных вида метаболического алкалоза: метаболический алкалоз, который отвечает на терапию хлоридом, и метаболический алкалоз, который нечувствителен к этой терапии и характеризуется хлоридурией.

Несмотря на то что респираторный ацидоз вызывается разнообразными причинами, все они приводят к альвеолярной гиповентиляции, и лечение должно быть направлено на улучшение альвеолярной вентиляции.

При респираторном алкалозе, даже если это первичное нарушение кислотно-основного равновесия, редко используется интенсивная терапия обнаруженных изменений, хотя уменьшение проявления симптомов может быть достигнуто применением процедуры повторного дыхания.

Список литературы

См. 

Механизмы защиты и регуляции иммунного ответа

3.1. Альвеолярный эпителий и легочный сурфактант

Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина

Основная функция органов дыхания — эффективный газообмен между воздухом, поступающим в альвеолы, и протекающей через легочные капилляры кровью. Для снабжения клеток и тканей кислородом, необходимым для поддержания метаболических процессов организма на должном уровне, легкие пропускают большие объемы газа. Этот процесс обеспечивается огромной альвеолярной поверхностью, площадь которой у взрослого человека составляет 100–150 м² [1]. Каждая альвеола имеет тонкую стенку, которая не только противостоит давлению вдыхаемого объема воздуха и способствует интенсивному газообмену, но и обладает совершенной системой защиты от проникновения в РО чужеродных веществ и бактерий, препятствует трансудации жидкости из капилляров во внутриальвеолярное пространство. Адекватному выполнению этих функций в значительной степени способствуют клеточный состав и структура АЭ в тесном взаимодействии с легочным сурфактантом (ЛС), принимающим непосредственное участие в биомеханике дыхания.

К настоящему времени накоплен большой фактический материал, раскрывающий особенности биохимии, внутриклеточной выработки и структурной организации ЛС в условиях действия неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, в том числе при развитии в РО легких воспалительного процесса [2]. При оценке структурно-функциональных изменений АЭ и ЛС широко используют морфологические методы исследования, главным образом электронно-микроскопические. Чтобы сохранить естественное расположение внеклеточных мембран сурфактанта на поверхности альвеолы, изучить их особенности и связь с клеточными элементами респираторного эпителия, были разработаны специальные методические приемы и способы обработки легочной ткани, ставшие основополагающими при изучении экспериментального и клинического материала [3].

Компоненты альвеолярной стенки

В легких взрослого человека насчитывается до 480 млн альвеол, их средний диаметр составляет 260–290 мкм [4]. Альвеолы отделены друг от друга межальвеолярными перегородками (стенки альвеол), которые имеют сложную многокомпонентную структуру (рис. 3.1). Наружный клеточный слой, обращенный в просвет альвеолы, сформирован АЭ, расположенным на базальной мембране. Она отделяет клетки от интерстиция, пронизанного густой сетью кровеносных капилляров. В интерстиции также присутствуют резидентные макрофаги (гистиоциты), мигрирующие клетки крови, фибробласты, коллагеновые и эластические волокна. Эпителиальную выстилку альвеол покрывает внеклеточный слой жидкости (гипофаза), заполняющий все ее неровности и варьирующий по толщине в пределах 140–200 мкм [5]. Гипофаза содержит специальным образом упакованные мембраны резервного сурфактанта, тогда как на границе раздела фаз воздух–жидкость располагается монослой поверхностно-активных ФЛ — собственно сурфактант.

В составе гипофазы, на поверхности АЭ, располагаются альвеолярные макрофаги (АМ), которые перемещаются в альвеолярном пространстве через поры Кона (см. рис. 3.1). Последние обеспечивают постоянный дрейф ЛС из зоны с высокой концентрацией в зону с низкой его концентрацией. Этот механизм способствует выведению отработанных поверхностно-активных веществ (ПАВ) вместе с находящимися на поверхности гипофазы абиогенными частицами и микроорганизмами из РО. Подобное перетекание материала сурфактанта имеет большое физиологическое значение для обеспечения стабильного функционирования альвеол в пределах ацинуса [6].

Альвеолярный эпителий

Как показала сканирующая и трансмиссионная электронная микроскопия, эпителиальная выстилка альвеол формирует непрерывный слой и у большинства млекопитающих, в том числе у человека, содержит два типа клеток — дыхательные альвеолоциты, или альвеолоциты 1-го типа (А1), и секреторные альвеолоциты, или альвеолоциты 2-го типа (А2). У некоторых лабораторных животных

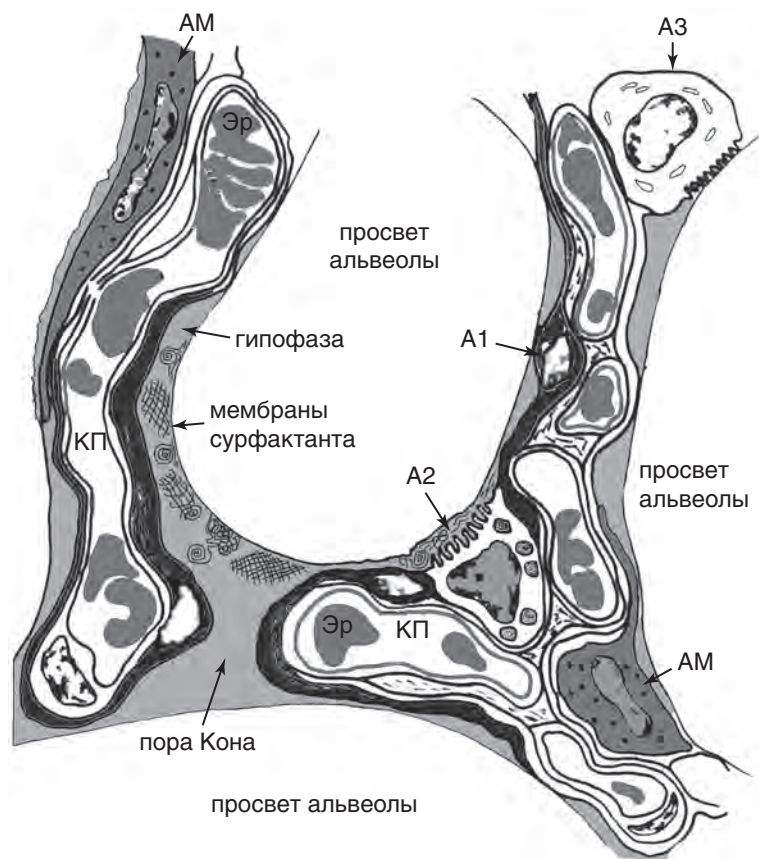


Рис. 3.1. Схема строения альвеолярной стенки: A1 — альвеолоцит 1-го типа; A2 — альвеолоцит 2-го типа; A3 — альвеолоцит 3-го типа; AM — альвеолярный макрофаг; Эр — эритроцит; КП — просвет капилляра

(крыс, собак), кроме того, имеются «щеточные» клетки или альвеолоциты 3-го типа (A3). Процентное содержание A1 и A2 среди других клеточных элементов альвеолы составляет 8–10 и 16–18% соответственно [7, 8]. В составе АЭ A3 встречаются крайне редко и составляют не более 1% [9]. Следует подчеркнуть, что альвеолоциты всех типов имеют четкие морфологические и ультраструктурные отличия, что свидетельствует об их определенной функциональной специализации. Альвеолоциты 1-го типа выполняют защитную, барьерную функцию респираторного эпителия и принимают непосредственное участие в легочном газообмене. Альвеолоциты 2-го типа сохраняют способность к пролиферации и обеспечивают постоянство клеточного состава АЭ. В условиях необходимой физиологической регенерации и при развитии компенсаторно-восстановительных процессов в РО легких они не только поддерживают собственную популяцию, но и являются клеточным источником для других типов альвеолоцитов. Кроме того, A2 обладают секреторной активностью и обеспечивают внутриклеточную выработку всех основных компонентов ЛС. Альвеолоциты 3-го типа мало изучены, относятся, скорее всего, к хеморецепторным клеткам респираторного эпителия, контролирующим нормальное физиологическое состояние гипофазы (кислотность, осмотичность и т.д.).

АЭ состоит из единого пласта клеток, которые соединены между собой с помощью многочислен-

ных межклеточных контактов разного типа: щелевых, адгезивных, плотных. Последние встречаются чаще всего, так как их структурные особенности в полной мере обеспечивают как избирательную проницаемость эпителиальной выстилки для отдельных молекул и ионов, так и определенную лабильность составляющих ее клеток в акте дыхания. Именно расположение плотных контактов в апикальной части клеточного пласта альвеолы препятствует проникновению чужеродного материала из воздуха. Общим для A1 и A2 является присутствие в составе плотных контактов белков-клаудинов — 3, 4 и 18, которые поддерживают барьерную функцию эпителия [10]. Адгезивные контакты обеспечивают целостность и механическую прочность эпителиального пласта, участвуют в межклеточной передаче сигналов химической природы. Щелевые контакты принимают участие в передаче электрических импульсов и обеспечивают транспорт молекул с небольшой молекулярной массой, например — кальция. Последний необходим для секреции сурфактанта A2 [11, 12].

Альвеолоциты 1-го типа

Альвеолоциты 1-го типа — основные клеточные элементы эпителиальной выстилки альвеол, занимающие у взрослого человека не менее 90–95% ее площади [8, 13]. Клетки имеют преимущественно гладкую поверхность, центральная часть цитоплазмы с ядром диаметром 4–6 мкм выступает в

просвет альвеол и содержит небольшое число основных внутриклеточных органелл (рис. 3.2, а). От нее отходят тонкие цитоплазматические отростки длиной 10–25 мкм, толщиной 0,2–0,7 мкм, которые также лежат на базальной мембране. В их цитоплазме содержатся многочисленные микропиноцитозные везикулы, единичные митохондрии и каналцы эндоплазматического ретикулума.

Цитоплазматические отростки А1 вместе с аналогичными образованиями эндотелиальных клеток легочных капилляров формируют более тонкую часть альвеолярной стенки — воздушно-кровяной барьер. Его толщина варьируется в зависимости от наличия в интерстиции клеточных элементов и волокнистых структур соединительной ткани. В тех местах, где базальные мембраны альвеолярной и эндотелиальной выстилки сливаются в единую структуру (базальный слой), образуется самая тонкая, рабочая, часть барьера (рис. 3.2, б). Его толщина в легких здорового человека не превышает 1 мкм с учетом гипофазы и наружной мембраны ЛС [14]. Именно эти участки формируют необходимую диффузионную поверхность легких, которая составляет 50–100 м² [15]. Перенос газообразных и жидких компонентов через воздушно-кровяной барьер осуществляется с помощью микропиноцитозных везикул. Они

определяются не только в цитоплазме клеточных элементов, но и непосредственно взаимодействуют с базальной и апикальной поверхностью альвеолоцитов и эндотелиоцитов. При введении в ЛА экспериментальным животным рутениевого красного, выявляющего гликокаликс этих клеток, гликозаминогликаны определяются и в составе пиноцитозных пузырьрьков (рис. 3.2, в). Они формируют систему «транспортных везикул», которая функционирует в обоих направлениях. На апикальной плазматической мембране А1 идентифицирован белок аквапорин 5, который ответствен за высокую осмотическую проницаемость молекул воды [16]. Примерно 60% транспорта жидкости в легких опосредовано через $\alpha 2$ субъединицу Na^+/K^+ -АТФазы, которая экспрессирована именно в А1 [17].

Долгое время считалось, что А1 являются высокодифференцированными клетками, утратившими способность к делению. Исследования последних лет показали, что в условиях *in vitro* А1 могут демонстрировать определенную пролиферативную активность и, следовательно, принимать участие в процессах репарации АЭ [18, 19]. Плазматическая мембрана А1 образует многочисленные инвагинации в виде кавеол, в состав которых входит белок кавеолин-1 [20]. Кавеолы играют значительную

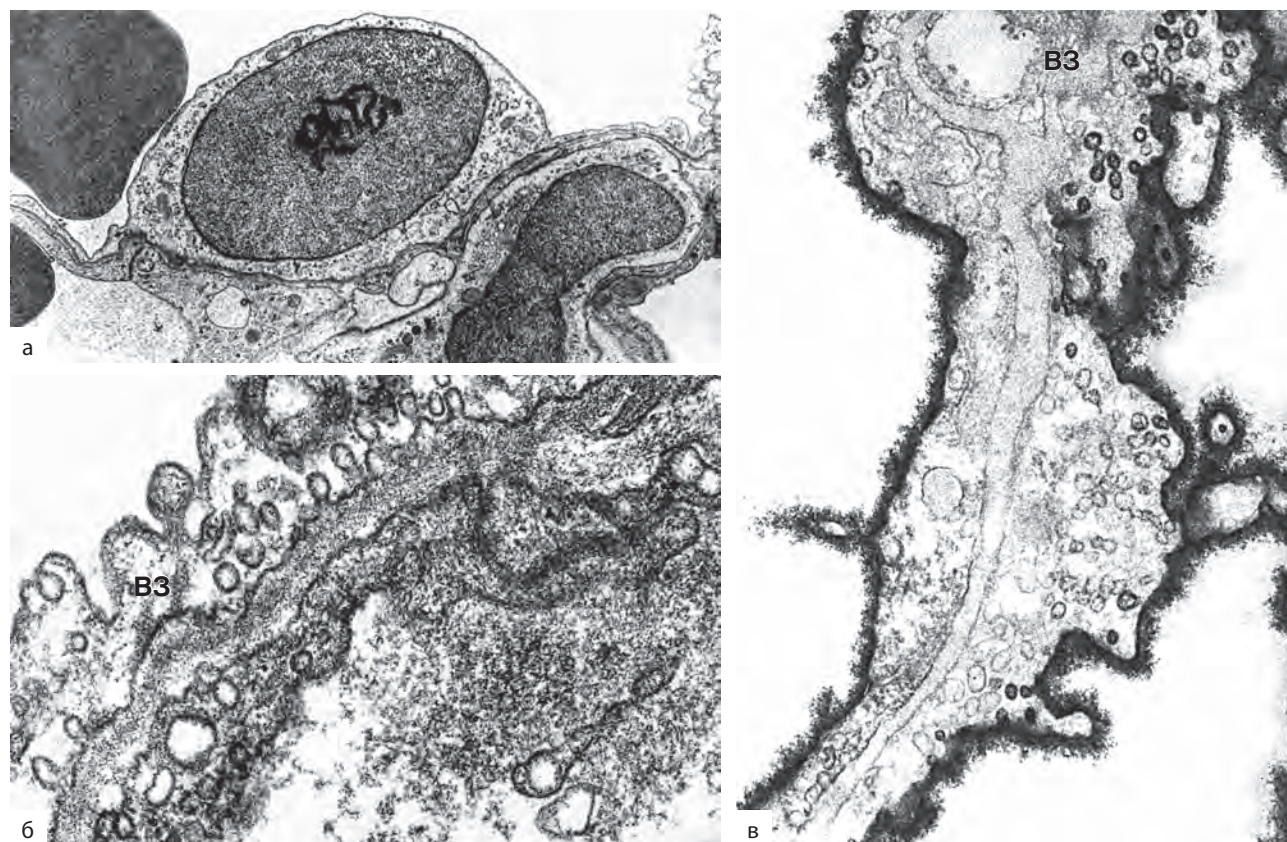


Рис. 3.2. Альвеолоциты 1-го типа: а — общий вид, $\times 15\,000$; б — тонкая часть воздушно-кровяного барьера с микропиноцитозными везикулами (ВЗ), $\times 54\,000$; в — гликозаминогликаны на поверхности (гликокаликс) и в составе ВЗ воздушно-кровяного барьера, окрашивание рутениевым красным, $\times 28\,000$. Трансмиссионная электронная микроскопия

роль в обеспечении процессов эндоцитоза и трафика мембранных компонентов, в том числе при осуществлении клеточной репарации [21]. Кроме того, недавно установлены потенциальная иммуномодулирующая функция A1 и продукция ими провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β после стимуляции клеток липополисахаридами [22, 23].

Альвеолоциты 2-го типа

Альвеолоциты 2-го типа покрывают не более 5% площади альвеолы, располагаются на базальной мембране преимущественно поодиночке, реже парами [8]. Часть клеток этого типа находится вблизи или непосредственно в порах Кона (рис. 3.3). Клетки A2 кубической формы имеют на апикальной поверхности характерные микроворсинки длиной 20–30 нм, которые позволяют идентифицировать эти клетки при сканирующей электронной микроскопии. Ультраструктурная организация A2 типична для секреторной клетки (рис. 3.4, а): хорошо развитые элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, цитоскелета (микротрубочки и микрофиламенты) чередуются с митохондриями, рибосомами и полисомами, что указывает на высокую метаболическую активность клеток. В цитоплазме A2 происходит формирование внутриклеточного ЛС за счет синтеза и накопления

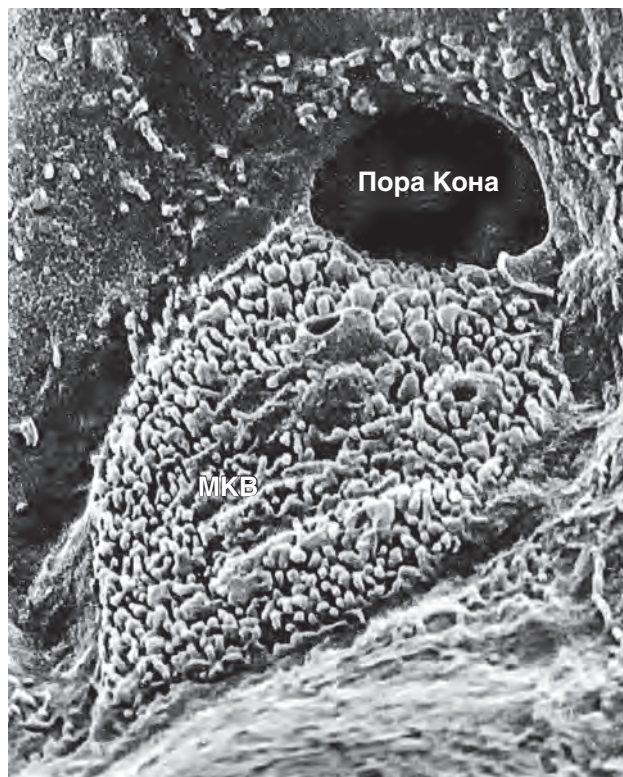


Рис. 3.3. Альвеолоцит 2-го типа с характерными микроворсинками на поверхности клетки, расположенной рядом с порой Кона, сканирующая электронная микроскопия, $\times 7000$

в секреторных гранулах — ОПТ необходимых компонентов. Мультивезикулярные тельца являются органеллами, в которых осуществляется хранение структур-предшественников мембран сурфактанта до их окончательной сборки в ОПТ [24]. Последние ограничены одинарной мембраной и состоят из плотно упакованных осмиофильных пластин, расположенных с периодичностью 20–25 нм (рис. 3.4, б). При изучении топографических особенностей синтеза специфических белков ЛС было показано, что из канальцев гранулярной эндоплазматической сети они сначала попадают в аппарат Гольджи, где соединяются с углеводами, затем в мультивезикулярные тельца и только после этого выявляются в составе ОПТ — ультраструктурного маркера A2. Следовательно, основные биохимические составляющие ЛС синтезируются независимо друг от друга, но накапливаются в одной структуре — ОПТ, каждый в своем компартменте. Содержимое секреторных гранул выделяется в гипофазу по мерокриновому типу (рис. 3.4, в), где формируются структуры резервного сурфактанта и его монослойная пленка на границе раздела фаз «воздух–жидкость». Известны примеры экзоцитоза внутриклеточного сурфактанта с базальной части A2 непосредственно в интерстиций альвеолярной стенки. Такой тип секреции ЛС можно наблюдать при аденокарциномах, что связано с инактивацией функции микротрубочек в раковых клетках. Изменение характера секреции, накопление ПАВ в интерстиции, очевидно, способствуют активации элементов соединительной ткани и развитию фиброза.

Обновление ПАВ в органах дыхания происходит достаточно интенсивно, за 12–24 ч [14]. При этом большую часть «отработанных» мембран ЛС утилизируют сами A2, что убедительно продемонстрировано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [25, 26]. Рeadсорбция липогликопротеидных комплексов осуществляется путем эндоцитоза, в механизме которого активная роль принадлежит белку SP-A. Он взаимодействует со специфическими рецепторами A2 и, очевидно, регулирует размеры внутриальвеолярного пула ПАВ, выступая в роли аутокринного фактора. Постоянная рециклизация молекул ЛС обеспечивает наиболее экономичный, быстрый и стабильный путь воспроизводства его поверхностно-активных свойств.

Альвеолоциты 2-го типа могут выступать в качестве специфичной мишени для некоторых респираторных вирусов, таких как коронавирусы и вирусы гриппа [27–29]. В ответ на вирусную инфекцию альвеолоциты секретируют цитокины, активирующие гистиоциты и рекрутирующие лейкоциты из микроциркуляторной сети. Показано присутствие на поверхности A2 Толл-подобных рецепторов (TLR), которые регулируют адаптивный иммунный ответ [30]. Важная сторона участия A2 в защитных реакциях врожденного иммунитета обеспечивается синтезом специфических белков

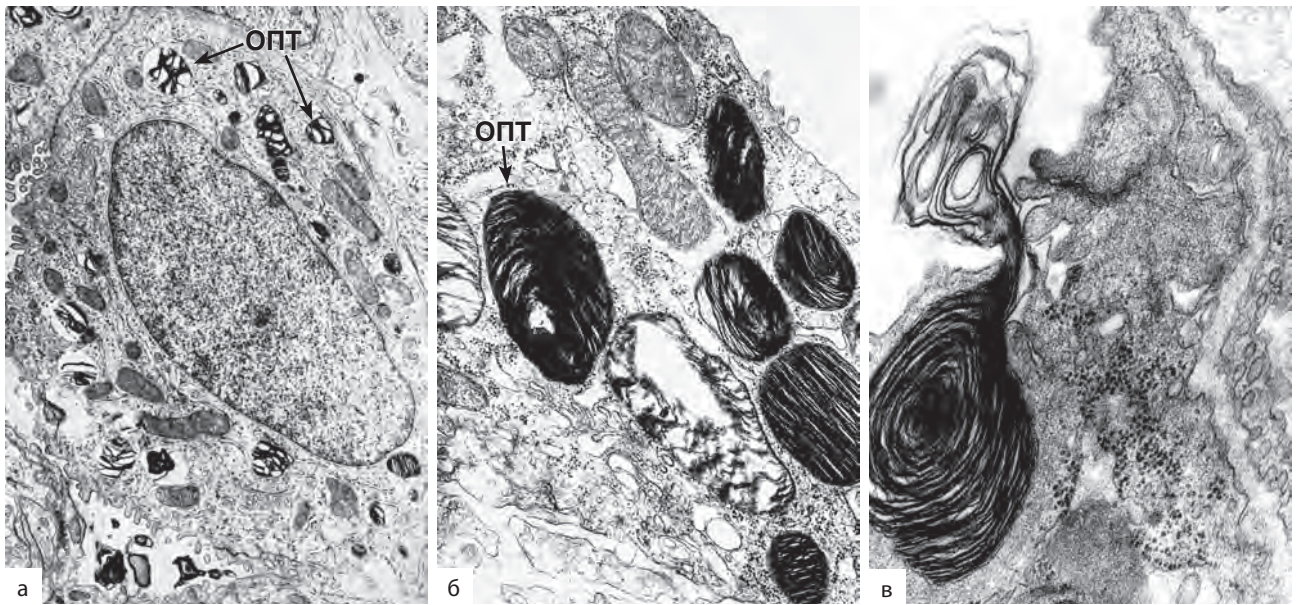


Рис. 3.4. Альвеолоциты 2-го типа: а — общий вид клетки с характерными секреторными гранулами (ОПТ), $\times 12\ 000$; б — фрагмент цитоплазмы с ОПТ, $\times 36\ 000$; в — выход содержимого ОПТ по мерокриновому типу, $\times 48\ 000$. Трансмиссионная электронная микроскопия

сурфактанта SP-A и особенно SP-D, которые связываются с широким спектром микробов, вирусов и грибов, обеспечивая их дальнейшее распознавание клетками иммунной системы.

При различных повреждениях РО в полной мере проявляется способность А2 к пролиферации и восстановлению не только целостности, но и клеточного состава АЭ. Они могут трансформироваться в А1, которые более чувствительны к факторам эндогенного и экзогенного воздействия, подвержены гибели чаще, чем А2. Известны альвеолоциты переходного типа, одновременно имеющие ультраструктурные признаки

А2 и А1. Их можно видеть в составе так называемых «почек роста», сформированных группой тесно контактирующих друг с другом молодых А2 (рис. 3.5). На апикальной поверхности клеток определяются характерные микроворсинки, в цитоплазме — ОПТ (рис. 3.6). Значительное количество «почек роста» появляется в оставшемся после пульмонэктомии легком взрослых млекопитающих, в том числе человека, где процессы компенсаторной гипертрофии альвеол происходят в первые 3 дня [31]. При восстановлении АЭ в условиях воспалительного процесса А2 чаще всего располагаются парами, четверками, реже наблю-

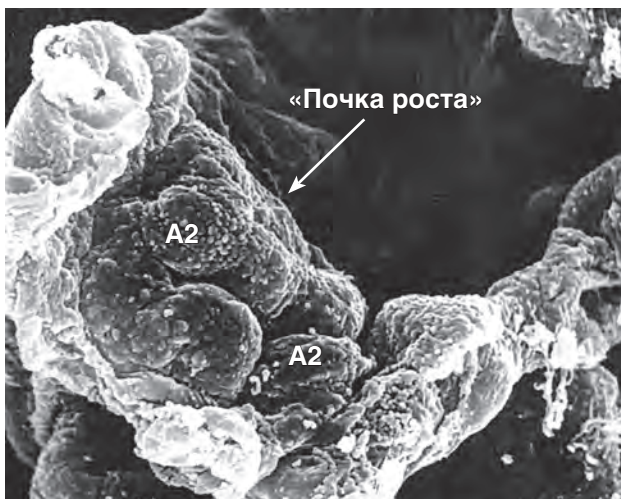


Рис. 3.5. «Почка роста», состоящая из А2 с характерной поверхностью, $\times 5000$, сканирующая электронная микроскопия

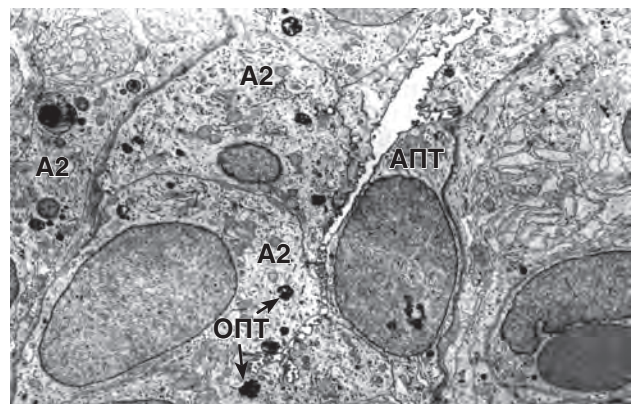


Рис. 3.6. «Почка роста», содержащая альвеолоцит переходного типа, и молодые А2 с характерными осмиофильными пластинчатыми тельцами (ОПТ) и микроворсинками (АПТ), $\times 15\ 000$. Трансмиссионная электронная микроскопия

дается метаплазия плоского эпителия. В процессе митотического деления клетки сохраняют небольшое число секреторных гранул (ОПТ) и контакты с другими альвеолоцитами. Плотные контакты А2 отличаются высоким содержанием клаудина 3-го типа — его в 20 раз больше, чем в А1. Присутствие клаудина 3 в контактах между А1–А2 ослабляет их барьерную функцию, что необходимо для направленного транспорта молекул или клеток (например, нейтрофилов) во внутриальвеолярное пространство, что происходит именно в этих зонах [32, 33].

Гиперплазия А2 является общей характерной чертой при развитии различных интерстициальных легочных заболеваний. Так, одна из гипотез патогенеза идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) предполагает, что фиброзирование альвеолярных стенок вызывается дисфункцией А2, связанной со стресс-синдромом эндоплазматического ретикулума. Последний также может быть опосредован мутацией генов белков SP-A и SP-C. Стресс эндоплазматического ретикулума в А2 приводит к секреции трансформирующего фактора роста β (TGF β), индуцирующего эпителиально-мезенхимный переход и развитие фиброза [34].

Альвеолоциты 3-го типа

Альвеолоциты 3-го типа встречаются крайне редко, располагаются в местах соединения стенок 2–3 альвеол (альвеолярных «узлах»). Они имеют овальную или полигональную форму, лежат на базальной мембране, общей для альвеолоцитов всех типов. Характерной особенностью А3 являются равновеликие цилиндрические микроворсинки длиной 0,7–0,9 мкм, шириной — 0,1–0,2 мкм, расположенные на апикальной поверхности (рис. 3.7). Они видны лишь на небольшом участке плазмолеммы, тогда как значительная ее часть покрыта цитоплазматическими отростками А1.

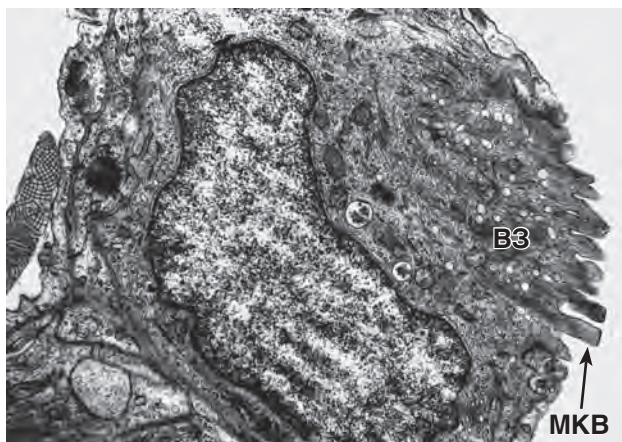


Рис. 3.7. Альвеолоцит 3-го типа с характерными «щеточными» микроворсинками на апикальной поверхности и многочисленными пиноцитозными везикулами (ВЗ) в апикальной цитоплазме, $\times 12\,000$. Трансмиссионная электронная микроскопия

Микроворсинки имеют фиксированную структуру в виде «щетки», так как содержат тяжи тонких филаментов, идущих параллельно продольной оси и переходящих в цитоплазму. В эктоплазме таких «щеточных» альвеолоцитов, в том числе между их микроворсинками, можно видеть пиноцитозные везикулы со светлым содержимым. В центральной или базальной части клетки располагается округлое или овальное ядро диаметром 4–5 мкм. В цитоплазме обычно можно видеть несколько сравнительно мелких митохондрий, короткие каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума, отдельные цистерны и везикулы комплекса Гольджи. Помимо филаментов имеются пучки тонких фибрилл, которые пронизывают цитоплазму в разных направлениях.

Характерно, что в период компенсаторной гипертрофии альвеол (3–7-е сутки после пульмонэктомии у крыс) частота выявления «щеточных» альвеолоцитов под электронным микроскопом повышается в 3–5 раз [8]. Клетки имеют хорошо развитые микроворсинки и содержат значительное число пиноцитозных везикул, непосредственно контактирующих с плазмолеммой. Очевидно, А3 всасывают жидкость из гипофазы для того, чтобы анализировать и регулировать вязкость или какие-либо другие показатели состояния (кислотность, содержание ионов кальция и т.д.) выстилки альвеол в условиях нормы и патологии РО легких.

Легочный сурфактант

Активное изучение ЛС началось с 50-х годов XX в., когда был сделан важный вывод о необходимости присутствия ПАВ на поверхности альвеолы [35]. Проведенный химический анализ показал, что они представлены ФЛ, среди которых преобладает фосфатидилхолин (ФХ) [36]. Так была найдена основа, наилучшим образом объясняющая стабильность альвеол при дыхании, предсказанная еще в 1929 г. К. Neergard [37]. Существенным вкладом для оценки функционального состояния ЛС стали работы Клементса, который впервые для измерения ПН смывов из легких стал использовать весы Вильгельми, что позволило ему получить кривую зависимости величины ПН от площади поверхности альвеолы (петля гистерезиса) [38, 39]. Способность ЛС адсорбироваться на границе раздела фаз и при этом понижать ПН связана с особым расположением молекул ФЛ, наличием в них гидрофильных и гидрофобных участков. Между монослоем и гипофазой поддерживается динамическое равновесие: при вдохе происходят растяжение альвеолярной поверхности и увеличение площади монослоя, в который из гипофазы включается группа новых молекул ПАВ. Перед выдохом и началом сжатия монослоя, наоборот, часть молекул ПАВ возвращается из монослоя в гипофазу. Таким образом, на вдохе и на

выдохе в мономолекулярной пленке ЛС находится разное количество ФЛ: данный механизм и лежит в основе формирования гистерезиса. Несмотря на то что указанный способ изучения легочных ПАВ не прямой, полученные с его помощью данные коррелируют с результатами морфологического и биохимического исследований и позволяют прогнозировать риск спадения альвеол, т.е. развитие легочных ателектазов.

Структурная организация ЛС у всех млекопитающих и у человека имеет общий план строения. В его составе принято выделять наружную пленку — мембрану толщиной 8–10 нм, расположенную непосредственно на границе раздела фаз воздух–жидкость (собственно ЛС), и связанный с ней, погруженный в гипофазу, резервный ЛС (тубулярный миелин (ТМ)). Все вместе получило название «сурфактантный альвеолярный комплекс».

Функции сурфактанта

Присутствие мембран ЛС на поверхности альвеол предохраняет их не только от ателектазе, но и от внутриальвеолярного отека. В норме онкотическое давление плазмы крови (37 см вод.ст.) складывается из онкотического давления тканевой жидкости (18 см вод.ст.), гидродинамического давления крови (15 см вод.ст.) и давления, обусловленного ПН альвеол (4 см вод.ст.). При дефиците ЛС наблюдается резкое увеличение проницаемости воздушно-кровяного барьера, нарастает трансудация жидкости из кровеносных капилляров, происходит «затопление» альвеол [40].

Среди основных функций ЛС необходимо также выделить его участие в противоинфекционной защите альвеол, изучению которой в последние годы уделяется особое внимание. Анализируются такие важные аспекты этой проблемы, как:

- выявление элементов противоинфекционной защиты в составе структур внеклеточной выстилки альвеол;
- влияние ЛС на миграцию, созревание и функциональная активность АМ;
- участие легочных ПАВ в работе мукоцилиарного аппарата.

Следует отметить, что участвующие в биомеханике дыхания молекулы ЛС обладают и антиоксидантными свойствами: они защищают от активного кислорода не только собственные структуры, но и клетки АЭ [41]. Важную роль при этом играют вырабатываемые А2 специфичные белки ЛС, активное изучение которых наблюдается в последнее десятилетие.

Биохимический состав сурфактанта

Биохимические исследования во многом прояснили роль структурных липогликопротеидов, формирующих упорядоченные мембраны ЛС и обеспечивающие его молекулярные и функциональные особенности в норме и при патологии [42–44]. Знание молекулярных основ САК имеет

большое прикладное значение, так как способствует созданию искусственных мембран и фармакологических препаратов сурфактанта. Основные представления о составе и структуре ЛС получены при изучении материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) экспериментальных животных и человека. Сурфактант млекопитающих представлен комплексом липогликопротеидов, в котором 80–90% приходится на долю липидов: 80% — ФЛ и 5–10% — нейтральных липидов, главным образом холестерина. На долю белков отводится 8–10% (по некоторым данным 5–6%) и углеводов — 2–4% [2].

Фосфолипиды сурфактанта

Основными веществами, составляющими «скелет» САК и способными изменять ПН альвеолы, являются ФЛ [45]. Их характерная особенность — высокая способность к самоорганизации в двухслойные мембраны в водной среде. Именно в виде таких структур ЛС хранится в ОПТ А2. После выхода из клетки ФЛ формируют монослой, в котором гидрофильная часть молекулы (голова) обращена в гипофазу (жидкость), а гидрофобная (хвост) — в воздух. Чем выше концентрация ФЛ в монослое, тем ниже ПН и тем меньшая энергия необходима для расширения альвеолы при вдохе и ее стабилизации при выдохе [46]. Среди ФЛ 70–80% составляет ФХ [47]. Больше половины ФХ представлено его насыщенной формой, имеющей два остатка пальмитиновой кислоты, — дипальмитоилфосфатидилхолином. Один конец его молекулы, содержащий холиновый остаток, является полярным и гидрофильным и связан с гипофазой, другой — содержит остатки пальмитиновой кислоты, неполярный и гидрофобный, и направлен в воздух. По сравнению с другими жирными кислотами пальмитиновая кислота избирательно накапливается в А2 и включается в ФХ в составе ЛС, молекулы которого при сжатии монослоя оказываются плотно упакованными, обеспечивая тем самым его стабильность [48]. Присутствие в составе САК ненасыщенной формы ФХ делает его мембраны более текучими, придает им определенные динамические свойства.

В биосинтезе и биогенезе ФХ существенная роль принадлежит таким ферментам, как холинкиназа и холинфосфатцитидилтрансфераза. Последняя существует в виде двух изоформ и кодируется двумя различными генами. Нарушения в их синтезе приводят к ранней гибели плода, так как не происходит формирование полноценных внутриклеточных мембран ЛС [49]. Дипальмитоилфосфатидилхолин синтезируется двумя путями: *de novo* или в результате ресинтеза из лизофосфатидилхолина.

Механизм ресинтеза предполагает, что «отработанный» ЛС подвергается эндоцитозу в А2 и последующему расщеплению ФХ до лизоФХ. Ненасыщенные формы ФХ подвергаются деацилированию кальцийзависимой фосфолипазой А2

или пероксиредоксином 6 [50, 51]. Ферментом, ответственным за рецилирование, является лизофосфатидилхолинацилтрансфераза 1 [52].

Согласно нашим данным, процентное содержание других ФЛ ЛС колеблется у разных видов лабораторных животных. Особенно это характерно для фосфатидилглицерола — второго по содержанию фосфолипидного компонента легочных ПАВ, который у некоторых видов млекопитающих (кролики) выявляется только в постнатальный период жизни. ФЛ с низкой поверхностной активностью (сфингомиелин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол) присутствуют в составе ЛС в небольших концентрациях, что затрудняет изучение их функций. Например, предполагают, что сфингомиелин может обеспечивать защиту ЛС от перекисного окисления липидов [53]. Некоторые лизоФЛ являются неактивными предшественниками липидных медиаторов, в частности фактора активации тромбоцитов, обладающих многообразным действием на функции различных систем организма [54]. Необходимо специальное изучение и таких компонентов ЛС, как холестерин и триглицериды. Холестерин — важный компонент ЛС: присутствие достаточного числа молекул холестерина в монослое ЛС уменьшает плотность упаковки ФЛ и увеличивает их подвижность [55, 56].

Таким образом, присутствие гетерогенной фракции ФЛ обеспечивает разную плотность упаковки, текучесть и динамические свойства мембран ЛС, от которых зависят снижение ПН и переход ФЛ в акте дыхания из монослоя в пул «резервного» сурфактанта (гипофазу) и обратно.

Белки сурфактанта

По данным современных биохимических и молекулярных исследований, постоянно с ЛС связаны три специфических белка — SP-A, SP-B, SP-C. Четвертый белок — SP-D — с мембранами ЛС может быть только ассоциирован [57, 58]. На основе биоинформационных технологий недавно получены характеристики еще одного возможного белка ЛС — SP-G (гипотетический белок) [59].

Белки SP-B и SP-C

Белки сурфактанта SP-B (9–18 кДа) и SP-C (5 кДа) являются низкомолекулярными гидрофобными белками, составляют 1–2% всех белков ЛС и в органических растворителях остаются связанными с ФЛ [44]. Гены, картируемые на хромосомах 2p12–p11.2 и 8p21 человека, кодируют белки SP-B и SP-C соответственно. Белок SP-B синтезируется в А2 в виде водорастворимого крупного предшественника проSP-B, содержащего 400 аминокислотных оснований, который претерпевает дальнейшие преобразования в мультивезикулярных тельцах и в ОПТ, до белка, состоящего из 79 аминокислотных оснований [60]. В процессинге SP-B принимают участие такие ферменты, как

напсин А, катепсин Н, пепсиноген С [61]. Анализ аминокислотной последовательности SP-B позволяет относить данный белок к семейству сапозин-подобных, что предполагает его возможное участие в реакциях врожденного иммунитета [62]. Белок SP-C также синтезируется в А2, состоит из 35 аминокислотных оснований. Среди ферментов, которые участвуют в его созревании, известен только катепсин Н. Подобно SP-B, оно происходит в мультивезикулярных тельцах и ОПТ [63, 64].

Современные экспериментальные исследования указывают на то, что белки SP-B и SP-C обеспечивают низкое ПН и высокую стабильность поверхностной пленки ЛС, участвуют в формировании ТМ. Показано, что инактивация экспрессии гена SP-B приводит к нарушению дыхательной функции и развитию ателектаза легких у новорожденных [65]. Поэтому эти низкомолекулярные белки входят в состав препаратов сурфактанта, необходимых для заместительной терапии при синдроме острых дыхательных расстройств. Вместе с тем показано, что для формирования в условиях *in vitro* мембран ЛС дополнительно необходим и белок SP-A [66].

Белки SP-A и SP-D

Белки SP-A и SP-D являются высокомолекулярными (28–36 и 43–45 кДа соответственно), гидрофильными белками. Оба входят в состав суперсемейства Са-зависимых лектинов (С-типа), которые связываются с полисахаридами, ФЛ и гликолипидами на поверхности различных микроорганизмов. Коллектины характеризуются четырьмя структурными доменами, которые присутствуют у всех членов данного семейства: домен лектина С-типа (CR-домен), «шея», триплет спиралевидного коллагенового домена, короткий аминоконцевой домен, богатый цистеином (рис. 3.8) [67, 68].

Имея сходную структуру отдельных мономеров, четвертичная структура белков SP-A и SP-D различается. У белка SP-A она состоит из 6 групп тримеров (18 мономеров), которые объединяются в виде «букета», тогда как SP-D содержит 4 группы тримеров (12 мономеров), соединенных между собой концевыми доменами в виде крестообразной структуры (см. рис. 3.8). Окончательная сборка тримеров в виде белков SP-A или SP-D происходит или в результате «переплетения» коллагеновых «хвостов» (SP-A), или в результате формирования дисульфидных связей между богатыми цистеином концевыми доменами (SP-D) [69]. Оба белка имеют не только разную четвертичную структуру, но и связываются с разными ФЛ, участвуют в биогенезе разных структур ЛС. Белок SP-A необходим для формирования ТМ. В условиях *in vitro* показано, что через белки SP-A может осуществляться агрегация мембран ЛС: «голова» белка связываются с мембранами, а «хвосты» взаимодействуют друг с другом, тем самым образуя «перемычки», которые соединяют отдельные мембранные ком-

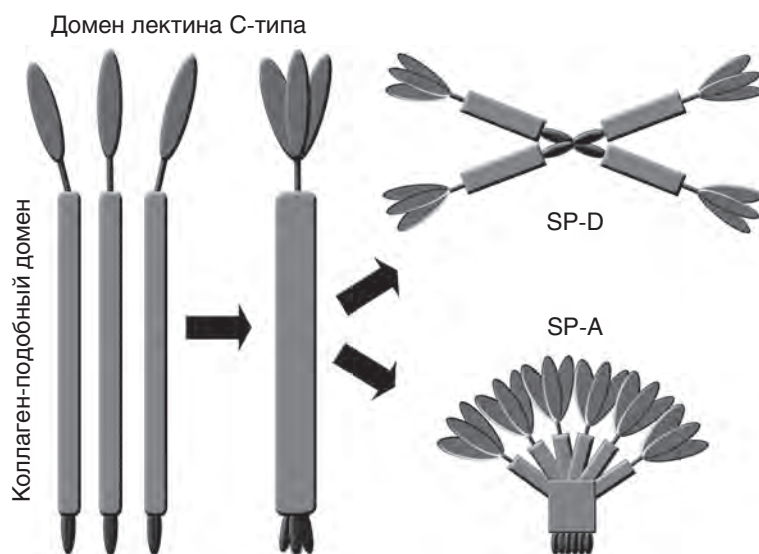


Рис. 3.8. Схема формирования структуры белков SP-A и SP-D

плексы друг с другом [70]. Белок SP-A локализуется в углах сеточек ТМ, играя роль в поддержании и сохранении его структуры в акте дыхания [71].

Белок SP-D не требуется для синтеза ЛС, его секреции и катаболизма, но необходим для реутилизации липогликопротеидных комплексов А2 [72]. Большое внимание в последнее время уделяется участию этого белка в реакциях врожденного иммунитета. Установлено, что мыши с нокаутом по гену *Sfpd*^{-/-} очень чувствительны к различным инфекционным возбудителям, включая бактерии, вирус гриппа и грибы (*Aspergillus*, *fumigatus*), с которыми SP-D связывается через CR-домены [73, 74]. На эффективность взаимодействия влияет концентрация глюкозы: при ее повышении связывание нарушается, что может иметь значение для больных сахарным диабетом [75]. Существует мнение, что распространение вируса гриппа находится в прямой зависимости от способности SP-D взаимодействовать с конкретными циркулирующими штаммами [76, 77]. Штаммы гриппа, с которыми SP-D связывается в меньшей степени, например 1918 H1N1 и пандемичный 2009, демонстрируют большую вирулентность. Что касается бактерий, то SP-D взаимодействует с основными компонентами клеточной стенки грампозитивных бактерий — пептидогликанами и липотейхоевой кислотой и с липосахаридами грамотрицательных шероватых бактерий, стимулируя их агрегацию и поглощение фагоцитами [78]. При этом он регулирует активность иммунных клеток через активацию различных сигнальных каскадов (TLR, CD14, миозин 18a, NF-κB и др). Возможно, что этот белок принимает непосредственное участие в слиянии фагосом с лизосомами, стимулируя образование фаголизосом, в том числе в случае с *Mycobacterium tuberculosis* [79].

Установлено также, что SP-A повышает способность АМ поглощать материал ЛС и тем самым препятствует его избыточному накоплению

в альвеолах. Более того, связанный с поверхностью АМ, он является фактором, обеспечивающим прикрепление к фагоциту ряда микроорганизмов, в частности микобактерий туберкулеза (МБТ). Недавно показано, что при взаимодействии с рецепторами макрофагов SP-D стимулирует образование активных форм кислорода, что повышает микробицидный потенциал фагоцита [57]. Этот же белок участвует в удалении апоптотических клеток, связываясь с апоптотическими тельцами и стимулируя их поглощение АМ через CD91-комплекс и белок кальретикулин [80].

Другие белки сурфактанта

В последние годы выявлена существенная роль мембранных белков-транспортеров, в частности ABCA3, в биогенезе ЛС и ОПТ. Многие из белков этого семейства действуют как флипазы — белки, осуществляющие перемещение ФЛ из одного мембранного слоя в другой, используют энергию гидролиза АТФ [81]. Нарушения гена, экспрессирующего ABCA3, приводят к дефектам накопления ФХ в мембранах ЛС и к развитию РДС у новорожденных [82]. Показано, что ABCA3 совместно с SP-B принимает непосредственное участие в формировании структуры секреторных гранул, их упаковке в виде концентрически расположенных мембран.

Методом геномного анализа была показана возможность существования в составе САК еще одного сурфактантного белка, получившего название *surfactant-protein G* (SP-G), или *surfactant-associated protein 2* (SFTA 2). Было определено, что это белок с молекулярной массой 8 кДа состоит из 78 аминокислотных оснований. Экспрессирующий его ген может располагаться у человека на хромосоме 6 (6p21.33). Предполагают, что по своим физико-химическим свойствам он напоминает SP-B и SP-C, хотя и не имеет с ними структурного

сходства, принадлежит к еще неизученному классу сурфактантных белков [59].

Помимо специфических белков в составе ЛС также выявлены сывороточный альбумин, IgG и IgA, комплемент С.

Углеводы сурфактанта

Углеводные молекулы ЛС представлены глюкозой, галактозой, сиаловой кислотой, фруктозой и галактозамином. Их функциональное назначение и количественный состав в структуре САК практически не изучены. Предполагают, что, соединяясь со специфическими белками и подвергаясь различным модификационным изменениям, углеводные молекулы обеспечивают определенный путь перемещения ЛС внутри клетки, «готовность» к секреции и другие процессы, связанные с его формированием и выделением на поверхность альвеолы.

Таким образом, данные о биохимической природе ЛС свидетельствуют о сложном комплексе липидов, белков и углеводов, определенный состав и сложное соотношение которых на поверхности альвеолы обеспечивают стабильную внеклеточную организацию и полифункциональные возможности в РО легких.

Секреция и внеклеточная структура мембран сурфактанта

Местом внутриклеточного синтеза всех трех основных компонентов ЛС (ФЛ, белков и углеводов) являются А2-клетки, что в настоящее время продемонстрировано в целом ряде экспериментов, выполненных как *in vivo*, так и *in vitro* [84]. Основные биохимические компоненты ЛС синтезируются независимо друг от друга, но накапливаются в одной структуре — ОПТ, каждый в своем компартменте. В свою очередь, содержащее ОПТ секретируется в гипофазу, в среде которой формируются сетчатые структуры резервного сурфактанта и монослойная пленка-мембрана на границе раздела фаз воздух–жидкость.

Согласно современным представлениям секреторные гранулы А2 отличаются сложной ультраструктурной организацией, которая варьирует у разных видов млекопитающих. Разработка и совершенствование методов трансмиссионной электронной микроскопии позволили выявить в их составе разнородные участки, состоящие из ламелл, везикул или гомогенного вещества. Ламеллы имеют вид типичных бислойных мембран, упакованных с периодичностью 42–66 Å. В зависимости от особенностей их расположения относительно друг друга и везикулярного компонента, у разных видов млекопитающих выделяют три типа ОПТ: гемисферические или концентрические (крысы, мыши), перекрестные (кролики), мультиламеллярные (обезьяна, человек). Секреция всех основных биохимических компонентов ЛС происходит одновременно, синхронно, содержимое ОПТ

выделяется из клетки по мерокриновому типу (см. рис. 3.4, в). В направленном продвижении зрелых ОПТ к апикальной поверхности А2 существенная роль принадлежит системе микротрубочек и микрофиламентов. Цитологические механизмы выведения содержимого ОПТ из клетки мало изучены. Определенную роль в этом процессе отводят ионам кальция [85].

Изучить топографию и тонкое строение внеклеточных мембран ЛС долгое время не удавалось из-за их крайней чувствительности к физическим воздействиям и быстрого разрушения во время подготовки легочной ткани к электронно-микроскопическому исследованию. Как показал опыт наших исследований, сохранить структуру внеклеточной выстилки альвеол (САК) возможно только при соблюдении принципов фиксации, предложенных Е. Weibel и J. Gil [3]:

- 1) граница раздела фаз воздух–жидкость во время фиксации должна оставаться интактной;
- 2) фиксатор должен проникать в альвеолы со стороны гипофазы;
- 3) чтобы сохранить все компоненты ЛС и тем самым избежать их вымывание при последующей обработке ткани, необходимо использовать комбинацию фиксаторов.

Однако и в этом случае редко удается наблюдать структуры ЛС на всем протяжении альвеолярной поверхности. Чаще всего они сохраняются в нишах между клетками АЭ. Именно в этих зонах отчетливо видно двухфазное строение САК, состоящего (рис. 3.9):

- 1) из собственно сурфактанта — наружной пленки-мембраны толщиной 8–10 нм, расположенной непосредственно на границе раздела фаз воздух–жидкость;
- 2) гипофазы — варьирующего по толщине (0,2–5,0 мкм) слоя внеклеточного коллоида, заполняющего углубления эпителиальной вы-

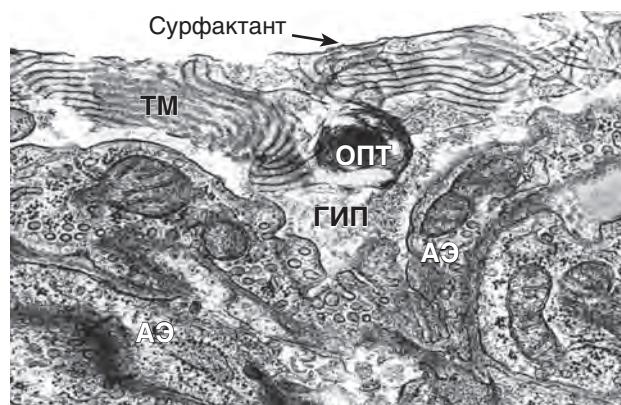


Рис. 3.9. Сурфактантный альвеолярный комплекс на поверхности альвеолярного эпителия: наружная пленка-мембрана собственно сурфактанта (обозначено стрелкой), гипофаза (ГИП) с мембранами резервного сурфактанта — тубулярным миелином, $\times 8000$. Трансмиссионная электронная микроскопия

стилки и сглаживающего поверхность АЭ. В его составе определяются мицеллы липогликопротеидов и фрагменты ОПТ, а также мембранные структуры резервного сурфактанта, названные E.R. Weibel *тубулярным миелином* (ТМ) [86].

Электронно-микроскопическое исследование позволило выявлять удивительную архитектуру ТМ, которая больше не найдена ни в одной другой ткани млекопитающих. Его ультраструктурная организация варьирует в зависимости от условий фиксации и плоскости среза. При адекватной фиксации легкого путем перфузии глутарового альдегида через ЛА он имеет вид сеточек или параллельно расположенных мембран (рис. 3.10, а). Каждая из них имеет характерную для биологической мембраны трехслойную структуру: состоит из двух плотных осмиофильных слоев толщиной по 2,7 нм, разделенных электронно-прозрачным промежутком в 2,2 нм. Расстояние между двумя такими мембранами составляет 45–55 нм, что соответствует толщине гликопротеидного покрытия каждой элементарной мембраны. Пространство между ними заполнено электронно-прозрачным содержимым. В углах сеточек ТМ располагаются крупные глобулы белковой природы (диаметром ≈10 нм), принадлежащие, очевидно, SP-A. Они отчетливо выявляются в углах ячеек-квадратов, где лежат симметрично: по одной против каждого угла (рис. 3.10, б) и обеспечивают трехмерную организацию мембран ЛС в виде сеточек. Для формирования одной ячейки ТМ необходимо участие четырех белков SP-A. «Головы» белков (CR-домены) взаимодействуют с ФЛ мембран, а N-концы «хвостов» контактируют друг с другом, образуя крестообразную форму. В местах контактов присутствует SP-B, вызывающий слияние мембран в этих зонах. Взаимодействие SP-A с

мембранами приводит к формированию их волнистого профиля [87]. Соединение волнистых мембран между собой происходит за счет SP-A — SP-A взаимодействия.

В настоящее время уже не вызывает сомнений тот факт, что нижние отделы резервной формы ЛС тесно связаны с выделяемыми из ОПТ ламеллами, тогда как верхние — переходят в наружную пленку САК (см. рис. 3.9). Следовательно, ТМ — это непосредственный источник формирования наружного мономолекулярного слоя, непосредственно участвующего в акте дыхания, а с другой — площадкой для фиксации в пространстве гипофазы иммунологически активных белков ЛС и иммуноглобулинов плазмы, т.е. обеспечивает противоинфекционную защиту респираторного эпителия. В этой связи можно сравнить структурную организацию мембран САК у животных с разной резистентностью к инфекции: ТМ максимально развит у крыс и мышей и в значительно меньшей степени — у морских свинок, наиболее чувствительных к респираторным инфекциям, в том числе *M. tuberculosis* [2].

Утилизация и ресинтез сурфактанта

Для поддержания ЛС в состоянии функциональной активности необходимо постоянное обновление и встраивание вновь синтезированных молекулярных комплексов в его мембраны. Обновление ПАВ в органах дыхания происходит достаточно интенсивно, за 12–24 ч [6]. При этом большую часть «отработанных» молекул реутилизируют А2, что убедительно продемонстрировано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [26]. Реедсорбция ЛС осуществляется путем эндоцитоза, в механизме которого активная роль принадлежит белку SPA. Он взаимодействует со специфическими рецепторами на А2 и, очевидно, регулирует размеры

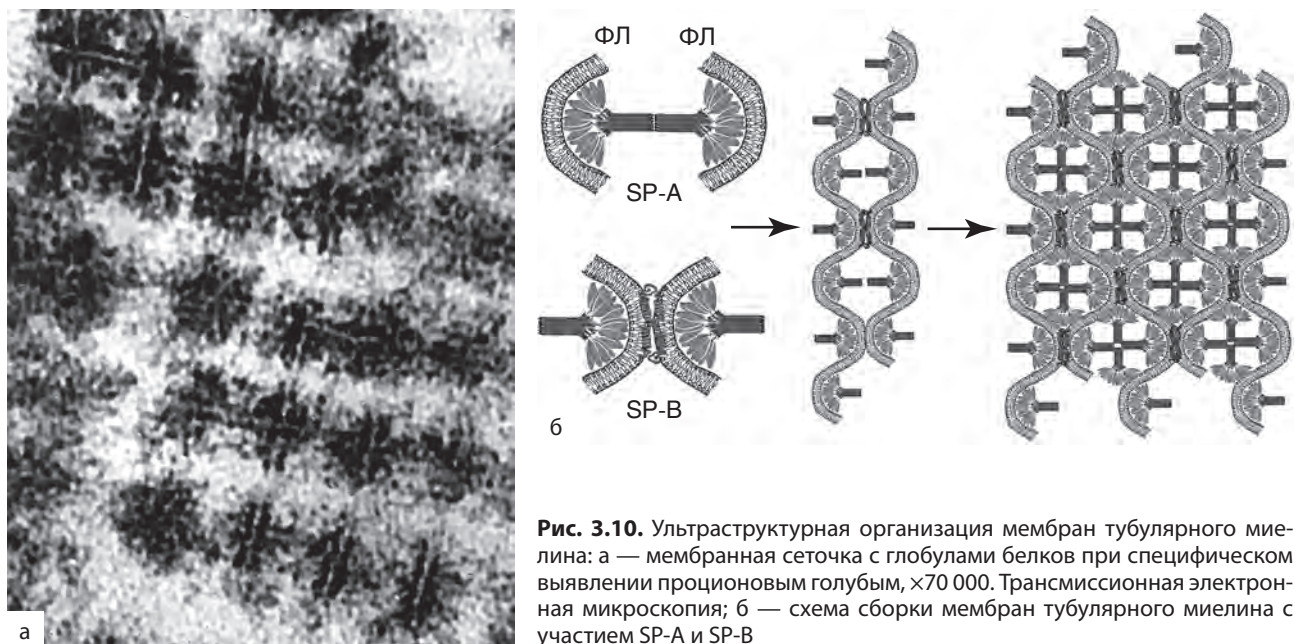


Рис. 3.10. Ультраструктурная организация мембран тубулярного миелина: а — мембранная сеточка с глобулами белков при специфическом выявлении проционовым голубым, $\times 70\,000$. Трансмиссионная электронная микроскопия; б — схема сборки мембран тубулярного миелина с участием SP-A и SP-B

внутриальвеолярного пула ПАВ, выступая в роли аутокринного фактора. Постоянная рециклизация молекул ЛС обеспечивает наиболее экономичный, быстрый и стабильный путь воспроизводства его поверхностно-активных свойств в альвеоле.

Другим важным механизмом удаления ЛС с поверхности альвеол служит его фагоцитоз АМ. Именно эти структуры выявляются в фагосомах АМ в норме, при компенсаторно-адаптационном увеличении количества ПАВ в единственном легком, при экспериментальном силикозе и пневмоцистозе [2, 88]. Об активном участии АМ в метаболизме ЛС свидетельствует высокое содержание в их цитоплазме различных фосфолипаз, катепсинов, арилсульфатазы и других гидролаз. При этом АМ поглощают не только отработанные, но и «лишние» мембраны внеклеточного ЛС, участвуя тем самым в регуляции определенного количества ПАВ на поверхности альвеол. С нарушениями поглотительной и/или протеолитической способности АМ связано избыточное накопление ЛС во внутриальвеолярном пространстве при альвеолярном липопроотеинозе.

Помимо клеточных механизмов выведения отработанного ЛС существует постоянный «дрейф» наружной его пленки из альвеолярного пространства в терминальные бронхиолы, который осуществляется за счет разницы градиента ПН в этих отделах [89]. Вместе с током подлежащей жидкости выносятся мелкие частицы и АМ, заполненные поглощенным материалом. В нижних отделах дыхательных путей под действием фосфолипаз и протеаз, которые вырабатывают клетки Клара, компоненты ЛС постепенно разрушаются и с помощью мукоцилиарного транспорта выводятся в верхние отделы и ротовую полость.

Доля участия каждого из рассмотренных путей клиренса ЛС зависит от состояния органов дыхания, наличия в альвеолах тех или иных изменений и требует специального изучения в каждом конкретном случае. Так, можно ожидать, что при развитии в респираторном отделе инфекционного процесса, для которого активация АМ является характерным звеном в реакции на возбудитель, эти клетки играют основную роль и в механизме клиренса ЛС. В свою очередь, факторы развития бактериального воспаления могут влиять на функциональное состояние фагоцитов и А2, нарушая процессы метаболизма ЛС, что осложняет течение и исход самого воспалительного процесса.

Нарушения сурфактанта при различных заболеваниях органов дыхания

О выраженном дефиците ЛС, развитии острой ДН (ОДН) и смерти недоношенных младенцев (гестационный возраст <27 нед) впервые сообщили физиологи в начале 1950-х годов [90]. Впоследствии многие исследователи пришли к заключению, что в момент первых дыхательных движений недостаток ЛС при выдохе приводит к

резкому повышению ПН альвеол и коллапсу легкого. Главная причина РДС — отсутствие в составе АЭ достаточного числа дифференцированных А2, содержащих «зрелые» ОПТ [6]. Для установления биохимической зрелости плода широкое распространение получило определение фосфолипидного состава амниотической жидкости. В тех случаях, когда величина соотношения ФХ/сфингомиелин <2, стали проводить стимуляцию выработки ЛС глюкокортикоидами [91]. Если у новорожденного имеются признаки стеральной ретракции, тахипноэ, одышки, происходят снижение легочного комплаенса, развитие билатеральных инфильтратов, его сразу же переводят на механическую вентиляцию легких и заместительную терапию экзогенным ЛС (100 мг/кг), что позволяет снизить смертность от РДС на 10–40%. Установлено, что в ряде случаев РДС новорожденных связан с врожденной недостаточностью белка SP-B: у таких детей наблюдается уменьшение числа ОПТ и нарушения нормальной структуры ТМ [92]. Развитие РДС может быть связано и с дефицитом белка-флипазы ABCA3, с помощью которого осуществляется транспорт ФЛ в ОПТ [93].

Когда у взрослых впервые отметили клинические и морфологические признаки ОДН, сходные с РДС новорожденных, авторы назвали этот синдром «РДС взрослых». В дальнейшем чаще стали применять термин «острый РДС взрослых», подчеркивающий скорость развития ДН [94]. Центральное звено в патогенезе острого повреждения легких и развития острого РДС взрослых занимает системная воспалительная реакция. Она развивается не только при инфекционных заболеваниях легких (пневмонии), но и у больных с тяжелой травмой, постперфузионным легочным синдромом, геморрагическим, септическим или анафилактическим шоком, эндогенными интоксикациями (особенно при остром панкреатите), синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания и другими критическими состояниями организма. Установлено, что действие шокогенных факторов активирует комплемент, в результате чего выделяются анафилотоксины С3а и С5а, влияющие на подвижность клеток белой крови. Агрегаты активированных гранулоцитов прилипают к эндотелию, дегранулируют с высвобождением гидролаз и оксидантов, которые повреждают мембраны воздушно-кровяного барьера и вызывают быстрое повышение его проницаемости для различных компонентов плазмы. Их выход во внутриальвеолярное пространство приводит к механической деструкции, перекисному окислению и ферментативному расщеплению внеклеточных липогликопротеидов ЛС, взаимодействию их с фибриногеном и к формированию гиалиновых мембран [95].

Определенный вариант изменений АЭ наблюдается, в частности, при развитии диффузного

альвеолярного повреждения (ДАП) у больных остро прогрессирующей казеозной пневмонией. Преимущественное разрушение А1, преобладание в альвеолах кубического эпителия, состоящего из А2 без признаков выработки ЛС, зависят от глубины и распространенности деструктивных изменений воздушно-кровяного барьера, наличия внутриальвеолярного отека и гиалиновых мембран, максимально выраженных на аутопсиях. В операционном материале обычно можно наблюдать пролиферацию и трансформацию А2 в А1 — наиболее чувствительных к действию туберкулезной инфекции, отдельные А2 с гиперсекреторной активностью, т.е. имеются признаки регенерации АЭ. Своевременное проведение базовой терапии с интенсивным интратрахеальным введением различных препаратов натурального ЛС позволяет добиться заметного улучшения оксигенации у таких больных. В настоящее время в мировой практике отрабатывают тактику раннего выявления и профилактики развития острого РДС взрослых, где с учетом тяжести поражения в комплексе с методами прямой детоксикации и плазмафереза разрабатывают индивидуальные схемы заместительной сурфактант-терапии [96, 97].

Генетически обусловленный дефицит специфических белков ЛС (SP-B и SP-C) наблюдается у младенцев с врожденной формой альвеолярного протеиноза [98]. Он приводит к нарушению нормального строения внеклеточного ЛС, особенно ТМ, что в первую очередь отражается на биомеханике дыхания. Независимо от проводимой терапии, включая введение препаратов экзогенного ЛС, также новорожденные часто погибают от ДН в первые месяцы жизни. Вторичный альвеолярный протеиноз обычно возникает у детей и взрослых с системными заболеваниями крови, аутоиммунным поражением мононуклеарных фагоцитов (МФ), развитием глубоких микозов, пневмоцистоа и других инфекций [88, 99]. На начальных стадиях заболевания в материале БАЛ отмечают повышенное содержание ФЛ и всех белков ЛС, особенно SPA и SPD, на фоне сниженного содержания IgA в сыворотке крови. Патология связана с нарушением катаболизма сурфактанта АМ и чрезмерным накоплением в альвеолах его видоизмененного материала. Эффективность лечения зависит от своевременного выявления этиологического фактора; в противном случае нарастающая гипоксия приводит к развитию ИЛФ. У больных в составе сурфактанта уменьшается содержание поверхностно-активных ФЛ (дипальмитоилхолина и фосфатидилглицерола), повышается уровень фосфатидилинозитола, снижается выработка SP-A и SP-D в А2 [100, 101].

Среди факторов воспалительного процесса, оказывающих неблагоприятное воздействие на систему ЛС, следует выделить нарушения микроциркуляторного русла, деструктивное влияние компонентов экссудата на его внеклеточные

мембраны [2]. Нельзя также исключить прямого действия микробов и их токсинов на компоненты внеклеточной выстилки альвеол. Развитие в этих условиях внутриальвеолярного отека, дис- и ателектаза, осложняющих течение инфекционного процесса, зависит от полноценности внутриклеточной выработки липогликопротеидов. При бактериальных и вирусных пневмониях она может происходить как в самом очаге инфекции, где часть клеток сохраняет секреторную активность, так и в прилежащей к нему паренхиме, где имеются признаки повышенного (компенсаторного) газообмена и активной внутриклеточной выработки нормального по структуре и физико-химическим свойствам ЛС.

Иная картина развивается в органах дыхания при туберкулезе. В этом случае характерное повышение проницаемости воздушно-кровяного барьера наблюдается не только в зоне формирования очагов инфекции, но также в перифокальной и более отдаленной, макроскопически нормальной паренхиме. Это связано с особенностью персистенции МБТ, поражающих сосудистую систему всего легкого. Математическое моделирование секреторной функции А2 в свободной от очагов воспаления паренхиме позволило выявить необратимые нарушения процессов синтеза (закладки), созревания и экзоцитоза ОПТ, которые отражаются на физико-химических свойствах и фосфолипидном спектре БАЛ [89, 102]. Один из ранних признаков дисфункции ЛС в эксперименте и клинической картине туберкулезного воспаления — потеря способности его мембран формировать ТМ. Вместо сеточек на поверхности альвеол, в фагосомах АМ и непосредственно в материале БАЛ можно видеть видоизмененные мембранные структуры («гигантские слоистые шары») без характерной трехмерной организации — своеобразного морфологического маркера дисфункции ЛС.

О глубине деструктивных нарушений системы ЛС, кроме того, свидетельствует частота выявления в смыве разрушенных А2 и АМ. Морфофункциональное состояние последних полностью зависит от структурной и биохимической полноценности мембран ЛС, что объясняет успешное применение препаратов сурфактанта в комплексе с этиотропной терапией туберкулеза органов дыхания [103]. Имеются определенные перспективы для применения экзогенного ЛС при лечении обструктивных заболеваний легких. Известны примеры снятия бронхообструкции и восстановления показателей функции дыхания после аэрозоль-терапии сурфактантом у больных БА с выявленным дефицитом SP-A и нарушениями биохимического состава ФЛ [104]. Моделирование в эксперименте аллергической реакции на грибы (*Aspergillus fumigatus*) позволило определить изменения поверхностной активности и белкового спектра ЛС, добиться частичного их восстановления, ослабления воспалительной реакции после

введения экзогенного ЛС, обогащенного SP-D [105]. Эндогенную активацию выработки ЛС в А2 с помощью лазолвана в настоящее время успешно применяют в комплексном лечении подострого варианта экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) [106].

Заключение

Благодаря многолетнему изучению особенностей клеточных элементов респираторного эпителия и внеклеточной выстилки альвеолы сложилось современное представление о сложной структурной организации, обеспечивающей биомеханику дыхания и защиту РО от проникновения инфекции. Все типы альвеолоцитов имеют характерные ультраструктурные особенности и определенную функциональную специализацию: А1 формируют воздушно-кровяной барьер; А2 осуществляют физиологическую регенерацию и репарацию АЭ, синтез и секрецию сурфактанта; А3 — хеморецепторные клетки. Установлена определяющая роль различных биохимических компонентов сурфактанта в его сложной структурной организации, обеспечивающей эффективный газообмен и реакции врожденного иммунитета. Современные исследования направлены на выявление и дальнейшее изучение сурфактантзависимых изменений при различных патологических состояниях органов дыхания. В этой связи принципиально новые возможности открывает определение специфических белков сурфактанта (SP-B, SP-C, SP-A, SP-D), которые могут стать маркерами при многих заболеваниях органов дыхания.

Список литературы

См. 

3.2. Транспорт жидкости на поверхности альвеол

В.А. Штабницкий

Введение

Альвеолярный эпителий выполняет основную роль в процессе разрешения отека легких. Фактически АЭ представляет собой не просто барьер, разграничивающий жидкость от попадания в просвет альвеол, он также активно участвует в транспорте ионов и растворимых веществ, что необходимо для разрешения отека легких [1]. Большое количество экспериментальных работ подтверждают основную роль активного транспорта ионов Na^+ в процессе удаления жидкости из просвета альвеол [2]. Согласно результатам проведенных исследований, установлено, что ключевым местом удаления отечной жидкости является АЭ, хотя эпителий дистальных отделов дыхательных

путей также участвует в реабсорбции натрия [1]. Клеточные и молекулярные механизмы, ответственные за переход Na^+ из альвеолы в интерстиций, описаны достаточно хорошо. Na^+ входит в клетку с помощью амилорид-чувствительного Na^+ -канала (ENaC) или через любой другой катионный канал, расположенный на апикальной поверхности, а выделяется из клетки с помощью Na^+, K^+ -АТФазы, расположенной на базолатеральной поверхности [3].

Недавние экспериментальные данные позволили лучше охарактеризовать структуру и функцию основных систем, участвующих в трансэпителиальном транспорте. ENaC является первой составляющей Na^+ транспортной системы. Его удалось воспроизвести и получить данные, что он состоит из трех субъединиц: α , β и γ ENaC, которые могут воссоздать функционирующий канал [1]. Данный канал экспрессируется как на альвеолоцитах первого, так и второго типа [4]. Физиологическая роль α -субъединицы была продемонстрирована в эксперименте, когда ген α -субъединицы был удален с помощью гомологической рекомбинации [5]. Мыши были неспособны удалять жидкость из легких и умерли вскоре после рождения [5]. Кроме того, в другой экспериментальной модели со снижением количества α ENaC было продемонстрировано замедление разрешения отека легких после повреждения легких тиомочевинной [6]. В этой же модели было продемонстрировано увеличение отношения влажность/сухость после повреждения легких, связанного с гипероксией, у мышей со сниженной экспрессией α ENaC [6]. Увеличение этого отношения может быть связано со снижением клиренса отечной жидкости, хотя экспериментальные животные могут быть более склонны к формированию отека легких.

Другим компонентом трансэпителиального транспорта Na^+ является Na^+, K^+ -АТФаза, которая состоит из двух субъединиц. α -Субъединица — это каталитический компонент комплекса, он участвует в выделении Na^+ , поступлении K^+ и АТФазной активности [7]. β -Субъединица представляет собой сильногликозилированный белок, роль которого до конца не определена; возможно, она играет важную регуляторную роль натриевой помпы. Подавление с помощью строфантина активности Na^+, K^+ -АТФазы снижает потенциал действия вдоль поверхности альвеолоцитов второго типа [1] и значительно снижает транспорт жидкости и растворимых веществ в альвеолах [7].

Активность и экспрессия ENaC регулируется сложной системой управления. Функция канала зависит от прямого управления с помощью модуляции активности канала [8], посредством дегградации канала или изменения проницаемости клеточной мембраны [9]. Изменение активности ENaC осуществляется через несколько механизмов. Например, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) увеличивает активность канала либо

с помощью увеличения вероятности открытия канала, либо с помощью увеличения количества каналов на апикальной мембране альвеолоцита [10]. Относительно недавно было показано, что внутриклеточная и внеклеточная активность протеазы может воздействовать на активность канала через модуляцию самоингибирования натрием [11, 12]. Перемещение каналов к клеточной мембране включает в себя процесс убиквитинации, также является важной системой, которая изменяет активность ENaC [13]. Транспорт Na^+ также регулируется через увеличение экспрессии генов. Два основных гормона, которые модулируют активность ENaC в легких, — это катехоламины [1] и ГК [14].

Подобно ENaC, модуляция активности Na^+ , K^+ -АТФазы — это сложный процесс, который включает изменение процесса транспорта канала к клеточной мембране. Изменение концентрации внутриклеточного Na^+ , а также таких гормонов, как минералокортикоиды, агонисты адренорецепторов и гормонов щитовидной железы, изменяют активность Na^+ , K^+ -АТФазы. Кроме того, так же как и с ENaC, высокая степень экспрессии Na^+ , K^+ -АТФазы может быть важным механизмом усиления трансэпителиального транспорта натрия. Большинство гормональных систем, таких как система щитовидной железы, минералокортикоидов и глюкокортикоидов, также участвуют в регуляции экспрессии Na^+ , K^+ -АТФазы. Стимуляция β -адренорецепторов также активирует экспрессию Na^+ , K^+ -АТФазы в эпителиальных клетках.

Другие каналы, возможно, участвуют в транспорте Na^+ через АЭ. Относительно недавно было продемонстрировано, что K^+ -каналы также экспрессированы в альвеолоцитах второго и первого типа. Кроме того, данные каналы не только участвуют в трансэпителиальном транспорте Na^+ и Cl^- , но и в удалении жидкости из просвета альвеол.

Не так много известно о роли специфических хлоридных каналов в регуляции трансэпителиального транспорта жидкости. В стандартных условиях основной транспорт жидкости осуществляется через ENaC, хотя ионы Cl^- должны проходить через еще неидентифицированный канал, возможно, через хлоридный. Однако когда удаление альвеолярной жидкости стимулируется с помощью цАМФ, увеличивается абсорбция как Na^+ , так и Cl^- . В настоящее время есть данные, что CFTR-канал является тем самым хлоридным каналом, участвующим в транспорте хлора. CFTR экспрессирован у крыс и у людей в альвеолоцитах как второго, так и первого типа. На основании исследований *in vivo*, при отсутствии или ингибировании активности CFTR, нарушается активация удаления альвеолярной жидкости при стимуляции агонистами адренорецепторов, наблюдается увеличение выраженности альвеолярного отека при росте гидростатического давления. Более того, ин-

гибирование CFTR также останавливает цАМФ-опосредованное удаление отечной жидкости.

До последнего времени было принято считать, что транспорт жидкости через АЭ осуществляется посредством осмотического градиента, который возникает за счет трансэпителиального транспорта ионов натрия. Однако относительно недавно в нескольких лабораториях были обнаружены специальные белки-транспортировщики для молекул воды (аквапорины). Транспорт воды может осуществляться как сквозь клетку, так и через межклеточное пространство. В легких представлено целое семейство аквапоринов, но аквапорин 5 является основным каналом на апикальной поверхности альвеолоцитов I типа [15], именно на этом участке удаляется большее количество отечной жидкости. Поскольку у такой клетки коэффициент проницаемости для жидкости наибольший, можно предположить, что часть транспорта жидкости осуществляется через альвеолоциты I типа. Однако, согласно результатам трансгенных исследований на модели мышей, удаление аквапоринов не приводит к снижению скорости удаления отечной жидкости как у новорожденных, так и у взрослых [15]. Отсутствие данных о значимости аквапоринов в разрешении отека легких не исключает их важную роль в повреждении легких и при стрессе.

Клиническая значимость удаления альвеолярной жидкости

Существует большое количество экспериментальных данных о значении транспорта ионов натрия в удалении жидкости. Однако каково клиническое значение удаления альвеолярной жидкости? Для ответа на данный вопрос необходимо определить инструмент для оценки скорости удаления отечной жидкости из альвеол, который можно использовать в клинической практике. Метод должен измерять несколько концентраций белка в отечной жидкости. Существует адаптация данного метода, который рутинно используется в эксперименте на животных моделях для качественной оценки альвеолярной жидкости [16–19]. Несмотря на то что у метода существует ряд ограничений, он позволяет корректно оценить общий клиренс отечной жидкости у большинства пациентов [20]. При использовании этого метода исследователи продемонстрировали связь между прогнозом при повреждении легких и клиренсом альвеолярной жидкости [20, 21]. В одном из исследований было продемонстрировано, что 56% пациентов с повреждением легких имеют нарушенный клиренс отечной жидкости, тогда как лишь у 13% наблюдаются максимальные цифры скорости удаления жидкости по сравнению с пациентами с гидростатическим отеком, у 75% которых наблюдаются максимальные и субмаксимальные цифры скорости удаления альвеолярной жидкости [22].

Что интересно, выживаемость пациентов с высоким показателем клиренса альвеолярной жидкости, с отеком легких на фоне повреждения легочной ткани была выше по сравнению с пациентами с низким показателем клиренса. Более того, отмечалось сокращение койко-дня на ИВЛ у пациентов с лучшим показателем клиренса альвеолярной жидкости. Подобные результаты были получены среди пациентов после трансплантации легких — лучшие показатели выживаемости наблюдались среди пациентов с максимальным клиренсом альвеолярной жидкости [23]. У пациентов с гидростатическим отеком легких и нарушением клиренса альвеолярной жидкости также наблюдается снижение pH артериальной крови, что указывает на роль системной гипоперфузии и других факторов в регуляции клиренса альвеолярной жидкости [22]. Относительно недавно было показано, что работа с натриевым током может быть потенциальной целью в терапии отека легких [24]. В исследовании показано, что среди субъектов, подверженных высокогорному отеку легких, профилактическая ингаляция β_2 -агониста салметерола снижала показатель заболеваемости на более чем 50%. Одно из предложенных объяснений авторов — это протективный эффект салметерола, который усиливает клиренс альвеолярной жидкости посредством стимуляции трансэпителиального транспорта натрия. Данная гипотеза также подтверждается тем фактом, что показатель трансэпителиального транспорта натрия также снижен среди пациентов, склонных к высокогорному отеку легких [24, 25]. Однако экспериментальный дизайн данного исследования не исключает возможности того, что β_2 -агонисты изменили показатель сосудистой проницаемости или гемодинамический ответ на гипоксию и высокогорный отек легких [26]. В целом существуют физиологические и клинические доказательства, что система активного транспорта ионов в эпителии дистальных дыхательных путей играет важную роль в патофизиологии повреждения легких, особенно в фазу восстановления.

Стратегии для увеличения клиренса жидкости в легком

Поскольку среди пациентов с максимальным показателем клиренса альвеолярной жидкости наблюдается меньший показатель летальности [20], увеличение показателя клиренса, возможно, может повлиять на течение процесса повреждения легких. Для стимуляции клиренса предложено множество фармакологических или молекулярных инструментов.

Наиболее изученные вещества — это агонисты цАМФ, в том числе агонисты β -адренорецепторов. Использование агонистов β -адренорецепторов улучшает показатель клиренса альвеолярной жидкости, что было подтверждено на множестве моделей повреждения легких, в том числе гипе-

роксической модели повреждения легких, вентилятор-ассоциированной модели повреждения легких, β -агонисты даже могут усиливать клиренс альвеолярной жидкости при назначении в виде аэрозоля [27]. Относительно недавно также было показано, что жирорастворимый β_2 -агонист салметерол может оказывать положительный эффект на клиренс альвеолярной жидкости в клинически значимой дозировке [28]. Более того, как уже указывалось, β -агонисты могут быть использованы в качестве профилактики высокогорного отека легких [24]. Несмотря на то что длительная стимуляция адренорецепторов может привести к их десенситизации или снижению их плотности, что приводит к снижению эффекта от стимуляции внешними катехоламинами [27], в более современных исследованиях было показано, что при постоянном присутствии β -агонистов β -рецепторы восстанавливают свою активность. Важность стимуляции β -адренорецепторов была также продемонстрирована в экспериментальной модели с повышенной экспрессией адренорецепторов — такая модель показала повышение скорости клиренса отечной жидкости [29] и даже протективные свойства от повреждения легких [30]. Механизм данного улучшения не до конца понятен, предполагается, что это связано с увеличением экспрессии Na^+ -транспортного белка [29]. Кроме того, сниженная экспрессия α -1 и α -2 Na^+, K^+ -АТФазы у мышей приводит к субмаксимальному ответу на стимуляцию цАМФ в виде клиренса альвеолярной жидкости [31].

Такие вазоактивные вещества, как добутамин или допамин, усиливают клиренс альвеолярной жидкости [32]. Факторы роста, такие как эпидермальный фактор роста (EGF), TGF α , и фактор роста кератиноцитов также способствуют усилению транспорта натрия [32]. Поскольку фактор роста кератиноцитов продемонстрировал свои свойства как стимулятор клиренса альвеолярной жидкости и в качестве дополнительного средства к терапии β -агонистами с протективными свойствами, продемонстрированными на модели повреждения легких, он может быть использован как альтернатива терапии β -агонистами [1, 33]. Однако по-прежнему еще следует доказать, действуют ли эти средства, если их назначить после воздействия повреждающего фактора у пациентов с острым повреждением легких. В одном из рандомизированных исследований II фазы у пациентов с острым повреждением легких было продемонстрировано, что использование внутривенного салбутамола уменьшало количество жидкости в легких [34, 35].

Еще один подход, который можно использовать для регуляции клиренса альвеолярной жидкости — это генная терапия. Сверхэкспрессия Na/K -АТФазы [36] может стимулировать клиренс альвеолярной жидкости и улучшить выживаемость у пациентов с гипероксическим повреждением легких [37] или снизить формирование отека в модели повреждения легких тиомочевинной [38].

Удаление отечной жидкости при повреждении легких

Существует значительная база доказательств, что транспорт Na^+ играет основную роль в разрешении отека легких, и этим процессом можно управлять фармакологически *in vivo*. Однако существует вопрос, можно ли воздействовать на этот процесс в поврежденных легких с помощью фармакологических средств.

Катехоламин-зависимые механизмы. Что интересно, эпителий альвеол и дистальных дыхательных путей устойчив к повреждению, особенно в сравнении с прилежащим эндотелием сосудов легких [1]. Когда происходит повреждение эндотелиального барьера, эпителиальный барьер еще сохраняет свою нормальную проницаемость для белков и транспортную способность для жидкостей. К примеру, когда используется внутривенный или интраальвеолярный эндотоксин для развития повреждения легких, проницаемость для белков через альвеолярно-капиллярную мембрану не нарушается [3, 33]. Это объясняет, почему при умеренно тяжелом повреждении легких возможность АЭ к транспорту жидкости не только сохранена, но даже и улучшена на фоне выброса стресс-гормонов. При искусственно вызванном септическом шоке у крыс [33], несмотря на то, что развились повреждение легких и интерстициальный отек, транспорт жидкости через АЭ увеличился на 32%. Усиленный показатель транспорта был ингибирован амилоридом или пропранололом, что демонстрирует, что усиленный клиренс жидкости зависит от эндогенной стимуляции β -адреноагонистами транспорта натрия через эпителий [33]. После кратковременного геморрагического шока, клиренс альвеолярной жидкости также может быть усилен с помощью катехоламинзависимых механизмов [39].

Катехоламиннезависимые механизмы. Клиренс отечной жидкости также может быть усилен через катехоламиннезависимые механизмы. Клиренс альвеолярной жидкости увеличивался в модели блеомицин-индуцированного повреждения легких, что сопровождалось увеличением транспорта натрия на фоне снижения экспрессии и функции амилорид-чувствительных натриевых каналов (возможно, ENaC) в альвеолоцитах II типа [40]. Увеличение числа альвеолоцитов II типа в первую очередь было причиной двукратного роста показателя клиренса альвеолярной жидкости. При бактериальной пневмонии, вызванной инстилляцией синегнойной палочки в дистальные дыхательные пути, отмечается 48% увеличение клиренса альвеолярной жидкости, которое уменьшается после введения амилорида, но не пропранолола [33]. Важным фактором, стимулирующим клиренс альвеолярной жидкости после синдрома реперфузии тонкой кишки, является TNF- α [33]. Хотя результаты исследования указывают,

что TNF- α служит стимулятором клиренса альвеолярной жидкости, конкретный механизм этого явления неизвестен, возможно, причина в прямом эффекте TNF- α на транспорт Na^+ , так как известно, что TNF- α снижает транспорт Na^+ в альвеолоцитах [41].

Клиренс альвеолярной жидкости также увеличивается в модели подострого гипероксического повреждения легких [33] через механизм модуляции Na^+, K^+ -АТФазы. Однако другие экспериментальные данные указывают, что транспорт Na^+ угнетается в тяжелых случаях повреждения легких, возможно, вследствие эффекта воспалительных медиаторов либо на целостность, либо на функцию АЭ. На модели септического шока, вызванного синегнойной палочкой [42], увеличение проницаемости АЭ приводит к снижению клиренса альвеолярной жидкости и к дальнейшему увеличению количества внесосудистой жидкости. Sugita и соавт. в 2003 г. продемонстрировали на модели ишемически-реперфузионного повреждения после трансплантации легких, что наблюдается снижение показателя клиренса альвеолярной жидкости при наличии тяжелого повреждения легких [43]. Полученные экспериментальные данные указывают на то, что, если целостность и функция АЭ сохранены, можно стимулировать клиренс альвеолярной жидкости, даже при наличии интерстициального или легкого альвеолярного отека легких. Однако в более тяжелых случаях значительное увеличение показателя проницаемости межклеточных пространств для белка приводит к значительному повреждению эпителия и потере возможности для транспорта жидкости и электролитов сквозь АЭ [1, 33, 43].

Кроме снижения проницаемости эпителия для белка, возможны ли изменения в транспортном механизме для Na^+ при повреждении легких, которые смогут объяснить снижение показателя клиренса альвеолярной жидкости в поврежденном легком. Фактически несколько воспалительных медиаторов связаны с транспортом Na^+ в клетках АЭ. Активные радикалы кислорода и азота могут воздействовать на показатель транспорта Na^+ и активность натриевых каналов [44]. Несмотря на то что оксид азота, похоже, является необходимым звеном для работы амилорид-чувствительной Na-транспортной системы [45], активные радикалы кислорода и оксида азота [44] также могут снижать показатель транспорта Na^+ и клиренса альвеолярной жидкости, особенно на фоне микоплазменной инфекции легких [46] и вентилятор-ассоциированного повреждения легких [47]. Наличие активных радикалов также было связано с неудачей в терапии β -агонистами в первой стадии терапии геморрагического шока [48]. Активные радикалы кислорода участвуют в регуляции экспрессии Na^+, K^+ -АТФазы и ее активности при гипоксии [4]. Гипоксия [49, 50] и респираторный алкалоз [51] также снижают показатель транспорта натрия

и клиренс альвеолярной жидкости. Относительно недавно было показано, что выброс цитокинов при повреждении легких, таких как TGF β , TNF- α и IL-1 β , снижает экспрессию и активность натриевых каналов [52, 47, 53] наравне с показателем клиренса альвеолярной жидкости [47, 53]. Компоненты микробной клетки также могут изменять транспорт Na⁺ и жидкости. Синегнойная палочка уменьшает показатель транспорта Na⁺ и жидкости через АЭ [54], а вирус гриппа может изменять активность ENaC в альвеолоцитах II типа и снижать клиренс альвеолярной жидкости [55, 56]. Респираторно-синцитиальный (РС) вирус, активируя высвобождение нуклеотидных оснований, также ингибирует транспорт Na⁺ и клиренс альвеолярной жидкости [57].

Ограничения агонистов β -адренорецепторов.

Агонисты β -адренорецепторов могут оказывать положительный эффект при остром повреждении легких, но их потенциал может быть ограничен вследствие следующих факторов [33]: АЭ может быть слишком поврежден, чтобы отвечать на терапию β -агонистами, а циркулирующие факторы воспаления также могут снизить эффект β -агонистов. Например, при наличии повышенного давления в левом предсердии предсердный натрийуретический пептид может ингибировать эффект β -агонистов на показатель клиренса альвеолярной жидкости [33]. При продолжительном геморрагическом шоке агонисты цАМФ не могут стимулировать клиренс альвеолярной жидкости, так как оксидативный стресс и повреждение снижают чувствительность эпителия к β_2 -агонистам [33]. Кроме того, изменения в активности экспрессии ионного транспортного механизма также меняет терапевтический эффект β -агонистов [33]. В экспериментах было показано, что при снижении экспрессии ENaC наблюдалось не только снижение амилорид-чувствительного клиренса альвеолярной жидкости, но и подавление чувствительности к тербуталину для стимуляции клиренса альвеолярной жидкости [27]. Эти результаты могут объяснить отсутствие эффекта стимуляции β -агонистами клиренса альвеолярной жидкости на модели повреждения легких вследствие ишемии-реперфузии [43], так как в легких наблюдалось значительное снижение экспрессии ENaC. Изменение экспрессии хлоридного канала трансмембранного регулятора MB (CFTR) также может быть важным в поддержании чувствительности к β -агонистам, так как существует взаимодействие CFTR и β -адренорецепторов [58]. У мышей без данных рецепторов также наблюдалась сниженная чувствительность к β -агонистам [59]. Таким образом, снижение экспрессии в поврежденной ткани ENaC или CFTR приводит к падению чувствительности к терапии β -агонистами. Однако если существует возможность влиять на экспрессию, мы смогли бы восстановить чувствительность к стимуляции β -агонистами. Например, терапия ГК

подавляет эффект TNF- α на экспрессию ENaC и восстанавливает нормальную абсорбцию жидкости через АЭ [60]. Кроме того, протективная стратегия ИВЛ позволяет сохранить нормальные транспортные свойства АЭ у больных с острым повреждением легких [61].

Заключение

В целом, данные наблюдения показывают, что при остром повреждении легких может наблюдаться как активация, так и подавление транспорта Na⁺ и Cl⁻. Поскольку нарушения клиренса альвеолярной жидкости не являются одинаковыми в разных моделях повреждения легких, возможно, несколько механизмов являются причиной формирования дисфункции АЭ. Кроме того, основываясь на гетерогенности ответа, можно заключить, что различные варианты изменений при повреждении легких определяют различные варианты нарушения клиренса альвеолярной жидкости от интактного до нарушенного состояния. Наконец, выраженность апоптоза и некроза в альвеолоцитах I и II типа также имеет определенное значение [62].

Несмотря на то что существует множество видов лечения, которые могут усилить клиренс альвеолярной жидкости *in vivo*, наиболее обещающей терапией является использование β -агонистов [30, 35], особенно после подтверждения данных, что назначение β -агонистов может уменьшать количество внесосудистой жидкости в легких у пациентов с острым повреждением легких [34]. Однако фармакологические способы коррекции не являются единственным терапевтическим вмешательством. На основании экспериментальных работ J.A. Frank и соавт. было показано, что протективная вентиляция легких снижает летальность среди пациентов с острым повреждением легких, в том числе за счет улучшения клиренса альвеолярной жидкости [63]. Таким образом, очень важно наличие нескольких стратегий, направленных на оптимизацию функции АЭ, так как степень повреждения эпителия и эндотелия сильно варьирует среди пациентов с острым повреждением легких. В дальнейшем необходимо разрабатывать биохимические и функциональные маркеры эпителиального повреждения для оценки степени тяжести больных с острым повреждением легких.

Список литературы

См. @⁺

3.3. Эпителий дыхательных путей и образование секрета

Т.Н. Молостова

Эпителиальные ткани — древнейшие гистологические структуры, которые в фило- и онтогенезе возникают первыми. Они покрывают внешние и

внутренние поверхности тела, полостей, органов и сосудов, а также формируют железы. Различают два главных типа: поверхностные (покровные и выстилающие) и железистые эпителии. Эпителий дыхательных путей покрывает всю поверхность респираторного тракта и формирует железы, вырабатывающие секрет [1, 2].

Источником развития эпителиальной части воздухоносных путей (начиная с гортани) и респираторных отделов легких являются стволовые клетки вентральной поверхности глоточного отдела передней кишки. Отделы дыхательной системы закладываются на 3–4-й неделе эмбриогенеза последовательно друг за другом путем роста и ветвления исходного выроста первичной глотки [1, 2]. Последующий морфогенез и альвеоляризация приводят к тому, что зрелые легкие содержат более 300 млн альвеол [14, 81, 86].

Строение и функции эпителия дыхательных путей

Покровный эпителий дыхательных путей

Покровный эпителий — это пласт эпителиоцитов, вплотную прилегающих друг к другу и тесно связанных между собой. Дыхательные пути покрывает многоядный мерцательный эпителий, его строение представлено на рис. 3.11, см. [1].

Эпителий располагается на *базальной мембране*, толщина которой составляет от 0,01 до 1 мкм. Она отделяет эпителий от подлежащей ткани — рыхлой волокнистой соединительной ткани. Причем часть компонентов базальной мембраны синтезируется самими эпителиальными клетками, а другая часть — клетками подлежащей соединительной ткани. Базальная мембрана представляет собой соединение фибриллярных структур и аморфного вещества, состоящего из протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов [1, 80]. Гликопротеины — фибронектин и ламинин, выполняют функцию адгезивного субстрата, с помощью которого к мембране прикрепляются эпителиоциты. Кроме того, гликопротеины индуцируют пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов при регенерации эпителия. Протеогликаны и гликозаминогликаны создают упругость мембраны и характерный для нее отрицательный заряд, от которого зависит ее избирательная проницаемость для электролитов, а также способность накапливать в условиях патологии токсины, сосудодобивные амины и комплексы из антигенов и АТ [2, 80]. Покровный эпителий не имеет сосудов, питание эпителиоцитов осуществляется методом диффузии через базальную мембрану.

Для эпителия дыхательных путей характерна полярность — эпителиальные клетки имеют базальный отдел, обращенный к базальной мембране, и апикальный или верхушечный отдел, которые отличаются по строению. Реснитчатые

и каемчатые клетки в верхушечном отделе имеют реснички и микроворсинки [22].

Микроворсинки представляют собой цилиндрические пальцеобразные выросты цитоплазмы эпителиальных клеток, покрытые плазмолеммой. Размер микроворсинок составляет 100 нм. Форма и положение микроворсинок поддерживаются благодаря наличию в них, как и в других областях цитоплазмы, цитоскелета, представленного микрофиламентами — нитями из белка актина, которые расположены вдоль оси микроворсинки. При световой микроскопии микроворсинки сливаются в непрерывную и узкую оксифильную каемку на апикальной поверхности клеток, которая называется щеточной, а клетки — каемчатыми [1, 11, 80].

Реснички — это тоже выросты цитоплазмы эпителиальных клеток, покрытые плазмолеммой. В отличие от микроворсинок, они вдвое толще по диаметру — 200 нм, и образованы не микрофиламентами, а микротрубочками, которые придают способность ресничкам к волнообразным движениям, что вызывает перемещение окружающей их жидкости в определенном направлении [1, 11, 80]. Реснички хорошо различимы даже под световым микроскопом (рис. 3.11, см. [1]).


Эпителиальные клетки, выстилающие просвет дыхательных путей, имеют разную форму и размер, поэтому их ядра лежат на трех разных уровнях эпителиального пласта: в верхнем ряду — ядра реснитчатых клеток, в нижнем — ядра базальных клеток, а в среднем — ядра вставочных, бокаловидных и эндокринных клеток (рис. 3.11, см. [1]). Реснички расположены на апикальной поверхности клеток, образующих поверхностный ряд ядер и обращены к просвету дыхательных путей. Такая организация складывается потому, что в данном эпителии присутствуют клетки нескольких видов [2, 80].

Клеточный состав эпителия трахеобронхиального дерева (рис. 3.12, см. [1]) представлен основными клетками.

1. Реснитчатые эпителиоциты — высокие, столбчатой (призматической) формы, сохраняют связь с базальной мембраной с помощью узкой ножки, а на апикальной поверхности клетки находится примерно до 250 ресничек длиной 3–5 мкм. Реснички мерцают в направлении, противоположном вдыхаемому воздуху, наиболее интенсивно при оптимальной температуре (18–33 °С) и в слабощелочной среде. Мерцание ресничек (до 250 в минуту) обеспечивает выведение слизи с осевшими на ней пылевыми частицами вдыхаемого воздуха и микробами (мукоцилиарный транспорт). Эти клетки имеют разнообразные рецепторы: адренорецепторы, холинорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы гистамина, аденозина и др. Реснитчатые клетки составляют ведущий клеточный дифферон и определяют название всего эпителиального

пласта. По мере уменьшения просвета воздухоносных путей высота реснитчатых клеток снижается [22].

2. Бокаловидные клетки (мукоциты, экзокриноциты) — крупные, со светлой цитоплазмой, заполненной слизистым секретом. Находятся между реснитчатыми клетками и относятся к железистому эпителию. Секретируют на поверхность эпителия слизь (муцины), которая примешивается к секрету желез подслизистой основы, увлажняет поверхность эпителиального пласта и защищает его от механических, инфекционных и других воздействий. Слизь содержит иммуноглобулины, выделяемые плазматическими клетками, которые находятся в собственной пластинке слизистой оболочки [22, 56].
3. Базальные эпителиоциты, или короткие вставочные клетки, — это клетки овальной или треугольной формы, располагающиеся на базальной мембране в глубине эпителиального пласта и сохранившие способность к митотическому делению и дифференциации в другие клетки, благодаря чему участвуют в физиологической и репаративной регенерации эпителия. По мере их специализации в цитоплазме появляются тонофибриллы и гликоген, увеличивается количество органелл [1, 2, 22].
4. Длинные вставочные клетки (на схеме не показаны) — это переходные клетки, находящиеся на стадии дифференцировки в реснитчатые или бокаловидные клетки [3].

Другие клетки в составе эпителия дыхательных путей (рис. 3.12, см. ).

1. Эндокриноциты — немногочисленные клетки, около 0,1%, представлены несколькими типами (E, C, D, P), располагаются поодиночке, находятся в эпителии от трахеи до мелких бронхов, имеют пирамидальную форму, округлое ядро и содержат в цитоплазме мелкие гранулы с кальцитонином, норадреналином, серотонином и другими веществами, влияющими на тонус гладкомышечной ткани воздухоносных путей. Под воздействием поступающих к ним нервных импульсов выделяют пептидные гормоны и биогенные амины с бронходилатирующим или бронхоконстрикторным действием и влияют на просвет бронхов, тем самым участвуют в регуляции объема вентилируемого воздуха [22, 76].
2. М-клетки (безреснитчатые эпителиоциты) — в апикальных частях содержат скопления гранул гликогена, митохондрии и секретоподобные гранулы, постоянно присутствуют в эпителии и передают лимфоцитам информацию об антигенах [22, 80].
3. Клетки Лангерганса (дендритные, антигенпредставляющие клетки) (на схеме не по-

казаны) — разновидность макрофагов (образуются из моноцитов) и тоже представляют антигены лимфоцитам. Чаще встречаются в верхних воздухоносных путях и трахее, где захватывают антигены, вызывающие аллергические реакции. Эти клетки имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG, C3-комплемента. Они вырабатывают цитокины, ИЛ, ФНО, стимулируют Т-лимфоциты и морфологически сходны с клетками Лангерганса эпидермиса: имеют отростчатую форму с многочисленными отростками, проникающими между другими эпителиальными клетками, дольчатое ядро, содержат в цитоплазме специфические пластинчатые гранулы в виде теннисной ракетки (гранулы Бирбека) [22, 79].

4. Микроворсинчатые (щеточные, каемчатые) эпителиоциты — снабжены на апикальной поверхности микроворсинками, располагаются в дистальном отделе воздухоносных путей, имеют на микроворсинках хеморецепторы и реагируют на изменения химического состава воздуха, циркулирующего в воздухоносных путях [16, 22].
5. Клетки Клара, или СК (бронхиолярные экзокриноциты), — крупные клетки с куполообразной верхушкой, не имеют ресничек и микроворсинок, содержат округлое ядро, хорошо развитую эндоплазматическую сеть агранулярного типа, комплекс Гольджи, немногочисленные электронно-плотные секреторные гранулы [1, 2, 26, 27]. Находятся в эпителии терминальных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков (между входами в альвеолы). Клетки Клара выполняют по крайней мере четыре функции в легких: регенераторную — служат в качестве клеток-предшественников для самих себя и для реснитчатых эпителиальных клеток [57, 62, 63]; осуществляют детоксикацию вредных веществ, содержащихся во вдыхаемом воздухе, — участвуют в метаболизме ксенобиотиков через монооксигеназную систему цитохрома P450 [64–67]; предупреждают слипание стенок бронхиол (альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков) и разрастание соединительной ткани путем секреции поверхностно-активных веществ [68–70] и модуляторов воспаления (ингибиторов лейкоцитарных и трипсиноподобных протеаз) [1, 58, 71–73]. Также клетки Клара участвуют в регуляции баланса жидкости, воздействуя на ионные каналы [74, 75].


Всего клеточный состав дыхательных путей насчитывает почти 50 различных типов клеток, по крайней мере 12 из которых являются эпителиальными клетками на поверхности дыхательных путей [15, 22, 79, 80]. Почти половина из эпителиальных клеток в дыхательных путях человека в норме являются реснитчатыми на всех уровнях воздухоносных путей вплоть до бронхиол [16].

Разнообразие видов клеток в составе эпителия (реснитчатые, вставочные, базальные, бокаловидные, клетки Клара и эндокринные клетки) есть результат дивергентной дифференцировки базальных эпителиоцитов. Кроме эпителиальных дифферонов, в составе многорядного столбчатого эпителия присутствуют гистологические элементы *гематогенного дифферона* (специализированные макрофаги, лимфоциты) [15, 80].

Покровный эпителий выполняет две основные функции:

1. Создает **барьер** между внутренними тканями стенки и просветом дыхательных путей, который играет не только разграничительную, но и **защитную** роль по отношению к разнообразным агрессивным факторам внешней среды — химическим, механическим, инфекционным и др. Благодаря наличию ресничек на поверхности эпителиоцитов происходит очищение воздуха.
2. Обеспечивает обмен веществ между различными средами организма.

Железистый эпителий дыхательных путей

Бокаловидные клетки представляют собой одноклеточные железы, располагающиеся независимо друг от друга среди клеток покровного эпителия. По типу секреции бокаловидные клетки являются экзокринными железами, или железами внешней секреции. Слизистый секрет, который они вырабатывают, выделяется в просвет дыхательных путей и заполняет перцилиарное пространство (рис. 3.13, см. ) [2, 22].

Функции железистого эпителия

Железистый эпителий синтезирует и выделяет на поверхность эпителиального пласта слизистый секрет (муцины), богатый гиалуроновой и сиаловой кислотами. Их секрет вместе со слизистым секретом желез подслизистой основы увлажняет эпителий и предохраняет слизистую оболочку от высыхания, создает условия для прилипания попадающих с воздухом пылевых частиц и задерживает их. Слизь содержит также иммуноглобулины, выделяемые плазматическими клетками, находящимися в составе слизистой оболочки, которые связывают и обезвреживают многие патогенные микроорганизмы и химически агрессивные соединения, попадающие с воздухом [61, 150, 151].

Межклеточные соединения

Эпителиальные клетки соединены друг с другом боковыми мембранами с помощью соединительных комплексов. Различают три типа межклеточных соединений: плотные соединения, адгезивные соединения и щелевые контакты. Одна и та же клетка может взаимодействовать с соседними клетками с помощью всех трех типов контактов. Соединительные комплексы отличаются по строению и выполняют разные функции: плотные со-

единения регулируют парацеллюлярное движение ионов и растворенных веществ, а слипчивые соединения опосредуют адгезию клеток и участвуют в клеточных связях [1, 2, 10].

Плотные соединения

Большинство апикальных межклеточных соединений являются плотными соединениями (*tight junction*), образующими запирающую зону (*zona occludens*) и напоминающими «закрытый ремень» [10]. При ультраструктурном анализе плотные соединения выглядят как ряд анатомических наложений между латеральными мембранами соседних клеток, вплотную прилегающих друг к другу и сцепляющихся с помощью специальных белков [17]. Плотные контакты обеспечивают непрерывность эпителиального покрова. Они состоят из динамического комплекса белков, включающего трансмембранные, цитоплазматические, сигнальные и соединительные белки, которые связывают с цитоскелетом. Плотные соединения являются основным фактором, определяющим клеточную проницаемость [89–92]. Они ограничивают пассивную диффузию, блокируя боковое межклеточное пространство [17]. На парацеллюлярную проницаемость могут влиять и другие факторы, в том числе протеинкиназы, различные цитокины, факторы роста и гормоны [93]. Помимо «барьерной» функции, регулирующей прохождение воды, ионов и различных молекул через парацеллюлярные пространства, плотные соединения предотвращают смешивание белков и липидов в верхушечных и боковых частях клеточных мембран, устанавливая таким образом полярность клетки [18]. Наличие апикальных соединительных комплексов между эпителиальными клетками дыхательных путей имеет большое функциональное значение для метаболически регулируемой секреции, поглощения электролитов и воды из выстилающей жидкости [17].

Адгезивные соединения

Второй тип межклеточных соединений — адгезивные или сцепляющие контакты (*adherens junction*), включающие *адгезивный поясок* (поясок слипания — *zonula adherens*) и *десмосому* или *пятно слипания* (*macula adherens*). Они находятся больше в базальной части эпителиальных клеток и состоят из молекул клеточной адгезии, таких как сосудисто-эндотелиальный кадгерин (фактор роста эндотелия сосудов), β-катенин и плакоглобин, связанных с актином цитоскелета. Существуют также связи с киназами, фосфатазами и рецепторами фактора роста. Общим для них является то, что к участкам плазматических мембран со стороны цитоплазмы подходят фибриллярные элементы цитоскелета (актиновые филаменты, промежуточные филаменты и спектрин) и связываются с мембранами в области соединения соседних клеток. *Адгезивный поясок* — парное образование в виде лент, каждая из которых опоясывает

апоикальные части соседних клеток и обеспечивает в этой области их прилипание друг к другу. *Десмосомы* — парные структуры, представляющие собой небольшую площадку или пятно диаметром около 0,5 мкм. Со стороны цитоплазмы к плазматической мембране прилежит слой белков, в состав которого входят десмоплакины. В этот слой со стороны цитоплазмы внедряются пучки промежуточных филаментов. С внешней стороны плазмолеммы соседних клеток в области десмосом соединяются с помощью трансмембранных белков — десмоглеинов. Функциональная роль десмосом заключается, главным образом, в механической связи клеток [2, 10]. Совокупность межмолекулярных взаимодействий обеспечивает межклеточную адгезию и модулирует клеточные связи при поступающих сигналах от факторов роста и механических раздражителей. Сцепляющие соединения играют важную роль как в развитии, так и в заживлении ран [94–96].

Щелевые соединения

Третий тип соединений — щелевые контакты (*gap junction*) или нексусы, относятся к коммуникационным соединениям. Их структура детально изучена с помощью электронной микроскопии [98]. Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается, но в структуре плазмолеммы соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы — коннексоны, состоящие из глобулярных белков-коннексинов, обеспечивающих клеточную адгезию и образующих межклеточные каналы с внешним диаметром 8 нм и внутренним — 2 нм, которые связывают близлежащие клетки [2, 10]. Щелевые контакты обеспечивают диффузию молекул с небольшой молекулярной массой (неорганические ионы, сахара, аминокислоты, нуклеотиды, витамины) на всем протяжении соединенных между собой клеток, что позволяет им скоординированно функционировать. В то же время щелевые контакты практически непроницаемы для белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов. Для АТФ и цАМФ установлена возможность транспорта посредством щелевого контакта [10]. В альвеолярном эпителии щелевые соединения опосредуют межклеточные потоки кальция, которые играют определенную роль в секреции поверхностно-активного вещества [94, 97]. В то же время высокие концентрации ионов кальция приводят к «закрытию» щелей.


В клетках АЭ более сложные трехмерные связи, позволяющие альвеолоцитам I и II типа не ограничиваться одной стороной альвеолярной перегородки, а соединять две или три различные альвеолы [86, 87, 99]. Существуют различия между этими двумя типами клеток в экспрессии межклеточных соединительных белков, что определяет различные характеристики межклеточной проницаемости [100–103]. Так, клеточные соединения

между альвеолоцитами I и II типа являются более проницаемыми, чем соединения между альвеолоцитами I типа [92, 102]. Это объясняет тот факт, что при повреждении легких нейтрофилы начинают мигрировать через эпителиальный барьер избирательно между альвеолоцитами I и II типа, хотя молекулярные механизмы, ответственные за эту избирательность, неизвестны [104, 105].

Особенности строения эпителия в различных участках дыхательных путей

В состав дыхательной системы входят различные органы, выполняющие воздухопроводящую и дыхательную (газообменную) функции: полость носа, носоглотка, гортань, трахея, бронхи и легкие [81].

Воздухоносные пути

К ним относятся *полость носа, носоглотка, гортань, трахея и бронхи* (рис. 3.14, см. ). В воздухоносных путях по мере продвижения воздуха происходят очищение, увлажнение, приближение температуры вдыхаемого воздуха к температуре тела, рецепция газовых, температурных и механических раздражителей, а также регуляция объема вдыхаемого воздуха. Эпителий слизистой оболочки воздухоносных путей имеет различное строение в разных отделах: в верхних он многослойный ороговевающий, переходящий в неороговевающий, в более дистальных отделах он становится многорядным и, наконец, однослойным реснитчатым [80, 81].

Полость носа

Преддверие полости носа выстлано многослойным плоским ороговевающим эпителием, который является продолжением эпителиального покрова кожи. В более глубоких частях преддверия эпителий становится неороговевающим, переходящим в многорядный реснитчатый. Внутренняя поверхность полости носа в дыхательной части и околоносовые пазухи (ОМП) покрыты многорядным столбчатым реснитчатым эпителием.

Гортань

Слизистая оболочка гортани выстлана многорядным мерцательным эпителием. Только истинные голосовые связки и надгортанник (со стороны глотки и со стороны гортани) покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием. Собственная пластинка слизистой оболочки надгортанника на его передней поверхности образует значительное количество вдающихся в эпителий сосочков; на задней поверхности они короткие, а эпителий более низкий.

Трахеобронхиальное дерево

Трахея, главные бронхи, крупные бронхи и средние бронхи покрыты многорядным мерцательным

эпителием, толщина которого уменьшается от проксимальных к дистальным отделам за счет изменения формы клеток от высоких столбчатых до низких кубических (рис. 3.15). Таким образом, толщина эпителия в крупных бронхах меньше, чем в трахее, а в средних бронхах эпителий ниже, чем в крупных бронхах. Основные клетки в составе эпителия: реснитчатые, бокаловидные и базальные клетки (вставочные короткие и вставочные длинные). Среди эпителиоцитов присутствуют клетки Лангерганса, отростки которых проникают между эпителиоцитами, эндокриноциты и М-клетки. Доля бокаловидных клеток постепенно снижается, и в мелких бронхах их уже нет [77].

Мелкие бронхи выстланы двухрядным мерцательным эпителием, в составе которого появляются щеточные (каемчатые) клетки.

Терминальные бронхиолы имеют однорядный мерцательный эпителий, в котором содержатся реснитчатые, базальные, микроворсинчатые клетки. Начиная с терминальных бронхиол возрастает доля клеток Клара, которые здесь не только обезвреживают вредные вещества, но и предупреждают (путем секреции фосфолипаз и протеаз) слипание стенок бронхиол (альвеолярных ходов и мешочков) и разрастание соединительной ткани.

За ними начинаются респираторные отделы легкого, выполняющие газообменную функцию.



Рис. 3.15. Поверхность эпителиальной выстилки слизистой оболочки трахеи (по Л.К. Романовой) [2, 4]. Электронная микрофотография, $\times 4400$: 1 — реснитчатые эпителиоциты; 2 — бокаловидные экзокриноциты

Респираторный отдел

Структурно-функциональной единицей РО легкого является *ацинус* (рис. 3.16, см. Ⓢ^+). Он представляет собой систему альвеол, расположенных в стенках респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, которые осуществляют газообмен между кровью и воздухом [2]. Площадь поверхности альвеол составляет более 99,5% всей площади внутренней поверхности легкого, оцениваемой у взрослого человека приблизительно в $100\text{--}150\text{ м}^2$ [81, 85].

Респираторные бронхиолы выстланы однослойным кубическим эпителием. Реснитчатые клетки встречаются редко, клетки Клара — чаще других.

Альвеолярные ходы покрыты эпителием, который состоит, главным образом, из клеток Клара. Изредка встречаются реснитчатые и каемчатые клетки.

Альвеолярные мешочки — в очень узких стенках альвеолярных мешочков остается только один вид эпителиальных клеток — клетки Клара.

Альвеолы и межальвеолярные перегородки выстланы однослойным плоским эпителием — АЭ, лежащим на базальной мембране, которая является общей для эпителия и эндотелия (рис. 3.17, см. Ⓢ^+). Эпителиальные клетки здесь называются альвеолоцитами или пневмоцитами. В эпителии различают диффероны респираторных альвеолоцитов (клетки I типа) и секреторных альвеолоцитов (клетки II типа) [1, 2, 10, 84, 86, 87]. Кроме того, у животных в альвеолах описаны клетки III типа — микроворсинчатые (щеточные). Альвеолоциты III типа у человека изучены мало [4].

Альвеолоциты I типа в норме составляют около 10% клеток АЭ и покрывают 95% поверхности альвеол [87]. Они имеют неправильную уплощенно-вытянутую форму с небольшой ядродержащей частью и очень протяженной безъядерной частью, покрывающей большую часть альвеолярной стенки [137]. Толщина клеток в тех местах, где располагаются их ядра, достигает 5–6 мкм, тогда как в остальных участках она колеблется в пределах 0,2 мкм [98, 99]. На свободной поверхности цитоплазмы расположены очень короткие цитоплазматические выросты, обращенные в полость альвеол, что увеличивает общую площадь соприкосновения воздуха с поверхностью эпителия. Через цитоплазму этих клеток, где имеются мелкие митохондрии и пиноцитозные пузырьки, происходит газообмен. Альвеолоциты I типа своей безъядерной частью соприкасаются с безъядерной частью эндотелиоцитов капилляров. Базальная мембрана эпителия вплотную соприкасается с базальной мембраной эндотелия кровеносного капилляра, образуя при этом достаточно тонкий барьер, в среднем 0,5 мкм, между кровью и воздухом — **аэрогематический барьер** (воздушно-кровяной барьер, альвеолярно-капиллярная мембрана) (рис. 3.17, б, см. Ⓢ^+) [3, 4, 15]. Местами толщина

его увеличивается за счет тонких прослоек рыхлой соединительной ткани [84].

Альвеолоциты II типа составляют около 18% альвеолярных клеток и покрывают 5% поверхности альвеол [87]. Они имеют кубическую форму и гораздо больший размер, чем альвеолоциты I типа, в связи с чем их часто называют большими эпителиоцитами. На свободной поверхности альвеолоцитов II типа расположены микроворсинки [138].

Основные функции альвеолоцитов II типа включают в себя: секрецию поверхностно-активного вещества, репарацию АЭ в нормальных условиях и после повреждения, участие в транспорте трансэпителиальной жидкости из альвеол, а также они играют важную роль в формировании врожденного иммунитета [87, 88, 144].

Альвеолоциты II типа являются основными клетками АЭ, секретирующими САК [140]. В их цитоплазме, кроме органелл, характерных для секретирующих клеток (развитая эндоплазматическая сеть, рибосомы, комплекс Гольджи, мультивезикулярные тельца), находятся ОПТ — цитофосфолипосомы, из которых затем формируется сурфактант и которые служат маркерами альвеолоцитов II типа [78].

Альвеолоциты II типа имеют гены, регулирующие синтез ФЛ [117–119]. Они могут быть идентифицированы в легких путем экспрессии двух ферментов липидного метаболизма: синтетазы жирных кислот и стеариол-КоА десатуразы-1, а также традиционных маркеров, таких как протеин сурфактанта С [118, 120]. Альвеолоциты II типа экспрессируют и другие белки сурфактанта — А, В и D, хотя эти белки также выражены в бронхиолярных клетках Клара [121, 122].

Альвеолоциты II типа также могут транспортировать натрий и хлор для поддержания альвеолярного объема жидкости [129, 130]. В нормальных условиях альвеолоциты II типа осуществляют резорбцию жидкости за счет транспортировки натрия через натриевые каналы, тем самым сохраняя альвеолы относительно свободными от жидкости [135].

Альвеолоциты II типа также играют важную роль в формировании иммунного ответа на факторы внешней среды, такие как аэрополлютанты, токсины, бактерии и вирусы, попадающие в альвеолы с воздухом. Белки сурфактанта А и D (SP-A и SP-D) являются важными компонентами врожденной иммунной системы, они могут связываться с различными вирусами, бактериями и грибами [131, 132]. Например, грипп, главным образом, инфицирует альвеолоциты II типа и не инфицирует альвеолоциты I типа [133, 143]. В ответ на вирусную инфекцию альвеолоциты II типа секретируют множество цитокинов, основные из них: CXCL10, IL-6, RANTES и IL-29, которые мобилизуют моноциты и активируют макрофаги и адаптивную иммунную систему [132].

Альвеолоциты II типа продуцируют IFN-λ (IL-29), III тип интерферона (IFN). Уровень цитокинового ответа подобен реакции у альвеолярных макрофагов. Микробы могут быть распознаны патоген-распознающими рецепторами, такими как TLR, которые в бронхиальных эпителиальных клетках представлены несколькими типами [132, 134]. Роль альвеолоцитов II типа в формировании врожденного иммунитета хорошо изучена. А сравнительно недавно было показано, что альвеолоциты I типа имеют потенциальные иммуномодулирующие функции [106]. Они продуцируют провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, IL-6 и IL-1β. Продукция цитокинов регулируется ренин-ангиотензиновой системой [107]. Альвеолоциты I типа более восприимчивы к острым повреждениям легких, чем альвеолоциты II типа [108]. В то же время они играют важную роль в защите мембраны от клеточного лизиса [109–112].

Плевра

Висцеральную и париетальную плевру покрывает *мезотелий* — однослойный однорядный плоский эпителий. Он образуется в процессе органогенеза из листков спланхнотома мезодермы. Клетки мезотелия — мезотелиоциты — плоские, имеют полигональную форму и неровные края (рис. 3.18). В той части, где в них располагается ядро, клетки более «толстые». Некоторые из них содержат не одно, а два или даже три ядра, т.е. полиплоидные. Среди мезотелиоцитов присутствуют малодифференцированные формы, способные к размножению. На свободной поверхности мезотелиальной клетки, направленной в плевральную полость, имеются микроворсинки длиной от 3 до 5 мкм, которые препятствуют контакту париетальной и висцеральной плевры. Через мезотелий происходят выделение и всасывание серозной жидкости. Мезотелий создает условия для подвижности легких. В зависимости от состо-

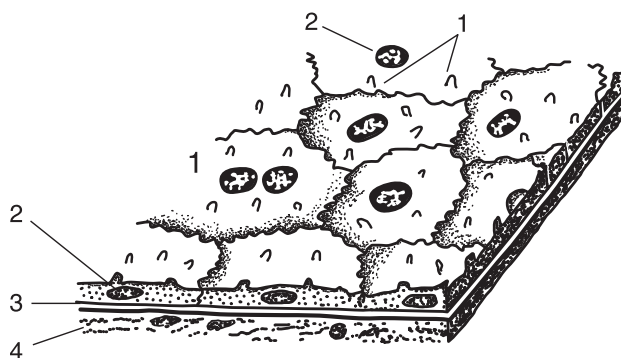


Рис. 3.18. Строение однослойного плоского эпителия (мезотелия) (схема по Ю.И. Афанасьеву, Н.А. Юриной, Е.Ф. Котовскому) [2]: 1 — микроворсинки (каемка); 2 — ядро эпителиоцита; 3 — базальная мембрана; 4 — соединительная ткань

яния легкого мезотелиальные клетки становятся то плоскими, то высокими. Их гладкая поверхность обеспечивает легкое скольжение листков плевры во время экскурсии легких. Мезотелий препятствует образованию соединительнотканного спаек между листками плевры, развитие которых возможно при нарушении его целостности [1–3, 10, 21, 23, 82, 83].

Регенерация эпителия

Эпителиальным тканям присуща высокая способность к регенерации. Физиологическая регенерация воздухопроводящих органов наиболее интенсивно протекает в пределах слизистой оболочки [1, 62]. Однослойный эпителий подвергается постоянному обновлению. В любой временной интервал какое-то количество «состарившихся» клеток отмирает и слущивается и примерно такое же количество новых клеток появляется в результате митотических делений и дифференцировки базальных (стволовых) клеток. Замена клеток без нарушения непрерывности эпителиального слоя происходит благодаря универсальному процессу: отмирающие клетки не теряют связи с базальной мембраной практически до самого слущивания, которое происходит путем вытеснения отмершей клетки соседними по слою функционирующими клетками [1, 60].

Считалось, что только базальные клетки являются клетками-предшественниками для других эпителиальных клеток дыхательных путей, в том числе реснитчатых [20, 22]. Более поздние эксперименты доказали, что клетки Клара также могут дифференцироваться в реснитчатые эпителиоциты после повреждения ткани [24, 25].

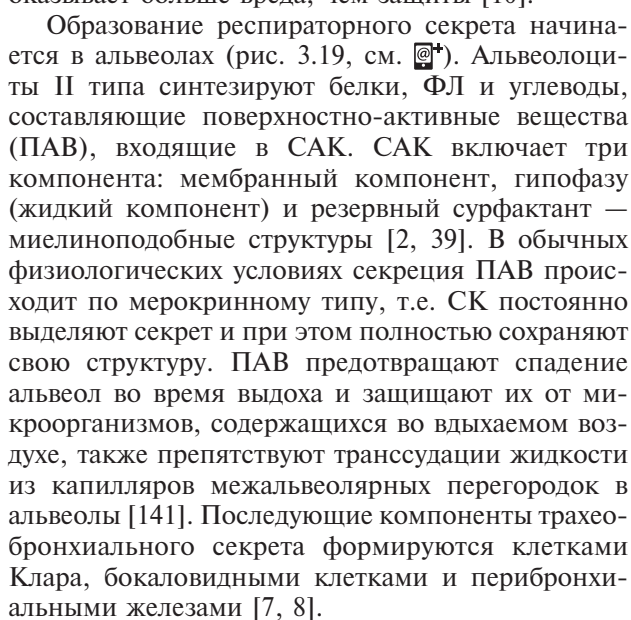
Высокую способность к пролиферации имеют альвеолоциты II типа [10]. В нормальных условиях их жизненный цикл является достаточно медленным. В то же время в ответ на повреждение альвеолоциты II типа начинают быстро делиться митозом, чтобы восстановить эпителий [87, 88]. В многочисленных исследованиях на моделях воспаления и окислительного повреждения легких у грызунов было продемонстрировано, что меченые альвеолоциты II типа дифференцируются в альвеолоциты I и II типа и в нормальных условиях, и в условиях повреждения [113, 114, 123–128, 142]. В исследованиях культивируемых альвеолоцитов I типа *in vitro* было показано, что они обладают высоким пролиферативным потенциалом, что повышает вероятность участия альвеолоцитов I типа в естественных условиях в репарации легких после повреждения [115, 116, 139].

Образование секрета

Современные представления об образовании секрета и мукоцилиарном транспорте базируются на результатах исследований А.М. Lucas и М.С. Douglas. Еще в 1934 г. авторы впервые пока-

зали, что значительную роль в транспорте слизи играют особые клеточные образования — реснички на апикальной поверхности клеток мерцательного эпителия, выстилающего практически всю поверхность дыхательных путей [19].

Образование слизистого секрета в эпителии в норме играет защитную роль [61]. Эпителий дыхательных путей постоянно подвергается воздействию широкого спектра агрессивных факторов окружающей среды, таких как бактерии, вирусы, аллергены, сигаретный дым и аэрополлютанты. Одним из основных факторов защиты является секреция слизи, которая, как на эскалаторе, перемещается непрерывно днем и ночью, чтобы удалить бактерии и поллютанты из дыхательных путей [8]. У здоровых людей секреция слизи скудная и эффективный клиренс чужеродных факторов с поверхности эпителия позволяет защитить дыхательные пути без проявления каких-либо симптомов, и обычно здоровые люди не замечают этот транспорт. Однако при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей патологические реакции на внешние факторы бывают чрезмерно выражены и сопровождаются гиперсекрецией, что оказывает больше вреда, чем защиты [10].

Образование респираторного секрета начинается в альвеолах (рис. 3.19, см. ). Альвеолоциты II типа синтезируют белки, ФЛ и углеводы, составляющие поверхностно-активные вещества (ПАВ), входящие в САК. САК включает три компонента: мембранный компонент, гипофазу (жидкий компонент) и резервный сурфактант — миелиноподобные структуры [2, 39]. В обычных физиологических условиях секреция ПАВ происходит по мерокринному типу, т.е. СК постоянно выделяют секрет и при этом полностью сохраняют свою структуру. ПАВ предотвращают спадение альвеол во время выдоха и защищают их от микроорганизмов, содержащихся во вдыхаемом воздухе, также препятствуют трансудации жидкости из капилляров межальвеолярных перегородок в альвеолы [141]. Последующие компоненты трахеобронхиального секрета формируются клетками Клара, бокаловидными клетками и перибронхиальными железами [7, 8].

Сформированный в альвеолах и альвеолярных протоках секрет перемещается к терминальной бронхиоле, имеющей эпителиальные структуры (рис. 3.20). В образовании секрета здесь принимают участие клетки Клара, которые продуцируют белки (протеины сурфактанта А, В и D), липиды и гликопротеины [68–70, 146]. Также клетки Клара участвуют в регуляции баланса жидкости, воздействуя на ионные каналы [74, 75]. Сурфактант, продуцируемый альвеолоцитами II типа (белые стрелки), перемещается в зону бронхиол, смешивается с секретом клеток Клара и вспенивается в период вентиляции с образованием мелкопузырчатой структуры, заполняющей все промежутки между ресничками и ворсинками и условно называемой

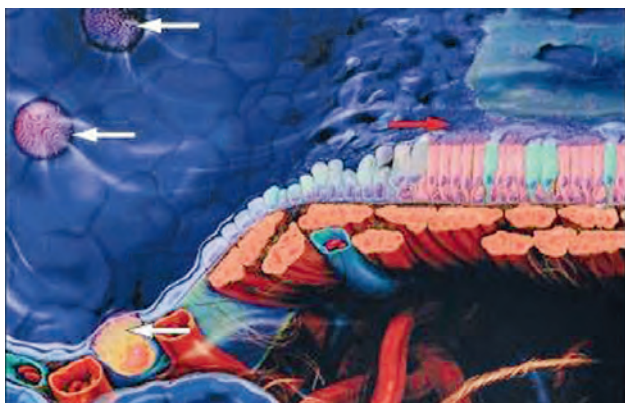


Рис. 3.20. Движение секрета от альвеол к мелким бронхам (по Н. Wunderer) [7, 8]

«пенный ковер» (красная стрелка), по которому скользит бронхиальный секрет [7, 8, 39, 145].

В терминальных бронхиолах появляется однорядный мерцательный эпителий, в мелких бронхах мерцательный эпителий становится двухрядным, а далее, по направлению к проксимальным отделам дыхательных путей, многорядным. В образовании трахеобронхиального секрета принимают участие бокаловидные клетки и перибронхиальные железы. Снижение количества бронхиальных желез и бокаловидных клеток к периферии и их отсутствие дистальнее мерцательного эпителия имеет смысл, так как это предотвращает ток слизи назад в альвеолярные ходы и альвеолы [10, 45].

В норме бронхиальный секрет в просвете трахеи и бронхов располагается двумя слоями — жидкая фаза (золь), покрывающая эпителий и заполняющая все периллиарное пространство, и гелеобразный слой слизи (гель), выстилающий эту жид-

кую фазу, скользящий по ней и соприкасающийся только с верхушками ресничек [170, 173, 174].

Гель-фаза локализована на окончаниях ресничек в виде голубых «блинчиков/бляшек» (белая стрелка) (рис. 3.21, а). Тонкий слой сурфактанта отделяет периллиарный и гелевые слои слизи и препятствует прилипанию вязкого геля к окончаниям ресничек (рис. 3.21, б). Хорошо видно расположение микроворсинок (черные стрелки) и ресничек [7, 8].

Колебательные движения ресничек осуществляются в жидкой фазе, а их верхушки, контактирующие со слизью, передвигают ее в проксимальном направлении из глубины легких к глотке [10]. Сокращения ресничек продвигают слизь вместе с захваченными частицами окружающей среды, которые осаждаются на поверхности эпителия. По мере того как поверхностный слой слизи продвигается вверх по воздухоносным путям, общий периметр дыхательных путей заметно уменьшается, а большая часть жидкости реабсорбируется [11, 12, 13, 81].

Образование секрета в дыхательных путях происходит в результате сложного сочетания процессов трансудации плазменных компонентов крови, секреторной деятельности бронхиального эпителия и высвобождения различных белков и медиаторов из присутствующих в просвете и стенках воздухоносных путей подвижных клеток (нейтрофилов, ТК, лимфоцитов, альвеолярных макрофагов) [5, 61, 170].

Адекватные реологические свойства слизи обеспечиваются балансом ее компонентов. Золь-фаза является растворимой и представляет собой кристаллоидно-коллоидный раствор, в состав которого входят: вода (85–95%), соли, белки (альбумин, лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, трансферрин), ферменты и другие биологически активные вещества, поступающие

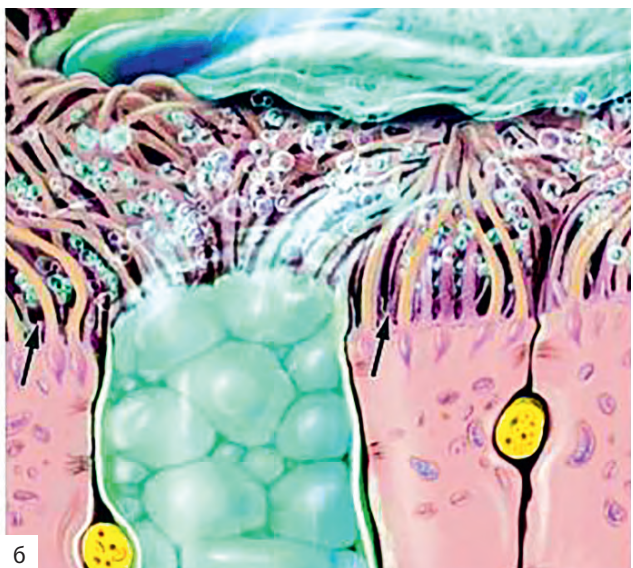
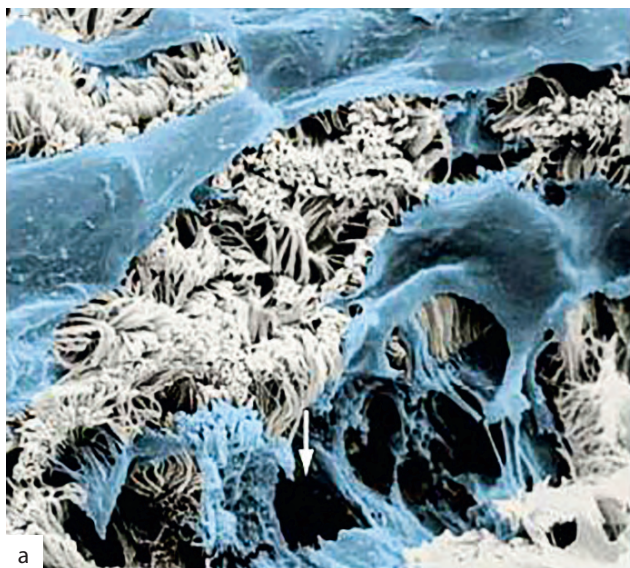


Рис. 3.21. Расположение слоев золь- и гель-фаз: а — на электронограмме (сканирующая электронная, $\times 4000$); б — на схеме (по Н. Wunderer) [7, 8]

как из крови в процессе трансудации, так и образующиеся локально из бокаловидных клеток эпителия [5, 147, 148]. Нерастворимая гель-фаза состоит из бронхиальной слизи, продуцируемой преимущественно перибронхиальными железами и в меньшей степени бокаловидными клетками трахеобронхиального эпителия. Именно поэтому слой слизи, выстилающий воздухоносные пути, в норме утолщается в проксимальном направлении. В свою очередь, бронхиальная слизь формируется муцинами (MUC) — макромолекулярными гликопротеинами с высокой молекулярной массой, которые являются ключевыми компонентами СК слизистой оболочки и составляют 60–70% твердого остатка бронхиального секрета [149, 150].

Сформированные адгезивные массы (желтые стрелки) собираются в «блинчики/бляшки» на поверхности ресничек, которые колеблются в золь-фазе (рис. 3.22). Между ресничками присутствует вспененный сурфактант («пенный ковер»), поэтому «ковру» адгезивный слой/гель-фаза (красные стрелки) скользит в сторону ротовой полости [7, 8].

Бронхиальные железы располагаются в подслизистом слое бронхов (рис. 3.23). Они секретируют воду, электролиты и муцины в просвет дыхательных путей. Изучение механизмов регуляции секреции *in vivo* и *in vitro* показало, что высвобождение слизи модулируется различными нейротрансмиттерами, включая холинергические, адренергические и пептидергические передатчики, и воспалительными медиаторами, такими как гистамин, фактор активации тромбоцитов и эйкозаноиды [12, 13, 40–44].

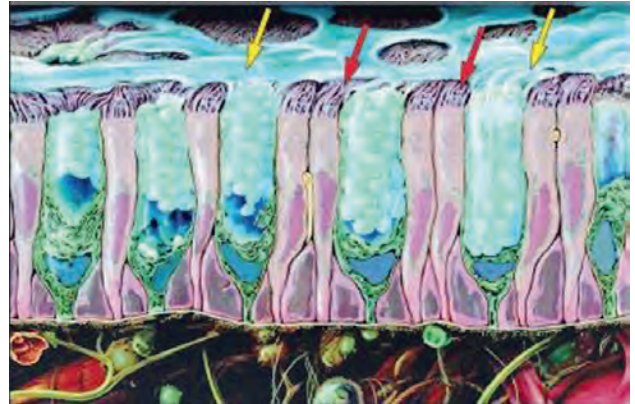


Рис. 3.22. Схема строения слизистой и формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами (по Н. Wunderer) [7, 8]

Муцины бронхиального секрета продуцируются слизистыми трубочками в подслизистых железах в крупных дыхательных путях и бокаловидными клетками, расположенными в поверхностном эпителии в крупных и мелких дыхательных путях. Они богаты углеводами и содержат 10–20% аминокислот и 80–90% длинных цепей полисахаридов [151, 152]. Макромолекула муцина (рис. 3.24) представляет собой полипептидную спираль, скрепленную дисульфидными связями, на которой фиксируется до 200 полисахаридных цепей с обращенными наружу активными группами, придающими муцинам свойства полианионов [4, 171].

Кольцевидная структура молекул муцинов позволяет им сжиматься, обеспечивая эластичность бронхиального секрета. В клетках муцины плотно

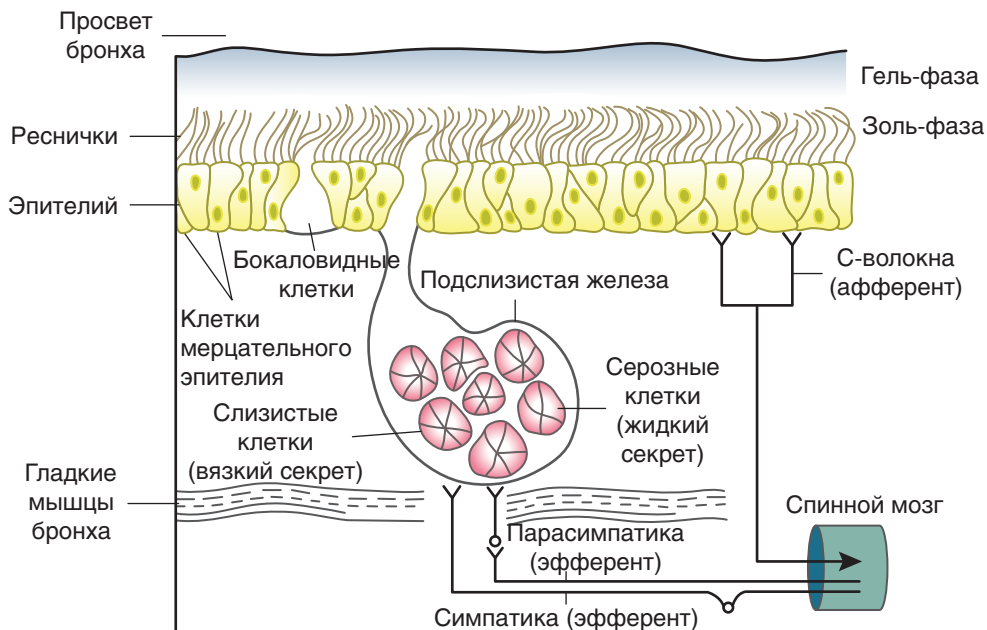
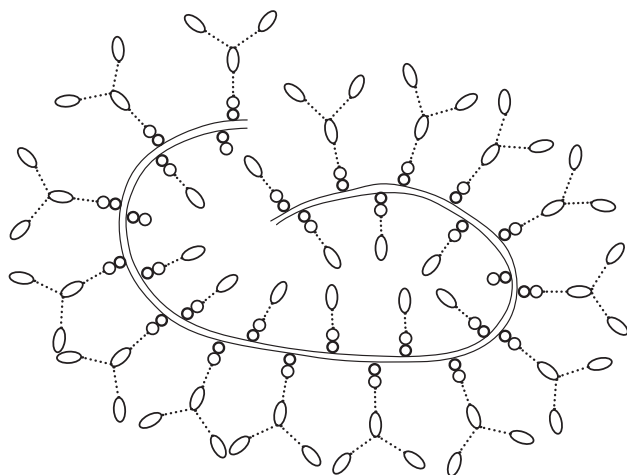


Рис. 3.23. Схема строения стенки бронха, формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами (по J. Murray) [7, 11]



Условные обозначения:

- N – ацетилглюкозамин
- ◌ Сиаловая кислота
- Молекула воды
- Водородные связи

Рис. 3.24. Структура молекулы муцина

упакованы внутри гранул. Во время экзоцитоза клетки секретируют содержимое гранул в сгущенной форме, и секретируемые муцины подвергаются быстрой гидратации с образованием геля с

необычными вязкоупругими свойствами, которые обеспечивают взаимодействие с ресничками и осуществление мукоцилиарного клиренса. Различные муцины имеют очень разные биофизические свойства. Сложная структура муцинов определяет их функции. В настоящее время клонированы гены приблизительно 19 муцинов. Они разделены на две группы: мембраносвязанные и гелеобразующие секретируемые муцины [136, 153, 154].

В легких человека присутствует MUC5 [9, 28, 29]. В норме MUC5B вырабатывается в дыхательных путях железистыми клетками [30], но при различных заболеваниях легких его начинают вырабатывать и эпителиальные клетки (рис. 3.25).

Гиперсекреция слизи в дыхательных путях является признаком целого ряда серьезных заболеваний органов дыхания, в том числе бронхиальной астмы, ХОБЛ и МВ. Хотя каждое из этих заболеваний имеет различные воспалительные реакции в дыхательных путях с определенным фенотипом гиперсекреции слизи [9, 13, 59, 172, 175].

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей преобладает секреция двух муцинов: MUC5AC — преимущественно секретируется бокаловидными клетками эпителия дыхательных путей [155–158, 161, 162] и MUC5B — слизистыми клетками подслизистых желез [155, 156, 159, 160, 163]. MUC5AC более подвержен протеоли-

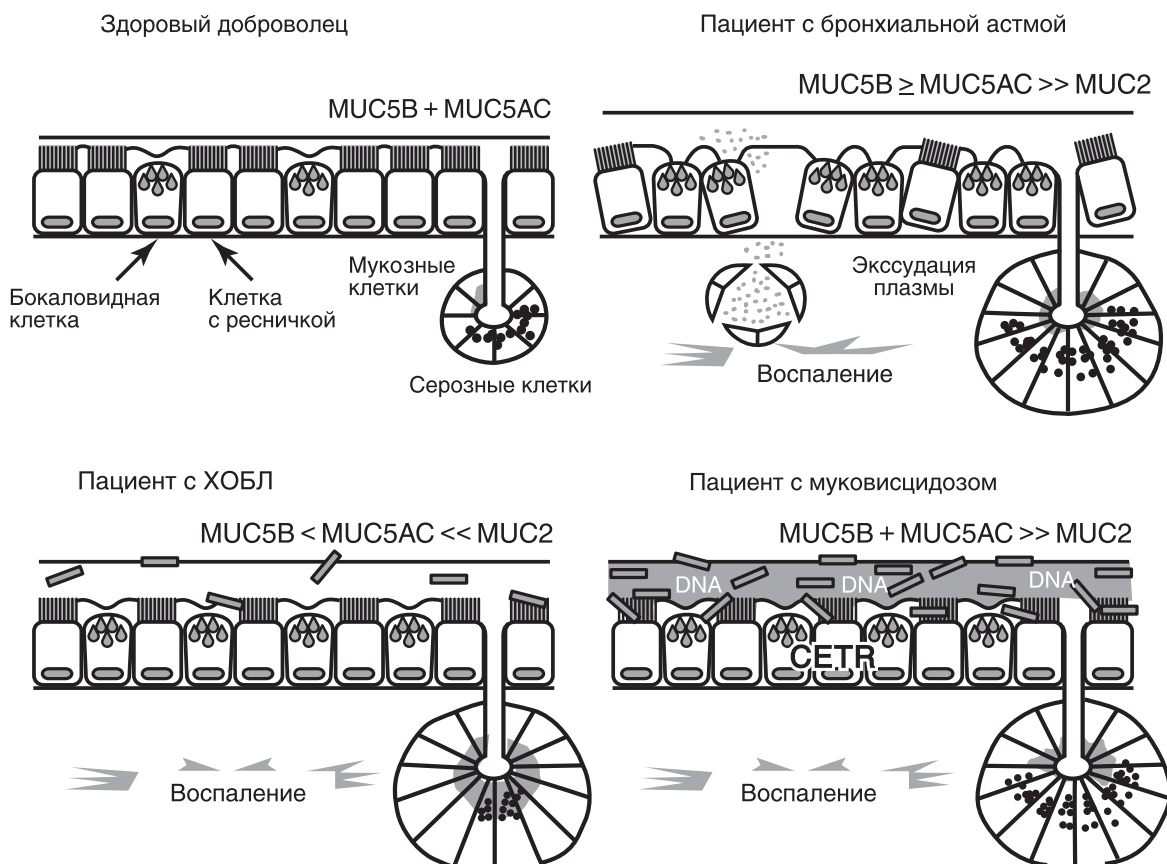


Рис. 3.25. Различия в формировании муцинов у здоровых людей и пациентов с различной патологией (по D.F. Rogers) [7, 9]

тической деградаци, чем MUC5B [164, 165, 166]. MUC5B и MUC5AC значительно вырабатываются эпителиальными клетками дыхательных путей при МВ [30–32]. При БА преобладает продукция MUC5B, а при ХОБЛ — MUC2 [9].

Муцины улавливают чужеродные вещества, такие как поллютанты или бактерии. Гелеподобная структура нерастворимой фракции бронхиального секрета является естественным фильтром, на котором задерживаются взвешенные частицы, патогенные микроорганизмы и аэрополлютанты [136]. Однако главная функция бронхиального секрета — выведение адсорбированных частиц из воздухоносных путей посредством мукоцилиарного транспорта [3, 6].

Эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути и подслизистые железы играют важную роль в формировании иммунного ответа, обеспечивая продуцирование TLR, осуществляющих идентификацию патоген-ассоциированных молекулярных структур [50]. Активация TLR приводит к формированию нисходящих сигнальных каскадов, которые запускают секрецию муцинов, мобилизацию лейкоцитов, выработку антимикробных пептидов и другие процессы в целях репарации повреждения [51–55].

У пациентов с гиперсекреторными заболеваниями множественные стимулы могут увеличивать выработку слизи и вызывать клинические обострения. У больных тяжелой астмой, МВ и ХОБЛ гиперпродукция муцинов может привести к обструкции дыхательных путей (рис. 3.26, см. @⁺), а иногда к их обтурации и смерти [155–158, 165, 167, 168].

Заключение

Эпителий дыхательных путей является однослойным (все эпителиоциты связаны с базальной мембраной), многоядным (ядра эпителиоцитов располагаются в несколько рядов: клетки по высоте различны, но все они контактируют хотя бы узкой ножкой с базальной мембраной, поэтому их ядра оказываются на разных уровнях), призматическим (по форме и высоте клеток), реснитчатым (мерцательным) (наличие специальных структур — микроворсинок или ресничек на апикальной поверхности клеток).

АЭ представлен альвеолоцитами I и II типа. Альвеолоциты I типа обеспечивают эффективную диффузию газов путем формирования тонкого клеточного барьера. Альвеолоциты II типа являются основными секретирующими клетками АЭ, вырабатывающими ЛС. Кроме того, они поддерживают оптимальный альвеолярный слой жидкости за счет регулирования транспорта ионов и воды, защищают от вдыхаемых токсинов и возбудителей болезни, а также осуществляют репарацию АЭ после повреждения легких или воспаления благодаря способности к пролиферации.

Эпителий дыхательных путей играет важную роль в защитной системе, так как он расположен на поверхности дыхательных путей. Образование секрета обеспечивает очищение дыхательных путей с помощью кашля и мукоцилиарного клиренса от факторов внешней среды, находящихся во вдыхаемом воздухе. У здоровых людей секреция слизи незначительная и этот процесс происходит бессимптомно и без видимых патологических изменений. Гиперсекреция слизи является патофизиологическим механизмом развития различных хронических заболеваний дыхательных путей, таких как БА, ХОБЛ, МВ. Несмотря на то, что причины этих заболеваний различны, сходства в происходящих клеточных реакциях, в том числе гиперсекреция слизи, позволяют предположить, что в их основе лежат некоторые общие механизмы, понимание которых может быть полезно в терапии.

Список литературы

См. @⁺

3.4. Иммунологические аспекты респираторной медицины

К.А. Зыков

Как известно, в сутки в респираторную систему попадает 10–15 тыс. литров воздуха, который содержит большое количество микроорганизмов, различных газов, оксидантов, токсинов и поллютантов [1]. Поверхность контакта респираторного тракта огромна: у человека она составляет порядка 500 м², что сравнимо с размером теннисного корта [7]. Таким образом, организму требуется высокоэффективная система защиты, которая бы обеспечивала устойчивость к внешним факторам и эффективное уничтожение инфекционных агентов. Данные функции обеспечиваются многочисленными системами защиты легких, среди которых [6]:

- 1) физические и анатомические факторы, связанные с депозицией и клиренсом ингалированного материала;
- 2) антимикробные пептиды;
- 3) фагоцитарная система и воспалительные клетки, которые взаимодействуют с ингалированным материалом;
- 4) адаптивный иммунный ответ, который зависит от предыдущего контакта с распознаванием чужеродных агентов.

Как видно из представленного списка, основную роль в этих механизмах играет иммунная система. Следует отметить, что первоначально термин «иммунитет» использовался исключительно для обозначения резистентности организма к инфекции, а иммунология составляла дисциплину, изучающую феномен иммунитета. И всего лишь чуть более чем за 100 лет своего развития

иммунология из частного раздела бактериологии превратилась в чрезвычайно важную самостоятельную дисциплину, объясняющую, каким образом организму удается сохранять свою биологическую индивидуальность и поддерживать постоянство внутренней среды [2]. Таким образом, из многочисленных определений иммунитета наиболее целостным представляется следующее. **Иммунитет** — это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям [3].

Следует отметить, что в рамках этой главы для иммунологических терминов будут использоваться преимущественно англоязычные сокращения. Сделано это по причине того, что большинство из них уже хорошо знакомо читателю именно в таком варианте, а также потому, что в значительном количестве случаев отсутствуют устоявшиеся переводы терминов на русский язык (а тем более сокращения), встречается значительная вариабельность русскоязычных обозначений, вследствие чего может возникать значительная путаница в понятиях.

Исходя из формулировки определения иммунитета, становится понятно, что для реализации иммунной защиты необходимо уверенное распознавание «свой—чужой» для того, чтобы не нанести вред собственным структурам организма (что наблюдается при аутоиммунной патологии), с одной стороны, но при этом эффективно уничтожать патогены — с другой. Таким образом, ключевым фактором, определяющим саму возможность и врожденного, и приобретенного иммунного ответа, является распознавание молекулярных мишеней соответствующими рецепторами иммунной системы.

Какие же молекулы служат мишенями иммунитета? До недавнего времени ответ был достаточно прост — антигены. Под **антигенами** понимают высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать развитие иммунного ответа (продукцию АТ или специфические клеточные реакции) [3]. В реальных условиях антиген намного превышает по размерам тот небольшой участок, который непосредственно распознается Т-клеточными или В-клеточными рецепторами, поэтому участок непосредственного связывания называют **антигенной детерминантой**, или **эпитопом**. Вещества (низкой молекулярной массы), которые могут связываться с АТ, но не могут вызывать их продукцию, называют **гаптенами**. Они обретают полноценные свойства антигена, связываясь с протеинами организма. Ярким примером гаптена может служить, например, пенициллин [4]. Распознавание антигенов является одним из ключевых свойств адаптивного иммунитета. Также необходимо дать определение термину

суперантигены, которые представляют собой класс антигенов (стафилококковые или стрептококковые экзотоксины, белковые компоненты вирусов), вызывающий неспецифическую активацию Т-клеток с развитием системной воспалительной реакции. Суперантигены продуцируются некоторыми патогенными вирусами и бактериями, вероятнее всего, как защитный механизм против иммунной системы. Особенность суперантигенов состоит в том, что они распознаются с помощью TCR (*T-cell receptor*, Т-клеточный рецептор), но без участия его активного центра. Суперантигены имеют сродство к молекулам МНС II класса (но не взаимодействуют с молекулами гистосовместимости I класса), таким образом, они распознаются CD4⁺ Т-лимфоцитами с помощью их TCR, но активация лимфоцитов происходит вне зависимости от специфичности лимфоцита (учитывая то, что активный центр рецептора не задействован). В результате это приводит к поликлональной активации Т-хелперов, экспрессирующих TCR того семейства, к которому обладает сродством конкретный суперантиген, и массивному неадекватному выбросу цитокинов, а затем к массовому апоптозу Т-клеток. В данный процесс могут вовлекаться до 20–30% всех Т-хелперов, при этом CD8⁺-лимфоциты не активируются, так как их Т-клеточный рецептор не обладает сродством к МНС II класса, с которым взаимодействует суперантиген [3, 26].

Антигены традиционно подразделяют на тимусзависимые и тимуснезависимые. Первые из них требуют участия Т-лимфоцитов для антителопродукции (например, протеины), в то время как тимуснезависимые могут напрямую активировать В-лимфоциты, взаимодействуя с рецепторами на их поверхности (полисахариды клеточной стенки бактерий). В случае тимусзависимых антигенов развивается гораздо более выраженная иммунологическая память, чем в случае тимуснезависимых антигенов. Важно учитывать, что не только свойства структуры самого антигена влияют на характеристики иммунного ответа, он зависит также от природы молекулы, дозы, пути проникновения в организм, а также от генетических особенностей организма [24].

Какие же структуры распознают антигены? Антигенраспознающие рецепторы присутствуют на Т-лимфоцитах (TCR — *T-cell receptor*) и В-лимфоцитах (BCR — *B-cell receptor*), являющихся основой адаптивного иммунитета. Отличительной особенностью данных рецепторов является чрезвычайно высокая вариабельность антигенраспознающих участков, что дает возможность организму реагировать при контакте на все возможные антигены, вне зависимости от того, встречался ли ранее организм с данным антигеном или нет. Важно отметить, что на одной клетке может быть TCR или BCR только одной специфичности. При этом все клетки, несущие антигенраспознающие рецеп-

торы одной специфичности, являются клоном, т.е. потомками одной родительской клетки [2, 3]. Более подробно структура и функции TCR и BCR будут описаны далее. Важно отметить тот факт, что распознавание «чужого» происходит в контексте распознавания «своего». Так, Т-лимфоциты не могут распознать нативный антиген. Это возможно только в комплексе со специфическим гликопротеином самого организма — молекулой МНС соответствующего класса. Такое ограничение получило название «МНС-рестрикция». Всего имеется два основных класса МНС, которые у человека исторически носят название **HLA** (*human leucocyte antigen* — **человеческий лейкоцитарный антиген**). МНС-I присутствуют на всех клетках и связывают эндогенные пептиды, транспортируемые в эндоплазматический ретикулум из цитозоля, синтезированные в клетке [98]. МНС-II представлены на клетках, осуществляющих презентацию антигена, — дендритных клетках (ДК), макрофагах, В-лимфоцитах. В комплексе с МНС-II представляются пептиды, попавшие в клетку извне в результате фагоцитоза и расщепления белков в лизосомах, свидетельствуя о внеклеточной локализации патогена.

У человека МНС-I представлены тремя вариантами и носят название HLA-A, HLA-B и HLA-C. Эндогенные пептиды связываются с молекулой I класса, и сформировавшийся комплекс взаимодействует с β_2 -микроглобулином, который стабилизирует всю молекулу для транспорта через комплекс Гольджи на поверхность клетки с помощью секреторных везикул. В результате на мембране клетки оказываются молекулы МНС-I, содержащие различные фрагменты внутриклеточных белков. Этот механизм является ключевым для презентации вирусных антигенов на мембране инфицированных клеток, а также опухолевых антигенов. В редких случаях и экзогенные антигены (которые в обычных условиях должны быть презентируемы в составе МНС-II) могут быть интернализированы и после процессинга презентируемы в составе МНС I класса. Этот феномен получил название «кросс-презентация».

МНС-II у человека представлены тремя классами: HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. На постоянной основе HLA II класса экспрессируются антигенпрезентирующими клетками (АПК), представляя на своей мембране участки экзогенных антигенов, встроенных в молекулу гистосовместимости. Ключевым механизмом, таким образом, в данной ситуации является **антигенпрезентация**, при которой происходят захват, процессинг антигена и вывод его на мембрану АПК в комплексе с молекулой гистосовместимости соответствующего класса. Принципиальная схема строения молекул гистосовместимости I и II классов приведена на рис. 3.27.

МНС-I распознаются $CD8^+$ Т-клетками (цитотоксические лимфоциты), активация которых

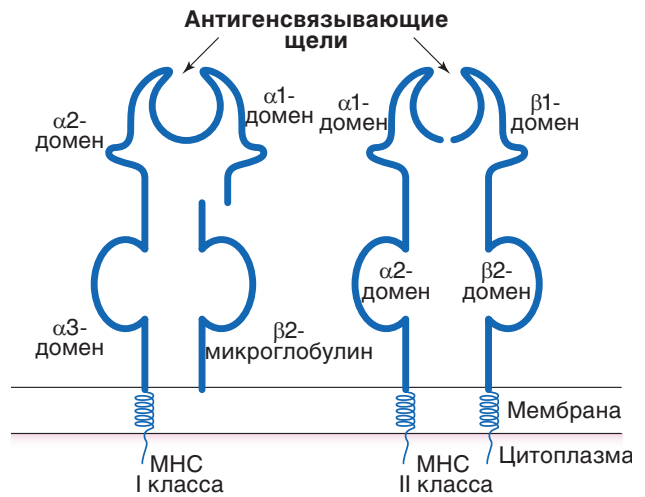


Рис. 3.27. Строение молекул гистосовместимости I и II классов

приводит к реализации клеточного ответа, а МНС-II распознаются $CD4^+$ Т-клетками (Т-хелперы), обеспечивающими гуморальный ответ после стимуляции В-лимфоцитов с последующей продукцией специфических АТ.

Однако с течением времени стало понятно, что в организме должны существовать и другие системы распознавания «чужого». Не было ответа на вопрос, каким образом, например, фагоциты, которые не могут распознавать антигены, осуществляют защитные функции и отличают чужеродные объекты, не повреждая клеток собственного организма. Было установлено, что помимо антигенов имеется еще несколько групп соединений, которые могут являться мишенями иммунного ответа. Одними из них стали патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (**PAMP** — *pathogen-associated molecular patterns*) (проще называемые **образами патогенности**). PAMP — это молекулярные структуры, характерные для многих микроорганизмов, но в норме отсутствующие на клетках организма (олигосахариды с маннозой, пептидогликаны, липополисахариды бактериальной стенки и т.д.). Учитывая, что эти мишени остаются неизменными, они служат универсальным сигналом о появлении в организме агрессивного агента. Рецепторы, распознающие PAMP (**PRR** — *pattern recognition receptors*), имеющиеся на макрофагах, нейтрофилах, ДК, позволяют защитным системам врожденного иммунитета отличать «свое» от «чужого». Распознавание PAMP улучшает распознавание чужеродного агента, фагоцитоз и киллинг многих микробов, приводит к активации воспалительного процесса, рекрутированию фагоцитов и после уничтожения патогена способствует восстановлению поврежденных тканей и их функции. В определенной степени PAMP способны узнавать и клетки адаптивного иммунитета [3–5]. В условиях отсутствия PAMP бронхиальный эпителий игнорирует ингалируемые частицы, в то время

как ДК осуществляют непрерывный фагоцитоз и обработку различных частиц вдыхаемого воздуха, антигенов, апоптотических клеток, презентуя антигены в лимфатических узлах резидентным наивным CD4⁺- и CD8⁺-клеткам, поддерживая толерантность к часто встречаемым безопасным для организма антигенам и аутоантигенам.

Важная группа мишеней для распознавания иммунной системой — так называемые стрессорные молекулы, которые появляются при клеточном стрессе и сигнализируют об опасности преимущественно эндогенного происхождения: DAMP (*danger-associated molecular patterns* — молекулярные образы опасности) включают в себя белки теплового шока, низкомолекулярный гиалуронан, сульфат гепарина, фибронектин, липопротеиды низкой плотности и т.д. Эти молекулы сигнализируют о наличии повреждающего действия. DAMP распознаются также рецепторами PRR, что обычно ассоциировано с инициацией стерильного воспаления [3, 5].

Распознавание PAMP абсолютно необходимо для функционирования всех защитных структур легких. За распознавание PAMP и DAMP и распространение сигнала к внутриклеточным транскрипционным факторам, регулирующим экспрессию генов цитокинов и хемокинов, отвечают TLR.

У человека в настоящее время известно 10 типов TLR, которые представляют собой трансмембранные рецепторы, располагающиеся на клеточной мембране или внутриклеточно на мембране эндосом [27]. TLR находятся как на большом количестве гемопоэтических клеток (например, макрофагах и ДК), так и на эпителиальных клетках [28]. Каждый рецептор ассоциирован со специфическим образом патогенности: экстрацеллюлярные TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5 распознают бактериальные компоненты, такие как липопотеиды и липополисахариды, в то время как эндосомальные TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты [29]. В результате активации соответствующим лигандом развивается каскадный сигналинг, ведущий к продукции эффекторных молекул врожденного иммунитета и инициации адаптивного ответа, что представлено на рис. 3.28 [30, 31].

Каждый TLR связывается со специфическим лигандом и передает сигнал цитозольным молекулам через адапторные белки, включая TRAM (*translocation-associated membrane protein*), TRIF (*TIR domain-containing adapter-inducing IFN-β*), TIRAP (*TIR domain-containing adaptor protein*) и MyD88 (*Myeloid differentiation primary response gene 88*). В результате каскадного сигналинга проис-

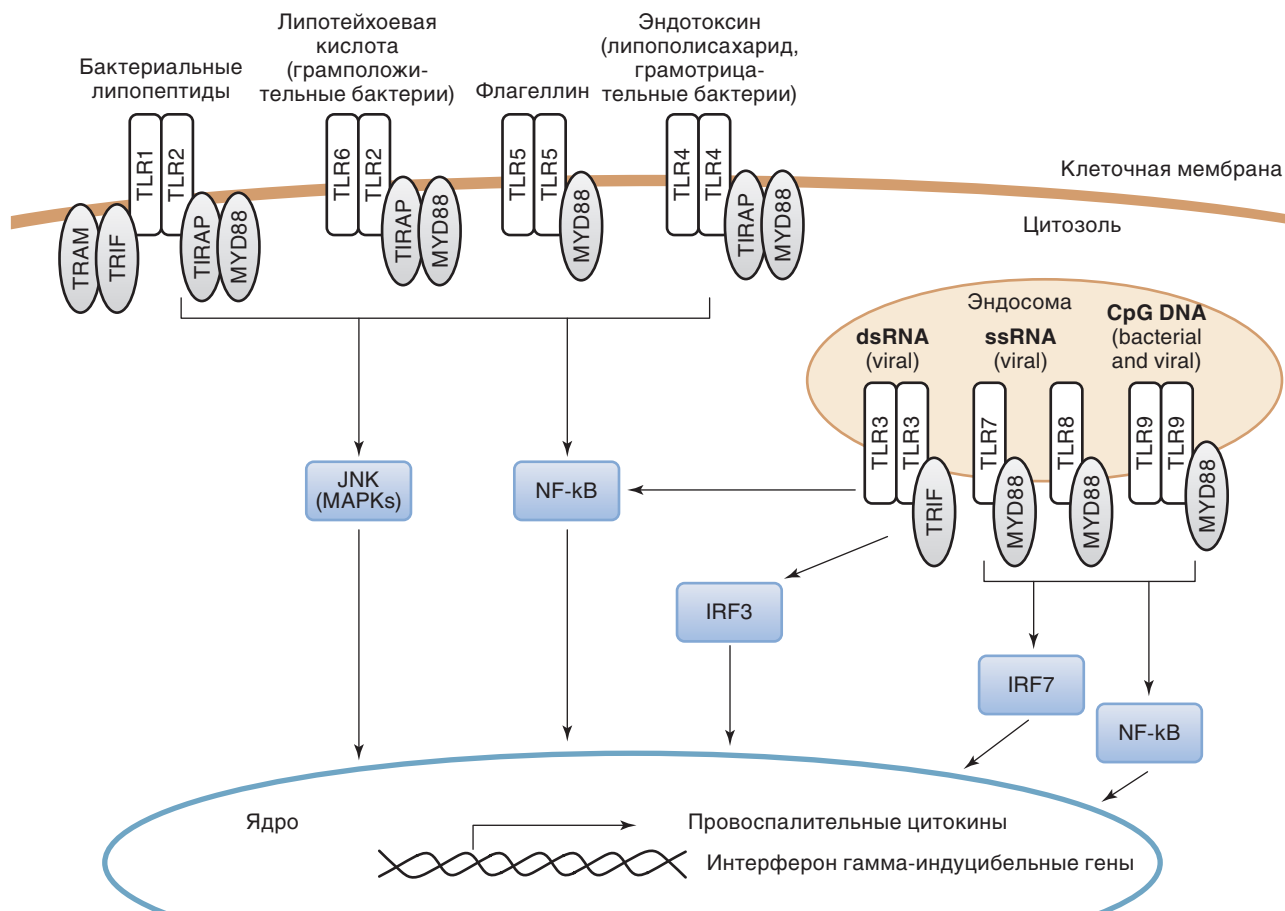


Рис. 3.28. Толл-подобные рецепторы человека и внутриклеточный сигналинг [27]

ходит активация митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) и интерферон-регуляторных факторов (IRF3/7), приводящая к транскрипции провоспалительных цитокинов и IFN- γ индуцируемых генов.

Например, TLR на клетках эпителия, получая сигнал от внешних стимулов (вирусы, бактерии, табачный дым и др.), активируют внутриклеточные пути передачи сигнала, приводящие к активации EGFR (*epidermal growth factor receptor* — рецептор эпидермального ростового фактора) и последующей продукции различных биологических соединений, включая муцин, и IL-8, являющийся основным хемоаттрактантом для нейтрофилов [17]. Таким образом, даже повышение продукции секрета при контакте с внешними факторами опосредовано рецепторными взаимодействиями.

В табл. 3.1 приведены данные по расположению TLR на клетках человека и специфические лиганды, распознаваемые каждым рецептором.

Дисфункция TLR-сигналинга ассоциирована с рядом респираторных заболеваний, таких как астма, ХОБЛ, острое повреждение легких [32]. Нарушение функции TLR приводит к снижению защиты респираторной системы против внеклеточных и внутриклеточных бактерий, микобактериальной, грибковой и вирусной инфекций, является важной частью патогенеза астмы, ХОБЛ, МВ и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [40]. В ряде работ было продемонстрировано, что полиморфизм некоторых TLR ассоциирован с более тяжелым течением туберкулеза [33], более тяжелым течением заболевания, вызванного РС-вирусом [34], увеличенной восприимчивостью к

Legionella pneumonia [37], увеличением риска развития астмы [35, 36], ХОБЛ [39], хроническим прогрессирующим течением саркоидоза [38].

Какие еще PRR распознают PAMP и DAMP? Их можно разделить на ассоциированные с клетками и растворимые (секретируемые). Среди ассоциированных с клетками выделяют мембранные и внутриклеточные (цитозольные) PRR. Далее представлена краткая характеристика этих PRR [3, 25, 54, 55–57, 60].

1. К мембранным (помимо уже описанных выше TLR) относят **лектиновые рецепторы С-типа** (осуществляют Ca^{++} -зависимое связывание углеводов), **Scavenger-рецепторы** («мусорщики» — присоединяют липополисахариды, липотейхоевые кислоты, нуклеиновые кислоты, β -глюкан, протеины), **формилпептидный рецептор-1** (связывающий пептиды, содержащие N-формилметиониловые остатки, и стимулирующий направленное движение клеток).
2. К цитозольным относят **NOD-подобные рецепторы** (распознающие пептидогликаны бактериальной стенки), **RIG-подобные рецепторы** (RLR, распознающие вирусную РНК), **цитозольные сенсоры ДНК** (CDS, распознающие вирусные и бактериальные ДНК). Ряд NOD-подобных рецепторов (NLRP — семейство NOD-подобных рецепторов, содержащих пириновый домен) при соединении с PAMP или DAMP формируют надмолекулярные сигнальные комплексы, называемые **инфламмасомами**, которые активируют каспазу-1 (что осуществляется только в составе

Таблица 3.1. Толл-подобные рецепторы человека и их лиганды [4, с изм.]

TLR	Лиганд	Наличие на клетках
TLR1:TLR2 гетеродимер TLR2:TLR6 гетеродимер	Липоманнаны (микобактерии) Липопротеиды Липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии) β -Глюканы клеточной стенки (бактерии и грибы) Зимозан (грибы)	Моноциты, ДК, ТК, эозинофилы, базофилы
TLR3	Двухспиральная ДНК (вирусы)	Естественные киллеры (NK-клетки)
TLR4 (с белком MD-2 и CD14)	Липополисахарид (грамотрицательные бактерии) Липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии)	Макрофаги, ДК, ТК, эозинофилы
TLR5	Флагеллин (бактерии)	Макрофаги, ДК, кишечный эпителий
TLR7	Одноцепочечная ДНК (вирусы)	Плазмоцитоидные ДК, NK-клетки, эозинофилы, В-клетки
TLR8	Одноцепочечная ДНК (вирусы)	NK-клетки
TLR9	ДНК микроорганизмов и синтетические олигонуклеотиды, содержащие неметилированные CpG-тандемы	Плазмоцитоидные ДК, эозинофилы, В-клетки, базофилы
TLR10	Неизвестен	Плазмоцитоидные ДК, эозинофилы, В-клетки, базофилы

инфламмосомы). Именно каспаза-1 является ключевым фактором активации таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β и IL-18, играющих важную роль в защите респираторной системы от микробов.

3. К растворимым относят внеклеточные патоген-распознающие молекулы, такие как **пентраксины** (С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид Р), **коллектины** (маннозосвязывающий лектин, сурфактантные протеины А и D), **фиколин** и белки системы комплемента, которые будут описаны в рамках рассмотрения гуморальных компонентов врожденного иммунитета.

Несколько подробнее целесообразно сказать о пентраксинах, учитывая, что пульмонологи широко используют определение СРБ в сыворотке крови как маркер выраженности воспалительного процесса. Как известно, СРБ и сывороточный амилоид Р синтезируются гепатоцитами. Их концентрация в сыворотке резко возрастает при воспалении — повышение в этом случае может составлять до 1000 раз через 6–8 ч после индукции процесса! Надо отметить, что СРБ впервые был идентифицирован благодаря его способности связывать полисахарид С пневмококка, за что он и получил такое название. Для пентраксинов существуют высокоаффинные рецепторы на миелоидных, лимфоидных, эпителиальных и других клетках. Кроме того, эта группа белков острой фазы обладает достаточно высоким сродством к таким рецепторам, как Fc γ RI и Fc γ RII [3]. СРБ можно рассматривать как PRR, так как он связывается с RAMP, после чего возможна активация системы комплемента через C1q. Эффективно выполняя функции опсоинов, пентраксины осуществляют защиту организма на первом этапе инфицирования, пока не сформировались адаптивные АТ. При этом происходят активации нейтрофилов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы, регуляции синтеза цитокинов и проявление хемотаксической активности по отношению к нейтрофилам.

Таким образом, иммунная система использует широкий спектр рецепторных структур, которые обеспечивают распознавание потенциально опасных для организма мишеней структурами как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Следует отметить, что клетки иммунной системы имеют на своей поверхности большое количество различных молекул, которые и позволяют им осуществлять свои биологические функции. Некоторые из этих молекул можно использовать для того, чтобы различать клетки друг от друга или на различных этапах дифференцировки. Для характеристики этих рецепторов (учитывая их большое количество) была разработана специальная систематическая номенклатура. Она имеет вид аббревиатуры CD (*cluster of differentiation* — кластер дифференцировки) и соответствующего

номера. Например, наличие рецептора CD3 свидетельствует, что клетка является Т-лимфоцитом, CD3⁺CD4⁺ — Т-хелпером, распознающим МНС-II, а CD3⁺CD8⁺ — цитотоксическим лимфоцитом, распознающим МНС-I. Полные списки данных антигенов можно найти в соответствующих руководствах, на настоящий момент их известно около 250 вариантов.

Адаптивный и врожденный иммунный ответ

Итак, каким же образом реализуется иммунная защита легких? Как известно, система иммунитета имеет два основных компонента — врожденный и адаптивный. Принципиальные отличия адаптивного компонента заключаются в наличии следующих свойств.

1. Специфичности иммунологического ответа.
2. Разнообразии антигенраспознающих структур. Чтобы иммунная система могла распознавать все возможные патогены, с которыми в будущем может встретиться организм, необходимо наличие огромного разнообразия специфичностей антигенраспознающих рецепторов. Для этого на поверхности лимфоцитов имеются предсуществующие специфические антигенсвязывающие рецепторы, экспрессия которых не зависит от того, встречался ли ранее организм с данным антигеном или нет. При этом необходимо помнить, что на лимфоцитах может быть антигенраспознающий рецептор только одной специфичности, которая не меняется в процессе существования клетки. Такое разнообразие обеспечивается генетическими механизмами.
3. Наличии иммунологической памяти, заключающейся в том, что при повторном контакте с антигеном ответ адаптивной системы развивается быстрее и выражен активнее, чем в первый раз.

При этом важно отметить, что для реализации адаптивного иммунного ответа на первичный контакт требуется большее время, и он является более энергозатратным, чем врожденный ответ. В целом системы врожденного иммунитета, являясь более древними с филогенетической точки зрения, представляют собой первую линию обороны и при успешном устранении патогена на этом этапе адаптивный иммунный ответ может не развиваться. Эти две системы тесно связаны между собой, представляя целостный симбиоз, позволяющий организму эффективно реагировать на патогены.

Активация врожденного иммунитета представляет собой реакцию не отдельных клеток, а скоординированный ответ, с участием как резидентных клеток иммунной системы легких, так и рекрутируемых типов клеток. Важным фактором являются межклеточные взаимодействия — прямые или опосредованные широким спектром вырабатыва-

емых цитокинов и липидных медиаторов, которые могут действовать как аутокринно, так и паракринно. При этом механизмы врожденного ответа способны защитить респираторную систему как от микробов и других ингалированных компонентов внешней среды, так и от развития чрезмерной активации с неадекватным воспалительным ответом системы врожденного иммунитета. Эти взаимодействия двух систем приводят к поддержанию гомеостаза легких, толерантности к безвредным ингалируемым соединениям и антигенам собственного организма, но при этом к постоянной готовности к эффективному ответу при контакте с патогенами или вредными субстанциями. Важно учитывать, что для запуска адаптивных систем необходима предварительная активация механизмов врожденной защиты. О неразрывной связи этих двух систем свидетельствует и тот факт, что системы адаптивной защиты имеют весьма ограниченные собственные эффекторные механизмы, поэтому для реализации полноценного иммунного ответа задействуются механизмы врожденной защиты, придавая им повышенную избирательность и эффективность. Формирование иммунологической памяти, присущее только адаптивному иммунитету, резко повышает эффективность иммунной защиты при повторной встрече с антигеном и часто предотвращает развитие респираторной патологии [3]. Как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ имеет клеточные и гуморальные факторы, основные из которых суммированы в табл. 3.2.

Из приведенной таблицы видно, что сейчас грани между системами врожденного и адаптивного иммунитета гораздо более размыты, чем предполагалось ранее, и такое деление в ряде случаев становится достаточно условным (именно поэтому в графе «врожденный иммунитет» появилось добавление компонентов промежуточной зоны, служащих переходными от врожденных к адаптивным механизмам). Так, в качестве примера можно привести популяцию В-лимфоцитов. Долгое время считалось, что В-лимфоциты и вырабатываемые ими АТ являются компонентами исключительно адаптивной иммунной системы, обеспечивая антигенспецифический гуморальный ответ, однако в последнее время было продемон-

стрировано, что популяция этих клеток неоднородна и состоит как из «обычных» В-лимфоцитов, которые получили обозначение В2-лимфоциты, так и В1-лимфоцитов, которые не требуют обязательного участия в ответе Т-лимфоцитов, т.е. способны продуцировать естественные АТ (преимущественно иммуноглобулины М (IgM)) конститутивно, т.е. независимо от стимуляции антигеном [3, 52, 53].

На рис. 3.29 представлены основные ветви гемопоэза, обеспечивающие функционирование врожденных и адаптивных механизмов иммунитета. Клетки миелоидного происхождения реализуют реакции врожденного иммунитета, а лимфоидного — преимущественно адаптивного иммунитета. При этом необходимо отметить, что некоторые лимфоидные клетки (NK — *natural killers*, естественные киллеры) являются частью врожденного иммунитета, а другие клетки (В1-лимфоциты, МЗВ-лимфоциты, NKT-клетки и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты) формируют промежуточную зону, в которой специфическое распознавание антигена антигенраспознающими рецепторами сочетается с быстротой мобилизации клеток и независимостью реакции от иммунного ответа.

Факторы врожденной защиты респираторной системы

Первой линией защиты респираторной системы против чужеродных агентов является эпителий воздухоносных путей. Формируемый им физический и биохимический барьер создается за счет отличающихся в различных участках респираторного тракта специализированных клеток со специфическими функциями [9]. Клеточные и гуморальные (растворимые) компоненты эпителиальной защиты — важная часть врожденной иммунной системы человека [8].

Структура и функции эпителия подробно описаны в соответствующем разделе настоящего руководства, поэтому ниже перечислены лишь основные типы клеток и их функции в обеспечении неспецифической защиты бронхолегочной системы [10]:

- 1) реснитчатые клетки — активный ретроградный транспорт ингалированных частиц и слизи;

Таблица 3.2. Основные клеточные и гуморальные факторы адаптивного и врожденного иммунитета

Компоненты иммунитета	Адаптивный иммунитет	Врожденный иммунитет и компоненты промежуточной зоны
Клеточные компоненты	CD8 ⁺ Т-клетки CD4 ⁺ Т-клетки	Нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, ТК, базофилы, NK-клетки, врожденные лимфоидные клетки (ILC), естественные киллерные Т-клетки (NKT-клетки), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), В1-лимфоциты, В-клетки маргинальной зоны селезенки
Гуморальные компоненты	АТ, вырабатываемые плазмócитами (после дифференцировки из В2-лимфоцитов)	Компоненты сурфактанта, антимикробные пептиды, белки системы комплемента, белки острой фазы, провоспалительные цитокины, естественные АТ, вырабатываемые В1-лимфоцитами

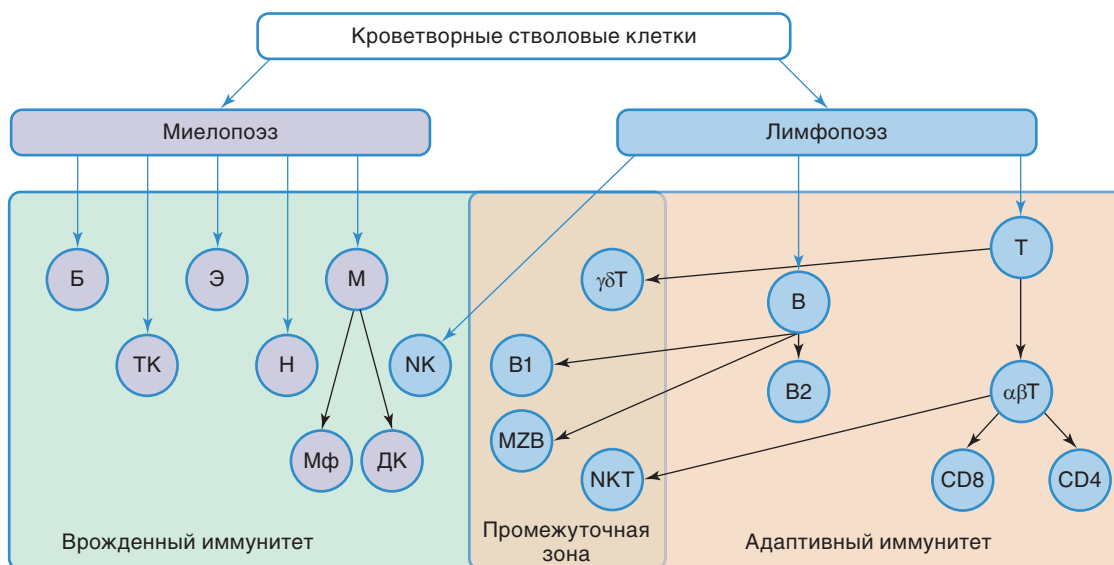


Рис. 3.29. Основные ветви гемопоэза, обеспечивающие функционирование врожденных и адаптивных механизмов иммунитета [по 3 с изм., 51]: Б — базофилы; ТК — тучные клетки; Э — эозинофилы; Н — нейтрофилы; М — моноциты; Мф — макрофаги; ДК — дендритные клетки; NK — NK-клетки (естественные киллеры); B1 — B1-лимфоциты; B2 — B2-лимфоциты; MZB — B-клетки маргинальной зоны селезенки; NKT — естественные киллерные T-клетки; Т — T-лимфоциты; αβТ — T-клетки с TCR, содержащими α- и β-цепи; γδТ — T-клетки с TCR, содержащими γ- и δ-цепи; CD4 — T-хелперы; CD8 — цитотоксические T-лимфоциты

- 2) клетки Клара — защита эндотелия путем секреции различных антимикробных компонентов, экспрессия ферментов системы цитохрома P450 с детоксикацией ингаляционных субстанций, регенерация бронхиального эпителия путем пролиферации и дифференцировки в различные типы эпителиальных клеток, замещение функции базальных клеток в мелких воздухоносных путях, продукция сурфактанта и слизи;
- 3) бокаловидные клетки — основные источники слизистого секрета в легких;
- 4) М-клетки — специализированные клетки, осуществляющие презентацию антигена из просвета респираторного тракта иммунным клеткам;
- 5) базальные клетки — предшественник реснитчатых и бокаловидных клеток;
- 6) нейроэндокринные клетки легких — способствуют дифференцировке и пролиферации пневмоцитов II типа и нейроэндокринных клеток, могут способствовать функционированию врожденной и адаптивной иммунной системы в легких;
- 7) пневмоциты I типа — отвечают за газообмен в легких;
- 8) пневмоциты II типа — основной источник сурфактанта в легких.

Что же касается **растворимых факторов эпителиальной защиты**, то их также имеется достаточно большое количество. Их можно объединить в несколько групп.

1. Слизистый секрет, представляющий собой тонкий жидкий слой, покрытый слоем слизи, со-

стоящей из крупных (>1000 кДа), сильно гликозилированных белков (например, муцины). Такое выраженное гликозилирование приводит к адсорбции воды и формированию гелевых структур слизи. У человека более 20 генов, кодирующих муцины, ассоциированные с мембраной (MUC1, MUC4 и др.), и секретирующиеся муцины (MUC2, MUC5AC, MUC5B и др.) [11]. Большинство генов муцина слабо экспрессируются на постоянной основе, но при определенных условиях (бактериальная или вирусная инфекция, табакокурение, аллергическое воспаление) гиперплазия бокаловидных клеток приводит к быстрому и значительному усилению секреции муцина [12, 13]. Из секретируемых муцинов два являются наиболее важными при развитии воспалительных заболеваний дыхательных путей: MUC5AC в бокаловидных клетках и MUC5B в клетках подслизистых желез [14, 15, 16]. Слизистый секрет совместно с биением ресничек внутри жидкого слоя формируют механизм мукоцилиарного клиренса ингалярованных частиц в проксимальном направлении. Внутриклеточная цитоплазматическая часть мембран-ассоциированных муцинов может также служить для передачи сигнала внутрь клетки, участвуя в регуляции функций эпителиальных клеток [18].

2. **Сурфактант легких** — сложный комплекс липидов (около 90%) и протеинов (около 10%), представленный в табл. 3.3. Именно содержащиеся протеины имеют большое значение с точки зрения иммунологической защиты, поэтому их целесообразно рассмотреть подробнее. Сурфактантные протеины (SP) А, В, С и D взаимодействуют с ФЛ и важны для метаболизма, стабильности сурфак-

танта, формирования монослоя. При этом SP-A и SP-D обладают важными иммунными функциями. Как и маннозосвязывающий лектин (молекула, активирующая систему комплемента по лектиновому пути), они могут образовывать комплексные олигомерные структуры. Эти сложные молекулы могут выполнять роль РАРМ при связывании с углеводными структурами, липидами и протеинами мембран различных микроорганизмов. SP-A и SP-D также могут напрямую подавлять бактериальный рост, повреждать мембраны бактерий, инактивировать липополисахариды и ингибировать вирусные инфекции. Они могут выполнять роль опсонов, фиксируясь на микроорганизмах и стимулируя фагоцитоз альвеолярных макрофагов [19, 20]. Некоторые авторы даже предлагают рассматривать SP-D вне сурфактантной системы, так как его основная функция — это клиренс сильно гликозилированных вирусов (таких как вирус гриппа) и участие в удалении апоптотических клеток [21]. Что касается SP-B, то это гидрофобный протеин абсолютно необходим для функционирования сурфактанта, и его полное отсутствие является причиной респираторного дистресса у новорожденных. SP-C не столь критичен для функционирования сурфактанта, однако его мутации или полное отсутствие могут приводить к развитию интерстициальных поражений [21].

3. В зольном слое слизистого секрета содержатся немаловажные факторы врожденного иммунитета, обеспечивающие защиту эпителия, которые объединены в группу антимикробных пептидов. Необходимость в предшествующей сенситизации для обеспечения эффективной защиты этими быстро реагирующими компонентами отсутствует. Их мишенями являются наиболее консервативные структуры микробов. В наиболее благоприятном для организма варианте развития событий при попадании патогена в легкие антимикробные пептиды обеспечивают защиту без активации адаптивных компонентов иммунной системы. Таким образом, данный вариант реагирования — энергетически эффективный для организма [6]. Поскольку антимикробные пептиды активно участвуют в инициации и регуляции воспалительного процесса, то часто их называют аларминами (от *alarm* — тревога). Основные представители антимикробных пептидов перечислены в табл. 3.4.

Существует два основных эволюционно консервативных семейства антимикробных пептидов в легких: дефензины и кателицидины. Дефензины представляют собой семейство небольших протеинов с внутренней антимикробной активностью, которые обнаруживаются на поверхности слизистых оболочек респираторного, гастроинтестинального и мочеполового тракта. В табл. 3.4 представлены

Таблица 3.3. Состав сурфактанта и функция основных компонентов [10 с изм.]

Компоненты сурфактанта	Функции
Липиды	
Дипальмитоил фосфатидилхолин (>50%)	Основной липидный компонент сурфактанта легких, минимизирует ПН в альвеолах
Липидные медиаторы (следовые количества резолвинов, простагландинов, лейкотриенов)	Иммуномодулирующие функции
ФЛ, отличные от дипальмитоил фосфатидилхолина (≈40%)	Влияет на физические свойства сурфактанта (вязкость и ПН)
Холестеролы (≈10%)	Влияет на физические свойства сурфактанта
Протеины	
Сурфактантный протеин А (50–70%)	Продуцируется пневмоцитами II типа. Опсонизация патогенов; формирование олигомерных комплексных структур, способных связывать углеводные и белково-липидные структуры патогенов; прямое ингибирование бактериальной пролиферации и вирусной инфекции; влияние на физические свойства сурфактанта
Сурфактантный протеин В (≈10%)	Влияние на физические свойства сурфактанта; ключевой структурный компонент сурфактанта; предположительно иммуномодулирующие свойства
Сурфактантный протеин С (различно)	Влияние на физические свойства сурфактанта; необходим для функционирования легких; предположительно иммуномодулирующие свойства
Сурфактантный протеин D (различно)	Продуцируется пневмоцитами II типа. Опсонизация патогенов; формирование олигомерных комплексных структур, способных связываться с углеводными структурами патогенов; прямое ингибирование бактериальной пролиферации и вирусной инфекции; влияние на физические свойства сурфактанта; предположительно — регуляторный эффект на продукцию сурфактанта
Протеины плазмы (≈5%)	

Таблица 3.4. Основные представители антимикробных пептидов и их характеристика [10, 6]

Антимикробные пептиды	Характеристика
α -Дефензины	Выделяются нейтрофилами при развитии воспаления, широкий спектр антимикробной активности, рекрутирование и активация компонентов иммунной системы, индуцируют пролиферацию эпителиальных клеток, функция ингибитора протеаз с провоспалительным (ингибирование регуляторных протеаз) или протективным (ингибирование протеаз патогенов) эффектом. Возможно, прямые регуляторные функции (индукция продукции IL-8 эпителиальными клетками)
β -Дефензины	Компоненты слизистого секрета, преимущественная продукция эпителиальными клетками, широкий спектр антимикробной активности, рекрутирование и активация компонентов иммунной системы
Кателицидин	Компонент слизистого секрета, продуцируется миелоидными и эпителиальными клетками, секретруется при воспалительных стимулах в виде про-соединения, которое при разделении формирует различные продукты с широким спектром антимикробной активности. Уменьшает апоптоз нейтрофилов при воспалении, увеличивает хемотаксис различных иммунных клеток, действует на дифференцировку ДК и Т-лимфоцитов, стимулирует ангиогенез
Лактоферрин	Основной компонент слизистого секрета, продуцируется эпителиальными клетками и инфильтрирующими нейтрофилами. Агглютинирует и уничтожает бактерии, усиливая адгезию и продукцию супероксида нейтрофилами. Связывается с бактериями, распознавая консервативный карбогидратный участок на поверхности клетки. Различная антимикробная активность
Лизоцим	Компонент слизистого секрета. Значительное количество в проксимальных воздухоносных путях. Продуцируется эпителиальными, железистыми клетками, макрофагами. Связывает и гидролизует пептидогликаны бактериальной стенки. Наиболее активен в отношении грамположительных организмов. Сниженный уровень ассоциирован с предрасположенностью к острому бронхиту
Секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз	Основной компонент слизистого секрета. Продуцируется эпителиальными и железистыми клетками. Предотвращает повреждение эпителия легких, ингибируя протеазы, вырабатываемые клетками иммунной системы. Антибиотическая активность
Секреторная фосфолипаза A ₂	Компонент слизистого секрета. Продуцируется в основном макрофагами и ТК. Усиливает воспаление, расщепляя ФЛ с образованием предшественников липидных медиаторов. Ингибирует протеазы. Активирует макрофаги
Лактопероксидаза	Компонент слизистого секрета. Продуцируется слизистыми железами. Участвует в функционировании пероксидазы водорода как катализатор, приводя к образованию окисленных субстратов с бактерицидными свойствами
Секреторный протеин клеток Клара	Компонент сурфактанта. Продуцируется клетками Клара. Иммуномодулирующие функции. Ингибирует секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз

два наиболее важных типа дефензинов легких: α - и β -дефензины. Они осуществляют широкий спектр антимикробной активности против как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Дефензины увеличивают проницаемость бактериальной стенки, нарушая мембранный потенциал и приводя к высвобождению содержимого клетки. Следует отметить тот важный факт, что дефензины крайне чувствительны к концентрации соли, и они инактивируются при попадании в нефизиологичные условия в легких пациентов с МВ [6]. α -Дефензины DEFA1, DEFA3 и DEFA4 в основном продуцируются инфильтрирующими нейтрофилами и часто характеризуются как нейтрофильные пептиды человека (HNP — *human neutrophil peptides*). β -Дефензины человека DEFB1, DEFB103A, DEFB4A (которые раньше назывались β_2 -, β_3 - и β_4 -дефензины соответственно) наиболее хорошо охарактеризованы. DEFB1 экспрессируется конститутивно, а экспрессия других индуцируется при появлении воспалительных стимулов [10].

Кателицидины представляют собой семейство катионных антимикробных пептидов, состоящих из консервативной сигнальной последовательности, кателиноподобного региона и активного пептида. Единственный человеческий кателицидин hCAP-18 содержится в виде про-формы в миелоидных и эпителиальных клетках. После секреции про-соединение расщепляется сериновыми протеазами, что приводит к образованию активных соединений с антибактериальной активностью [22].

Следует отметить, что **коллектины** (сурфактантные протеины A и D, свойства которых описаны выше) также являются яркими представителями антимикробных пептидов.

Таким образом, основная функция антимикробных пептидов — это их прямая антимикробная активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов. Некоторые пептиды могут нейтрализовать микробные токсины, такие как липополисахарид,

или приводить к агрегации патогенов, что способствует их элиминации из респираторного тракта. Многие антимикробные пептиды являются хемотаксантами для клеток врожденного (моноциты, нейтрофилы и др.) и адаптивного иммунитета (например, Т-клетки памяти), увеличивают экспрессию провоспалительных цитокинов этими клетками, участвуют в пролиферации эпителиальных клеток и в репаративных процессах, обладают ферментативными свойствами или способностью ингибировать некоторые энзимы [10, 23].

Система комплемента. Одним из важнейших элементов врожденного иммунитета являются белки системы комплемента, которая состоит из более чем 30 белков плазмы и некоторых регулирующих белков, представленных на мембранах клеток. Эти компоненты формируют три энзиматических каскада активации: классический путь, альтернативный путь и MBL-путь, которые схематично представлены на рис. 3.30.

Как видно из представленного рисунка, пути активации кардинально различаются особенностями первой фазы, тогда как фаза клеточного лизиса одинакова для всех трех путей. Образование мембраноатакующего комплекса приводит к формированию пор в мембране клетки-мишени

с последующим осмотическим лизисом. Факторы комплемента вырабатываются клетками печени — гепатоцитами (до 90% всех факторов системы комплемента), а также моноцитами и макрофагами, клетками почечного эпителия, эндотелиальными клетками. С7 и фактор D вырабатываются в нейтрофилах и жировой ткани соответственно. При развитии воспаления под влиянием цитокинов (IFN- γ , цитокины семейства IL-1) секреция белков комплемента усиливается. Дефицит этих компонентов ведет к подверженности к инфекциям, например, вызываемым нейссериями (недостаток С3 или компонентов мембраноатакующего комплекса) или пиогенными бактериями (недостаток С3). Дефицит С1, С4 или С2, напротив, может приводить к развитию аутоиммунной патологии вследствие неэффективного удаления иммунных комплексов антиген–антитело [49].

Помимо активационных механизмов существуют несколько ингибиторов системы комплемента, что необходимо для эффективного контроля воспаления и предотвращения неконтролируемой реакции. К таким регуляторам относят С1-ингибитор, фактор H, фактор I и некоторые другие. Дефицит или дисфункция, например, С1-ингибитора приводят к развитию ангионевротических отеков.

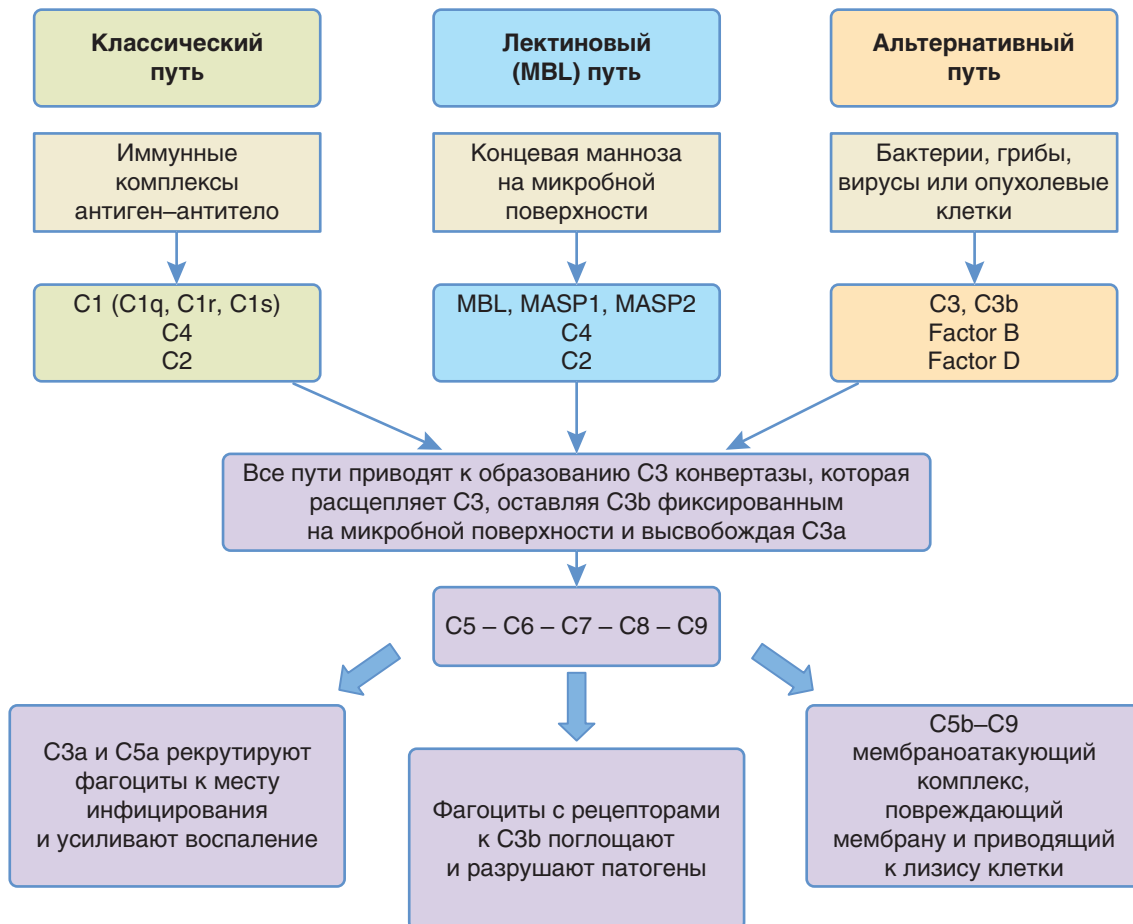


Рис. 3.30. Основные пути активации системы комплемента: MBL — маннозсвязывающий лектин, MASP — MBL-ассоциированная сериновая протеаза [по 49, 4 с изм.]

Клеточные компоненты врожденной иммунной системы

На клеточном уровне врожденная защита обеспечивается координированным функционированием эпителиальных клеток, резидентных макрофагов, ДК и их предшественников, рекрутируемых нейтрофилов и моноцитов. Реснитчатые и СК воздухоносных путей также играют очень важную роль в инициальной оценке ингалируемых частиц большого размера, с которыми они вступают в контакт.

Нейтрофилы — фагоциты, служащие основным эффекторным звеном врожденной иммунной системы [62]. Это клетки содержат три класса протеинов в гранулах: первичные (азурофильные) гранулы с миелопероксидазой, кислыми гидролазами, лизоцимом и дефензинами, вторичные (специфические) гранулы с лактоферрином, щелочной фосфатазой и лизоцимом и третичные желатиназные гранулы. Эти гранулы формируются последовательно при дифференцировке нейтрофилов в костном мозге. Наиболее эффективно содержимое гранул повреждает стрептококки, стафилококки и грибы (включая кандиды). Небезынтересным фактом будет то, что именно миелопероксидаза придает зеленый цвет гнойному секрету. Развитие нейтрофилов контролируется цитокинами, из которых главную роль играет G-CSF, а вспомогательную — GM-CSF, IL-3 и IL-6. Повышение содержания нейтрофилов в ус-

ловиях воспаления регулируется цитокинами IL-17 и IL-23. IL-23 индуцирует образование IL-17, а он стимулирует выработку G-CSF [3].

Нейтрофилы составляют от 50 до 70% всех циркулирующих лейкоцитов. За сутки в организме человека образуется и поступает в кровоток около 10^{11} нейтрофилов, что составляет около 100 г. В крови время их циркуляции составляет 7–10 ч, а пребывание в тканях от 3 до 5 сут. Около 20% нейтрофилов, выходящих из кровотока, мигрируют в микроциркуляторное русло легких [3]. Эти лейкоциты реагируют на большое количество хемокинов [67] (особенно на лейкотриен B₄ в качестве короткоживущего градиента [65] и IL-8 — длительно существующего [66]), в табл. 3.5 суммирован широкий спектр мембранных молекул нейтрофилов. Каким же образом они попадают в очаг инфекции? Дело в том, что нейтрофилы несут на своей мембране молекулы адгезии, которые распознают соответствующие (CD11/CD18) рецепторы на поверхности активированных эндотелиальных клеток (ICAM1) [68]. При этом развивается адгезия нейтрофилов к венозному эндотелию, роллинг вдоль эндотелиальной поверхности с последующей их остановкой и миграцией между клетками эндотелия в ткани в ответ на хемотаксические градиенты [63, 64]. В легких из-за небольшого диаметра капилляров скорость движения нейтрофилов замедляется с формированием функционального резервуара клеток. В нормальных условиях миграция нейтрофилов из крови в воздухоносные про-

Таблица 3.5. Мембранные молекулы нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов [3]

Группа молекул	Нейтрофилы	Эозинофилы	Моноциты
TLR	TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10	TLR-1, TLR-4, TLR-7, TLR-10	TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10
Лектиновые рецепторы	Дектин-1		DC-SIGN, дектин-1
Fc-рецепторы	FcγRII, FcγRIII, FcαR; при активации — FcγRI	FcγRII, FcγRIII, FcεRI, FcεRII, FcαR; при активации — FcγRI	FcγRI, FcγRII, FcγRIII; при активации — FcαR
Рецепторы комплемента	CR1, CR3; C3aR, C5aR, C5L2	CR1; C3aR	CR1, CR3, CR4; C3aR, C5aR
Цитокиновые рецепторы	Для G-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-17	Для GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13	Для M-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IFN-α/β, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, IL-21, TNF-α и т.д.
Хемокиновые рецепторы	CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CX3CR1
Интегрины	β2 — LFA-α, Mac-1, αDβ2; рецептор — ICAM-2	β1 — VLA-4; β2 — αDβ2	β1 — VLA-1, VLA-2, VLA-4, VLA-5, VLA-6; β2 — LFA-1, Mac-1, p150, p45, αDβ2; рецепторы — ICAM-2, ICAM-3
Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС)	МНС-I; при активации — МНС-II	МНС-I; при активации — МНС-II	МНС-I, МНС-II (при активации усиливается)
Костимулирующие молекулы	—	При активации — CD154	CD86 (слабо); при активации — CD80, CD86
Другие молекулы	CD14, CD13	CD9	CD14, CD13

странства не сопровождается повреждением эндотелиального или эпителиального барьеров, однако при наличии активационных сигналов нейтрофилы преактивируются в крови и их миграция может сопровождаться повреждением барьеров из-за выброса содержимого их гранул с увеличением проницаемости и развитием отека [69].

Нейтрофилы фагоцитируют бактерии и грибы, опсонизированные иммуноглобулинами или белками системы комплемента, учитывая наличие соответствующих рецепторов на мембране (см. табл. 3.5). Слияние фагосомы с первичными гранулами, содержащими миелопероксидазу и катионные антимикробные белки, приводит к формированию фаголизосомы. Нейтрофилы имеют выраженную микробицидную активность, реализующуюся в основном за счет генерации активных кислородных радикалов. Полиморфноядерные лейкоциты содержат большое количество дефензинов, имеющих антимикробную активность против как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, грибов и некоторых вирусов, а также стимулирующих выработку IL-8 эпителиальными клетками [71, 70]. В нормальных условиях активные компоненты фаголизосом не попадают во внеклеточное пространство, однако при интенсивном воспалении такое высвобождение происходит, что приводит к накоплению активных субстанций в альвеолярном пространстве с повреждением тканей [72].

При описании нейтрофилов необходимо остановиться еще на одном защитном механизме, который получил название «нетоз» [73]. NET (*neutrophil extracellular traps* — нейтрофильная экстрацеллюлярная ловушка) — это сетеподобные структуры, которые высвобождаются из нейтрофилов и состоят из хроматина, гранулярных и цитоплазматических протеинов, дефензинов, кателицидина и др., обладающих способностью захватывать в эти «сети» и уничтожать бактерии [75]. Нетоз отличается от апоптоза и некроза и изначально представлялось, что этот процесс облигатно приводит к программируемой гибели клетки [74], но позже было установлено, что при определенных условиях формирование NET не приводит к гибели нейтрофилов [76–78]. Формированию NET способствуют провоспалительные стимулы, включая липополисахарид и IL-8, при этом некоторые микроорганизмы (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* и *M. tuberculosis*) могут напрямую стимулировать образование NET нейтрофилами [79, 80]. Нейтрофилы селективно выбрасывают сети при контакте с патогенами большого размера (*C. albicans* или внеклеточные агрегаты *M. bovis*) [84]. Формирование таких внеклеточных «сетей» увеличивает плотность секретов в месте воспаления, приводя к формированию вязкого гноя, задерживающего микробы. При этом некоторые микроорганизмы (*S. pyogenes* и *S. pneumoniae*) вырабатывают внеклеточные ферменты, позволяющие

им разрушать ДНК, формирующие NET [81, 82]. Только часть нейтрофилов формирует NET [74], при этом пока не совсем ясно, объясняется ли это наличием определенного механизма, определяющего, в каких клетках разовьется нетоз, или тем, что только определенная субпопуляция нейтрофилов может формировать NET [83]. Подобный феномен описан не только для нейтрофилов, но и эозинофилов и ТК [5]. NET образуются не только при инфекционной патологии респираторной системы. Так, согласно последним данным, формирование сетей и их накопление ассоциировано с активацией врожденного иммунного ответа и участвует в патогенезе бронхиальной астмы и ХОБЛ [89], также отмечено повышение формирования NET при механической вентиляции легких [90]. NET фагоцитируются ДК и макрофагами [87].

Дисфункция нейтрофилов или их количественная недостаточность ассоциирована с резким увеличением предрасположенности к инфекциям. Нейтрофилы мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов. При этом при поступлении активационного сигнала из легких выход нейтрофилов из костного мозга может увеличиться в несколько раз. Скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью развивать метаболические процессы («кислородный взрыв») в течение нескольких секунд. Все это делает нейтрофилы оптимально приспособленными для осуществления ранних этапов иммунной защиты в рамках острой воспалительной реакции. Через 3–5 сут пребывания в тканях нейтрофилы подвергаются спонтанному апоптозу, и их фагоцитируют резидентные макрофаги, что предотвращает нанесение ущерба окружающим клеткам [3]. При этом макрофаги, которые фагоцитировали апоптотические нейтрофилы, начинают продукцию TGFβ и IL-10, которые имеют противовоспалительные эффекты, хотя это бывает не во всех случаях [5, 88]. При неэффективности фагоцитоза в нейтрофилах развивается некроз с усилением воспалительного процесса.

Таким образом, нейтрофилы могут подвергаться апоптозу, некрозу и нетозу. При этом важно отметить, что нейтрофилы сами активно участвуют не только в активации, но и разрешении воспалительного процесса, вырабатывая секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз, который инактивирует нейтрофильную эластазу [85]. После миграции в ткани нейтрофилы начинают продукцию липоксинов, ингибирующих рекрутирование полиморфноядерных лейкоцитов, выработку супероксид-анион радикала и активацию NF-κB, при этом также увеличивается апоптоз нейтрофилов макрофагами [86].

Важным элементом регуляции иммунного ответа и недопущения неконтролируемых воспалительных реакций являются различные варианты программируемой клеточной гибели (в отличие от некроза, когда происходит прямое разрушение

клеточной мембраны). **Апоптоз** реализуется в ответ на действие физиологических сигналов или в процессе срабатывания генетической программы клетки. Проявлениями апоптоза служат сморщивание клетки, уменьшение ее размеров, уплотнение наружной и внутриклеточных мембран (при сохранении их целостности) с деполяризацией, утратой микроворсинок и формированием вздутий, а также уменьшение размеров, уплотнение и фрагментация ядра с формированием апоптотических телец, которые затем фагоцитируются. Таким образом, в результате продукты распада клеток не поступают в межклеточное пространство и не вызывают воспалительной реакции, в отличие от некроза [3]. Эффективный апоптоз является непременным условием существования организма, так как его нарушения приводят к развитию неконтролируемого воспаления или аутоиммунного ответа. В последнее время также описаны **аутофагия** и **пироптоз**. Аутофагия — это процесс, при котором клетка разрушает свои собственные компоненты, при этом формируются аутофаголизосомы с деградацией содержимого. Аутофагию могут активировать сигналы от TLR или NOD-like рецепторов, а также цитокинов TNF- α и IFN- γ [49]. Протеины, вовлеченные в этот процесс, играют важную роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе на широкий спектр патогенов. Например, именно аутофагия способствует трафику микобактерий к лизосомам для деградации [91, 92]. Одним из важных вариантов гибели клеток является пироптоз [25, 58–61]. Данный феномен характеризуется разбуханием клетки, нарушением целостности плазматической мембраны и высвобождением провоспалительных медиаторов. Пироптоз является эффективным механизмом врожденного иммунитета, реализуя защиту против патогенов, которые попадают в цитозоль клетки (например, сальмонелла). При этом активируются инфламмосомы, что приводит к образованию большого количества IL-1 β и -18 при участии каспазы-1. Роль этого механизма в патологии легких еще необходимо исследовать.

Система **МФ** включает циркулирующие клетки, называемые *моноцитами*, и резидентные клетки тканей, которые называют *макрофагами*. **Макрофаги** — осуществляющие антигенпрезентацию фагоцитирующие клетки, которые способны производить широкий спектр цитокинов, смещая иммунный ответ в про- или противовоспалительную сторону. Основной функцией макрофагов является поглощение и уничтожение микробов, которая осуществляется благодаря наличию большого количества PRR. В первую очередь TLR. Ни на каких других клетках эти рецепторы не представлены так разнообразно, как на моноцитах и макрофагах. Это обеспечивает макрофагам и моноцитам возможность распознавать фактически все основные группы паттернов. Основные мембранные молекулы моноцитов представлены

в табл. 3.5. Механизм киллинга включает энзиматическую генерацию активных форм кислорода и азотистых соединений, которые токсичны для микробов, а также протеолитическое переваривание. Макрофаги также поглощают погибшие клетки собственного организма, включая нейтрофилы, аккумулярованные в месте инфекции, и клетки, поврежденные в результате травмы или нарушения кровоснабжения. Макрофаги распознают и поглощают апоптотические клетки до высвобождения их содержимого, которое может вызвать воспалительный ответ. Важные функции макрофагов — синтез цитокинов и участие в репарации поврежденных тканей посредством стимуляции ангиогенеза и синтеза, богатого коллагеном экстрацеллюлярного матрикса. Макрофаги разделяют на два подтипа: M1-макрофаги, которые смещают ответ в сторону Th1-варианта из-за влияния IL-12; и «альтернативно активированные» M2 — макрофаги, индуцируемые продукцией IL-4 и -13, которые промотируют Th2-тип ответа. Выделяют также «M2-подобные» макрофаги, которые активируются иммунными комплексами [49].

Как и на всех ядерных клетках организма, на поверхности макрофагов присутствуют МНС-I. При этом макрофаги относятся к АПК (вместе с В-лимфоцитами и ДК), и, соответственно, они экспрессируют МНС-II. Экспрессия молекул МНС-II усиливается при активации клеток. Презентация антигена является ключевым событием иммунного ответа, которое связывает реакции врожденного и адаптивного иммунитета. В ходе презентации молекула МНС распознается самим TCR и корецепторами — CD8 и CD4, обладающими сродством к молекулам МНС-I и МНС-II соответственно. Молекула CD4 в небольшом количестве экспрессирована на некоторых макрофагах, что делает их чувствительными к инфицированию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), для которого молекула CD4 служит основным рецептором. Помимо презентации антигена для эффективной активации Т-клеток необходима их костимуляция. Она достигается при взаимодействии пар молекул АПК и Т-лимфоцита. Со стороны АПК (в том числе макрофага) в роли костимулирующих выступают молекулы CD80 и CD86. Спектр секретируемых факторов крайне широк: цитокины семейства IL-1 (IL-1 β , -18, -1 α) и другие провоспалительные цитокины — TNF- α , IL-6, -12, -23, -27. Макрофаги продуцируют все 3 разновидности колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF и M-CSF), IFN (IFN- α , - β и - γ), противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF β , ростовые и ангиогенные факторы (фибробластный — FGF, тромбоцитарный — PDGF и сосудистый эндотелиальный — VEGF). Моноциты/макрофаги образуют большую часть провоспалительных хемокинов: CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES), макрофагальные воспалительные белки (CCL3, CCL4, CCL9, CCL10, CCL15, CCL18,

CCL23), макрофагальные хемотаксические белки (CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13) [3].

Резидентные альвеолярные макрофаги способны мигрировать в просвет альвеол. Их основные функции состоят во взаимодействии с ингалируемыми патогенами и частицами, очистке сурфактанта и подавлении развития нежелательного иммунного ответа. Некоторые возбудители (например, *M. tuberculosis*) резистентны к образованию фаголизосом макрофагами и остаются внутриклеточно в течение всей жизни макрофага. **Рекрутируемые** (воспалительные) макрофаги имеют выраженную провоспалительную защитную функцию, включающую киллинг микробных клеток (в первую очередь с помощью образования активных форм кислорода) и амплификацию воспалительного ответа путем продукции цитокинов, хемокинов и липидных медиаторов [5].

ДК образуются из миелоидных или лимфоидных предшественников и являются одними из основных в реализации врожденного иммунного ответа. Они также представляют собой важнейшее связующее звено между системами, врожденными и приобретенными механизмами защиты. ДК экспрессируют больше различных типов TLR и цитоплазматических рецепторов, чем любые другие клетки, что делает их наиболее универсальными сенсорами для PAMP и DAMP в организме. ДК формируют широкую субэпителиальную сеть на протяжении всего респираторного тракта.

Существуют два основных подтипа ДК: миелоидные и плазмоцитоподобные. **Миелоидные ДК** располагаются в тканях и лимфоидных структурах и являются профессиональными АПК, экспрессирующими CD11c и MHC-II. По эффективности презентации антигена они значительно превосходят макрофаги, что обусловлено прежде всего более высокой экспрессией на ДК MHC (особенно MHC-II), а также костимулирующих молекул. Важно отметить, что только ДК способны активировать наивные Т-лимфоциты. **Плазмоцитоподобные ДК** (которые так названы из-за внешнего сходства с плазматическими клетками — потомками В-лимфоцитов, секретирующими АТ) преимущественно располагаются в тканях. Учитывая, что они в значительно меньшей степени экспрессируют MHC-II, то и способность индуцировать активацию Т-лимфоцитов ограничена. Роль плазмоцитоподобных ДК во врожденной иммунной защите связана с тем, что они являются основным источником противовирусных цитокинов — IFN I-го типа (α , β , ω). Эта способность связана с тем, что клетки экспрессируют значительное количество эндосомальных TLR (TLR 3, 7, 8, 9), которые распознают нуклеиновые кислоты вирусов, интернализованных в клетку [49].

ДК особенно широко представлены в трахее и крупных воздухоносных путях, где происходит контакт с поступившими с вдыхаемым воздухом крупными частицами. После этого ДК переме-

щаются в лимфатические узлы, где осуществляют антигенпрезентацию наивным Т-клеткам антигена в комплексе с собственной молекулой гистосовместимости (без чего распознавание антигена Т-клетками невозможно). Решающим фактором в дальнейшей реакции иммунной системы является наличие PAMP, которые значительно повышают способность ДК к процессингу и презентации антигена. Активация PRR, расположенных на поверхности клеток или внутриклеточно, усиливает экспрессию генов, обеспечивающих врожденный иммунный ответ: CXCL хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL9, CXCL10 и CXCL11), CCL хемокинов (CCL1, CCL2, CCL7), цитокинов (TNF- α , IL-1 β , TGF β , IL-10), TLR (TLR2, TLR4, TLR9), факторов, обеспечивающих выживаемость клеток (BCL2, cIAP1, cIAP2, BCL10), антимикробных соединений (β -дефензины и кателицидины). Эти изменения обеспечивают миграцию полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов в воздухоносные пространства, увеличивают проницаемость эндотелия и эпителия для облегчения миграции воспалительных клеток, повышается микробный киллинг. Активация TLR ДК индуцирует их экспрессировать костимулирующие молекулы и цитокины, которые необходимы для дифференцировки наивных Т-клеток в эффекторные. Важнейший элемент, который обеспечивает саму возможность дальнейшего адаптивного иммунного ответа, — антигенпрезентация, и основными клетками, которые ее осуществляют, являются именно ДК. В зависимости от природы фактора, который вызвал активацию врожденного иммунитета, ДК направляют дифференцировку наивных Т-клеток в направлении различных типов эффекторных клеток, таких как Th1-клетки, продуцирующие IFN- γ , или Th17-клетки, продуцирующие IL-17. Когда же ДК встречаются с аллергенами, они вызывают экспансию Th2-эффекторных клеток, которые продуцируют цитокины (IL-4, -5, -13), способствующих в дальнейшем продукции IgE и развитию аллергической реакции немедленного типа.

Если PAMP отсутствуют, то каскадный механизм реакции развивается принципиально по другому сценарию. ДК расценивают захватываемые антигены как безопасные для организма, мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где индуцируют развитие толерантности CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, экспрессируя толерогенные рецепторы и растворимые медиаторы, которые воздействуют на наивные Т-лимфоциты, промотируя формирование регуляторных Т-клеток. При поступлении с воздухом мелких частиц (диаметром менее 5 микрон) они поступают в альвеолярный отдел, где фагоцитируются резидентными альвеолярными макрофагами. Этому способствует активность, например, сурфактантных протеинов А и D, которые являются PRR (как это было описано выше) и опсонизируют мишени, несущие PAMP,

облегчая фагоцитоз таких частиц альвеолярными макрофагами и интрасептальными ДК, которые попадают в воздухоносные пути и перемещаются по мукоцилиарному эскалатору или мигрируют в регионарные лимфатические узлы. При отсутствии РАРМ альвеолярные макрофаги также осуществляют крайне важную функцию снижения воспалительного ответа и активности адаптивной части иммунной системы, SP-A и SP-B, которые не связались с РАРМ, также снижают активность резидентных альвеолярных макрофагов. Таким образом, осуществляется предотвращение избыточного воспалительного ответа на безвредные ингалируемые вещества [3, 5].

Эозинофилы составляют небольшой процент от циркулирующих лейкоцитов. В крови они находятся меньше суток (от 30 мин до 18 ч), после чего мигрируют в ткани и пребывают там в течение 10–12 сут. Эти клетки постушают в воспалительный очаг в ответ на секрецию эотаксина-1 и RANTES. Их активация и выживание зависят от концентрации IL-5, GM-CSF и IL-3. Эозинофилы являются эффекторными клетками при аллергическом ответе и играют важную роль в противопаразитарной защите. Большинство белков эозинофилов повреждают клетки макропаразитов за счет активных белков, некоторые из которых (большой основной протеин, эозинофильный катионный протеин и эозинофильная пероксидаза) могут воздействовать и на нормальные клетки организма. Эозинофилам свойственна слабая фагоцитарная активность (ФА).

ТК и базофилы играют важную роль в IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности немедленного типа. Выделяют два основных подтипа ТК — ТК соединительных тканей (находятся в коже, и их гранулы содержат триптазу и химазу) и мукозальный тип ТК, который содержит только триптазу. На своей поверхности ТК несут высокоаффинный рецептор к IgE (FcεR1). Связывание с этим рецептором приводит к высвобождению преформированных медиаторов, среди которых гистамин и синтез широкого спектра цитокинов (TNF-α, IL-3, -4, -5, -8, -10, -13 и MCP-1).

НК-клетки, несмотря на то, что они являются клетками лимфоидного ряда, рассматриваются как неотъемлемая часть врожденной иммунной системы (см. рис. 3.29). Являясь цитотоксическими лимфоцитами, они не распознают антиген, так как не имеют антигенраспознающего рецептора. НК-клетки, которые идентифицируют по наличию CD56 и CD16, осуществляют надзор, обнаруживая клетки, инфицированные вирусами. В этом случае активированные НК-клетки быстро вырабатывают большие количества IFN-γ, который ингибирует репликацию вируса. Кроме этого среди функций НК-клеток отмечается цитотоксическая активность в отношении измененных (трансформированных, инфицированных вирусами, подвергшихся действию стресса) клеток

организма. Пирофорен, гранзимы и гранулолизин — основные компоненты гранул НК-клеток, связанные с их цитолитической функцией. Их взаимодействие с АТ при реализации эффективных функций будет описано в части, посвященной адаптивному иммунитету. Они способны распознавать МНС-I в качестве маркера собственных клеток, который ограничивает их активность. При контактном цитолизе, занимающем 1–2 ч, происходит несколько этапов: распознавание естественным киллером клетки-мишени и формирование с ней контакта; активация естественных киллеров; программирование гибели клеток-мишеней; уничтожение клетки-мишени. В настоящее время НК-клеткам отводят важную роль в элиминации видоизмененных клеток, утративших признаки принадлежности данному организму (МНС-I) и приобретших новые признаки, сигнализирующие об опасности (стрессорные молекулы). В наибольшей степени такие изменения проявляются при опухолевой трансформации клеток и инфицировании их вирусами [3, 49].

Таким образом, ключевым элементом врожденной иммунной защиты легких служит распознавание РАРМ. Ее эффективность зависит от скоординированного функционирования эпителия воздухоносных путей, играющего важную роль в удалении патогенов, образовании слизи и клеток иммунной системы, вырабатывающих антимикробные пептиды, цитокины, хемокины и липидные медиаторы в ответ на активацию PRR. Функционирование гуморальных и клеточных элементов врожденной защиты в норме приводит к опсонизации патогенов, их фагоцитозу и уничтожению с использованием различных механизмов. При этом осуществляется ограничение чрезмерного воспалительного ответа. ДК являются ключевыми АПК и при отсутствии РАРМ обеспечивают толерантность к ингаляционным антигенам. При наличии же патоген-ассоциированных паттернов они участвуют в обеспечении дифференцировки Т-клеток в Th1, Th2, Th17 или Treg-эффекторные клетки, осуществляя связь между врожденными и адаптивными механизмами иммунной защиты [5].

Адаптивный иммунный ответ. Иммуноглобулины

Основным гуморальным компонентом адаптивного иммунного ответа являются АТ, вырабатываемые плазматическими клетками, дифференцирующимися из В2-лимфоцитов. Как уже отмечалось, клеточный и гуморальные компоненты тесно взаимосвязаны между собой, и эффективный иммунный ответ возможен только при согласованном действии всех компонентов адаптивного и врожденного иммунитета.

Иммуноглобулины представляют собой гликопротеины, которые существуют в виде мембранных рецепторов В-клеток или растворимых

молекул, секретируемых плазматическими клетками. Именно контакт антигена с BCR является одним из необходимых стимулов к активации В-лимфоцитов и дифференцировке в плазматические клетки с продукцией АТ той же специфичности, что и BCR. Растворимые АТ и мембранные иммуноглобулиновые рецепторы различаются только строением своей С-концевой части.

Мономерная молекула иммуноглобулина состоит из двух тяжелых (Н-цепи) и двух легких цепей (L-цепи). Принципиальное строение IgG приведено на рис. 3.31.

Как видно из рис. 3.31, легкие и тяжелые цепи соединены дисульфидными связями в единственном месте недалеко от С-конца легкой цепи. Легкие цепи содержат по 2, а тяжелые по 4–5 гомологичных сегментов (доменов), стабилизированных дисульфидными связями. Важнейшую роль в функционировании АТ играет N-концевой домен, который участвует в распознавании антигена, формируя антигенсвязывающий участок из переменных (*variable*) V_H - и V_L -доменов. Учитывая тот факт, что пары входящих в состав одного иммуноглобулина Н- и L-цепей идентичны, формируется два одинаковых антигенсвязывающих участка. В этой связи необходимо определить понятие «аффинность» АТ — силе связывания между одиночным антигенсвязывающим участком и антигеном, что может рассматриваться как показатель специфичности АТ к данному эпитопу. Аффинность АТ в значительной мере меняется в ходе иммунного ответа, и при повторном попадании антигена в организм происходит очень существенный рост аффинитета IgG АТ. Этот термин

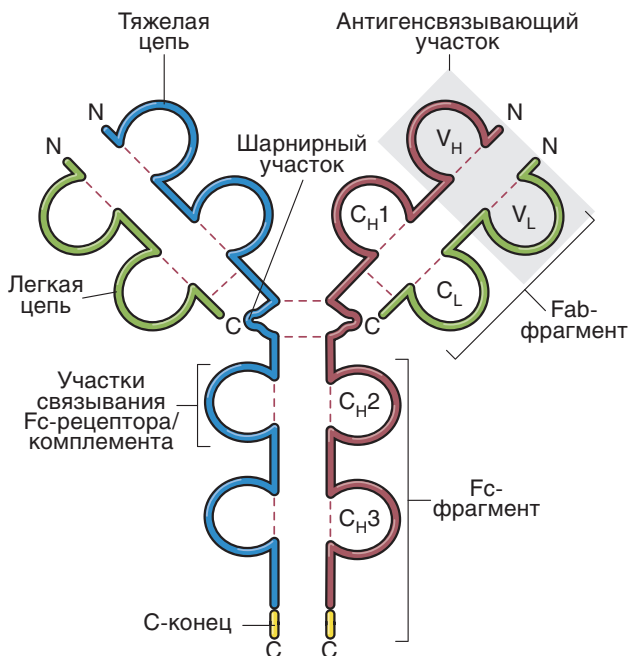


Рис. 3.31. Строение иммуноглобулина класса G. Пунктирными линиями показаны участки дисульфидных связей

необходимо отличать от **авидности** АТ, которая описывает силу кооперативных аффинных взаимодействий при наличии высокомолекулярных антигенов, содержащих большое количество эпитопов. Так, низкоаффинные молекулы IgM могут реализовывать высокоавидные взаимодействия с поливалентным антигеном, учитывая, что данное АТ может связать до 10 эпитопов. Таким образом, на авидность влияют аффинность АТ к антигену, количество антигенсвязывающих центров в молекуле АТ и пространственной доступностью антигена для связывания.

С-домены (от *constant*) АТ имеют постоянную структуру и обеспечивают активацию комплемента и взаимодействие с Fc-рецепторами клеток, реализуя, таким образом, эффекторные функции АТ.

Выделяют пять основных классов АТ: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. Данное разделение осуществляется по типу тяжелых цепей в составе иммуноглобулина, при этом каждый иммуноглобулин может содержать Н-цепи только одного изотипа (латинские буквы в названии иммуноглобулинов соответствуют греческим в обозначении изотипов Н-цепей — μ , γ , α , δ и ϵ). Иммуноглобулины всех классов могут содержать также два типа L-цепей — κ - или λ , в соответствии с чем их относят к К- или L-типам. У человека их соотношение составляет 2:1 соответственно. Среди IgG у человека выделяют 4 подкласса IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и 2 подкласса IgA — IgA1 и IgA2. Различия этих подклассов также обусловлены особенностями строения Н-цепей. Основные свойства иммуноглобулинов суммированы в табл. 3.6.

IgM — это первые АТ, экспрессирующиеся при дифференцировке В-клеток, что позволяет использовать повышение IgM как диагностический метод обнаружения недавнего контакта с патогеном. Мономерная форма имеет достаточно низкую аффинность, причем она не возрастает в процессе иммунного ответа (отсутствует созревание аффинитета). В молекуле IgM имеется пять субъединиц, которые соединены дисульфидными связями и J-цепью (рис. 3.32). Учитывая его размер, IgM не проникает через плаценту. Пентамер IgM активирует систему комплемента и в меньшей степени обладает возможностью опсонизации и нейтрализации активных центров.

Иммуноглобулины D (IgD) в сыворотке присутствуют в крайне малых количествах вследствие очень высокой чувствительности к протеолизу. IgD экспрессируется в составе BCR, роль в сыворотке не установлена.

IgA — преобладающий класс иммуноглобулинов секретов слизистых оболочек респираторного тракта. В высоких концентрациях содержится в грудном молоке. Имеется два подкласса IgA1 и IgA2 в зависимости от особенностей строения Н-цепи. Сывороточный IgA преимущественно мономер (более 90% представлено IgA1), в то время как секреторный IgA представлен в основном IgA2

Таблица 3.6. Основные характеристики и свойства иммуноглобулинов [3, 4, 41, 49]

Характеристики иммуноглобулинов	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Концентрация в сыворотке крови, мг/мл	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,1	0,00005
Молекулярная масса, кДа	970	184	146	146	170	146	160; димер — 300	188
Период полужизни в сыворотке, сут	5–10	3	21	20	7	21	6	2
Тяжелая цепь, строение Ig	μ пентамер	δ мономер	$\gamma 1$ мономер	$\gamma 2$ мономер	$\gamma 3$ мономер	$\gamma 4$ мономер	α мономер или димер	ϵ мономер
Транспорт через плаценту	–	–	+++	+	++	+/-	–	–
Транспорт через эпителий	+	–	–	–	–	–	+++ (димер)	–
Активация комплемента	+++	–	++	+	+++	–	+	–
Нейтрализация	+	–	++	++	++	++	++	–
Опсонизация	+	–	+++	При наличии Fc-рецептора определенного аллотипа	++	+	+	–

в виде димера. Секреторный компонент служит для транспорта IgA в секреты слизистых оболочек. Секреторный IgA связывается с поверхностью патогенов, блокируя их адгезию на слизистых оболочках и подвижность. В меньшей степени IgA

способен к опсонизации и активации комплемента. Селективный дефицит IgA — это наиболее частый первичный иммунодефицит, имеющийся у 1 из 400–700 человек, при этом у большинства протекает бессимптомно.

IgE — содержание в сыворотке очень низкое, но значительно увеличивается при аллергической патологии, реакциях гиперчувствительности или паразитарных инвазиях. Переключение В-клеток на продукцию IgE индуцируется IL-4 и IL-13. IgE имеет высокую аффинность к FcεR1, который экспрессируется на тучных клетках, базофилах, клетках Лангерганса и таким образом может сохраняться в течение месяцев. Связывание аллергена двух молекул IgE, фиксированных на тучных клетках или базофилах, приводит к выбросу провоспалительных медиаторов, формирующих картину немедленной гиперчувствительности.

IgG имеют самую высокую концентрацию в сыворотке и самую высокую продолжительность жизни среди всех АТ. Обладают высоким аффинитетом. Выделяют четыре подкласса IgG: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, в зависимости от строения H-цепи. Эти подклассы отличаются по своим эффекторным свойствам: IgG1 и IgG3 эффективны в привлечении фагоцитов и киллерных клеток (эти иммуноглобулины распознаются Fcγ-рецепторами различных типов), а также в активации комплемента. IgG1, играющий важную роль при ответе на респираторные вирусы, составляет более половины всех АТ, образующихся при иммун-

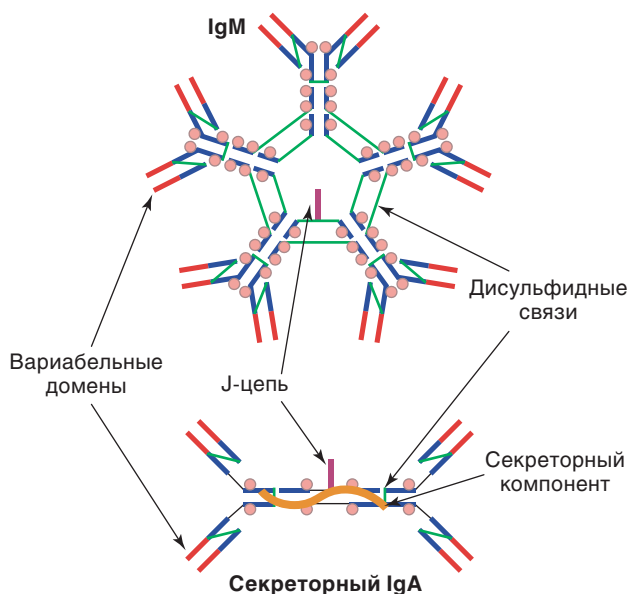


Рис. 3.32. Строение иммуноглобулина М и секреторного иммуноглобулина А [по 3 с изм.]. Синими линиями отмечены константные, красными — переменные домены, фиолетовыми — J-цепь, зелеными — дисульфидные связи. Розовые круги обозначают участки гликозилирования

ном ответе. IgG3 наиболее эффективно активирует комплемент и активно участвует в первичном иммунном ответе на респираторные вирусы. Также IgG3 является основным подклассом иммуноглобулинов при ответе на *Moraxella catarrhalis*. Защитная активность IgG2- и IgG4-АТ выражена менее значительно в связи со слабым взаимодействием с Fcγ-рецепторами и рецепторами комплемента. Их роль состоит преимущественно в прямой нейтрализации патогенов. IgG2-АТ чаще всего индуцируются полисахаридными антигенами, такими как пневмококковые и менингококковые бактерии. IFN-γ индуцирует переключение на продукцию IgG2. Необходимо отметить, что IgG4 — это единственный подкласс IgG, который не активирует комплемент. Содержание данного подкласса АТ повышается после проведения аллергенспецифической иммунотерапии. Клиническое значение дефицита различных подклассов IgG остается противоречивым, но представляется, что при этом чаще развиваются различные респираторные инфекции. Недостаточность IgG2 — это наиболее часто встречаемый дефицит подклассов IgG иммуноглобулинов у детей, а IgG3 — у взрослых. У некоторых пациентов с дефицитом IgA выявляется также и недостаточность IgG2 и IgG4, что также может быть причиной предрасположенности данных пациентов к инфекционным заболеваниям.

Не вызывает сомнения важность АТ для реализации функции иммунной защиты организма, при этом зачастую нет полного понимания, каким именно образом наличие АТ против, например, стафилококка может способствовать элиминации возбудителя из организма, учитывая, что размер АТ в десятки раз меньше размера клетки-патогена. В этой связи необходимо описать **основные функции АТ**, которые можно объединить в три большие группы [3, 41].

1. Блокада активных центров патогенов и нейтрализация токсинов. Это происходит при соединении АТ с активным центром, отвечающим за реализацию той или иной функции патогена. Например, пространственная блокада функциональной группы токсина присоединившимся АТ приводит к дезинтоксикации. Именно на этом основана серотерапия и серопротекция дифтерии, бешенства и заболеваний, вызываемых анаэробами. Соединение блокирующих АТ с вирусами приводит к снижению инфицирования ими клеток. Нейтрализация антигенов является основной функцией АТ субклассов IgG2 и IgG4, которые слабо связывают комплемент и не взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов. Для IgA характерна способность блокировать участки патогенов, необходимые для передвижения или адгезии к эпителиальным поверхностям. Именно такой блокирующий эффект является одним из основных механизмов действия секреторных АТ.

2. Активация комплемента. Соединение АТ с антигенами на поверхности клеток-мишеней приводит к изменению конформации самих АТ, при которой становятся доступными участки тяжелых цепей (C_{H2} и C_{H3}) для связывания с C1q-компонентом комплемента. Далее происходит каскадная активация комплемента по классическому пути. Это приводит к опсонизации (облегчению фагоцитоза) вследствие распознавания фагоцитами с помощью C3-рецептора белков системы комплемента на поверхности клеток. Также реализуется прямое цитолитическое действие комплемента при формировании мембраноатакующего комплекса с участием C9-компонента с нарушением целостности клеточной стенки и последующей ее гибелью. Данный механизм характерен в большей степени для IgM, IgG1 и IgG3 АТ, так как они имеют высокое сродство их Fc-доменов к C1q комплемента. В меньшей степени этим свойством обладают IgG2. АТ могут активировать комплемент и по альтернативному пути, но это зависит от плотности расположения эпитопов и соотношения АТ/антигенов.

3. Активация эффекторных клеток. АТ, связываясь с антигенами на поверхности клеток, могут и без участия комплемента осуществлять опсонизирующее действие. При этом происходит связывание Fc-рецепторов фагоцитов с участками в доменах C_{H2} и C_{H3} тяжелых цепей иммуноглобулинов. Такой же механизм реализуется при элиминации растворимых иммунных комплексов макрофагами. Важен также феномен облегчения контактного цитолиза NK-клетками, что особенно важно, например, при соединении АТ с опухолевыми клетками. Каким же образом обеспечивается избирательность взаимодействия иммуноглобулинов с теми или иными эффекторными клетками? Дело в том, что на различных клетках располагаются разные типы Fc-рецепторов. Так, на моноцитах — преимущественно FcγRI-рецепторы (CD64), с которыми соединяются IgG1, IgG3 и в меньшей степени IgG4-АТ. Если на поверхности макрофагов имеется значительное количество связавшихся с Fc-рецепторами АТ одной специфичности, то такие армированные макрофаги получают возможность распознавать антиген с помощью фиксированных на поверхности АТ, несмотря на то что сами клетки не обладают такой способностью. На нейтрофилах, эозинофилах, макрофагах, NK-клетках, Т-клетках располагаются FcγRIII-рецепторы (CD16), с которыми соединяются преимущественно IgG1 и IgG3, реализуя механизм антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. При связывании IgG с FcγR происходит активация ITAM (*Immunoreceptor tyrosine-based activation motif* — активационный

тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов) или ИТИМ (*Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif* — ингибирующий тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов). При активации ИТАМ (например, при связывании с рецепторами FcγRI и FcγRIII) активируются фагоцитоз, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, выброс медиаторов воспаления, усиление антигенпрезентации, а при активации ИТИМ (при связывании с рецепторами FcγRIIb, располагающимися на лимфоцитах, в особенности на В-клетках) — напротив, блокируется клеточная активация, т.е. данный механизм является супрессорным. На поверхности ТК и базофилов имеются высокоаффинные FcεRI-рецепторы, которые связываются с IgE с активацией и выбросом гистамина и других вазоактивных и воспалительных медиаторов. Таким образом, различные классы и подклассы АТ могут реализовывать принципиально отличающиеся биологические функции, связываясь с различными Fc-рецепторами клеток.

Репертуар ВСР и антигенраспознающих участков АТ отличается огромным разнообразием. Специфичность АТ определяется последовательностью аминокислот антигенсвязывающего участка варибельного домена. Хотя информация для продукции иммуноглобулина кодирована в ДНК, возможность В-клеток к реаранжировке множества сегментов генов позволяет продуцировать АТ с фактически неограниченным разнообразием специфичностей. Последующие гипермутации вносят еще большее разнообразие в популяцию В-клеток [49]. В основе формирования такого разнообразия лежит несколько генетических механизмов, которые включают в себя генетическую рекомбинацию при формировании функционального гена Ig, комбинаторное разнообразие сочетания H- и L-цепей и соматическую мутацию реаранжированных генов [46–48]. Именно соматические мутации служат «тонкой настройкой» антительного ответа после первичного контакта с антигеном при развитии В-клеток памяти. Такие точечные мутации в полностью рекомбинированных VDJ (тяжелая цепь) и VJ (легкая цепь) генах приводят к повышению специфичности продуцируемых в последующем АТ к антигену. Несмотря на то что мутации носят случайный характер, но количество В-лимфоцитов с высокой аффинностью рецепторов селективно увеличивается (так называемое **созревание аффинитета**), так как более сильное связывание с антигеном приводит к большей стимуляции таких клеток. Обычно соматические мутации происходят в месте взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в зародышевых центрах лимфатических узлов или селезенки. В то время как В-лимфоцит может продуцировать АТ только одной специфичности, в течение существования клетки

может происходить переключение с продукции IgM на IgG, IgA или IgE, что получило название «**переключение изотипов**». Важно отметить, что исходная специфичность рецепторов сохраняется. Переключение изотипов обычно следует за стимуляцией В-лимфоцитов антигеном и зависит от факторов, выделяемых Т-хелперами. После прошедшего переключения В-лимфоцит уже не может вернуться к продукции IgM. Изменения в структуре АТ в течение гуморального иммунного ответа суммированы на рис. 3.33.

Учитывая изложенные механизмы, становится понятным динамика выработки АТ при первичном и повторном попадании возбудителя в организм. Если количество, скорость синтеза и специфичность IgM не претерпевают значимых изменений, то продукция IgG после первичной сенсибилизации при повторном попадании антигена в организм нарастает гораздо быстрее, чем при первом контакте, количество АТ значительно увеличивается, а их аффинитет повышается, что обусловлено образованием В-клеток памяти. В схематичном варианте это представлено на рис. 3.34.

Таким образом, в ряде случаев в клинической практике сопоставление уровней специфических IgM и IgG к тому или иному возбудителю позволяет определить фазу инфекционного процесса. Например, изолированное повышение IgM характерно для острой первичной инфекции, а одновременное увеличение IgM и IgG свидетельствует о реактивации инфекции или повторном инфицировании.

В-лимфоциты характеризуются их способностью продуцировать иммуноглобулины. Основное их свойство — экспрессия иммуноглобулинового рецептора для распознавания антигенов (ВСР). В-лимфоциты подразделяют на несколько подтипов: В1, В2 и МЗВ. Основной из них — В2-лимфоциты, или «обычные» В-клетки, которые локализованы в селезенке и лимфатических узлах (в том числе в фолликулах), костном мозгу, лимфоидных тканях кишечника; эти клетки отвечают за образование высокоспецифичных и высокоаффинных АТ разных изотипов. На мембране зрелой наивной В-клетки содержатся IgM и IgD (IgD отличает более высокая экспрессия). При этом мембранный IgM В-клеточного рецептора представляет собой мономер. Формирование репертуара ВСР в костном мозге происходит случайным образом, при этом возникает негативная селекция аутореактивных клонов. Если В-клетка имеет аутореактивный ВСР, то происходит либо «редактирование» данного рецептора, либо клетка подвергается апоптозу [93–95].

В-клетки несут на поверхности молекулы МНС не только I, но и II класса, а также костимулирующие молекулы CD40, CD86, а при активации — также CD80. Благодаря экспрессии этих молекул В-лимфоциты могут выполнять роль «профессиональных» АПК.

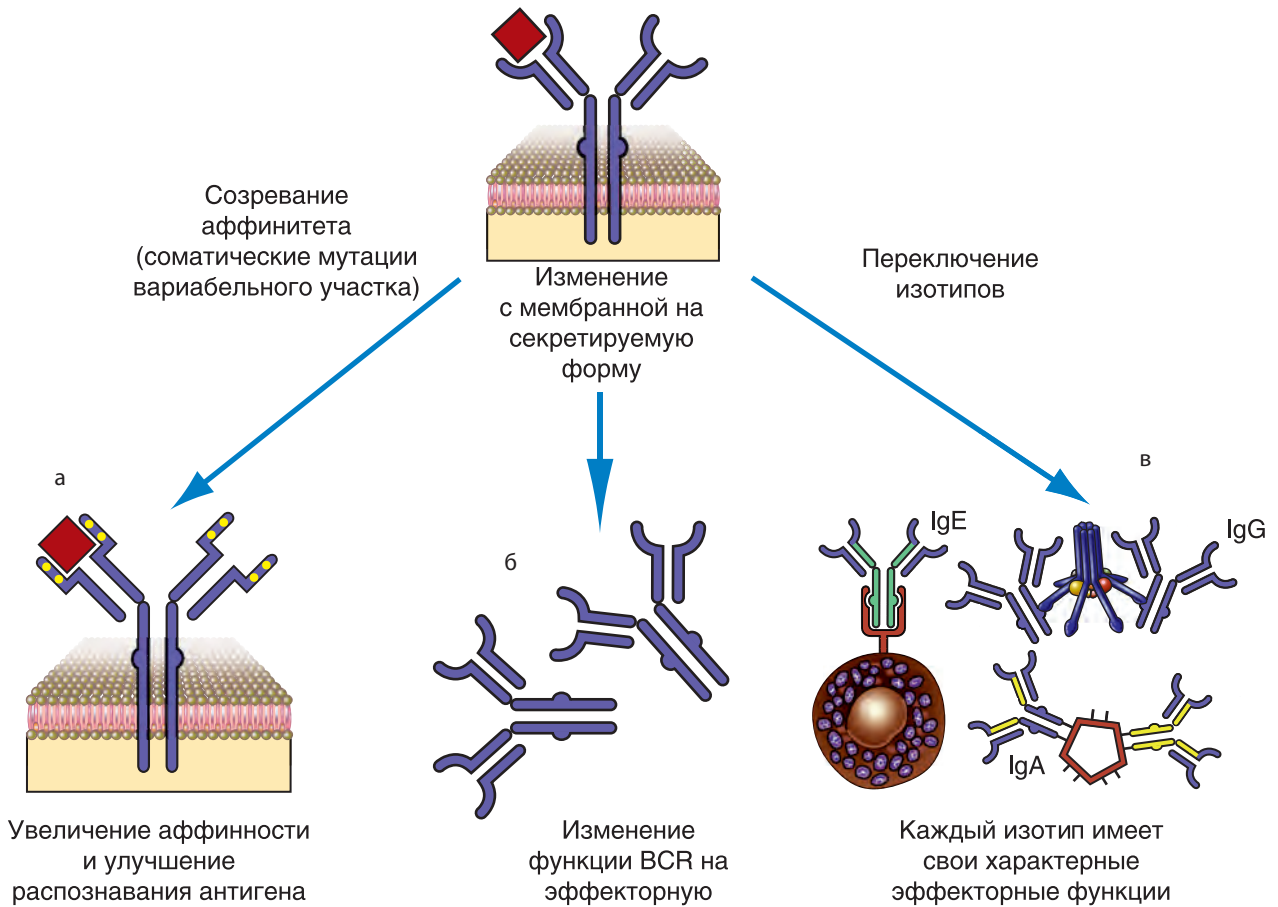


Рис. 3.33. Изменения в структуре антител в течение гуморального иммунного ответа [по 25 с изм.]. При созревании аффинитета мутации V-региона (желтые участки) приводят к увеличению специфичности антител без изменения эффекторных функций, связанных с C-концом (а). Активированные В-лимфоциты могут изменить продукцию связанных с мембраной антител, содержащих трансмембранный и цитоплазматический участки, на синтез секретируемых антител (б), что может происходить как до, так и после созревания аффинитета. При переключении изотипов иммуноглобулинов происходит изменение Fc-фрагмента (на рисунке показано желтым и зеленым цветом), что приводит к значительному изменению эффекторных функций (в)

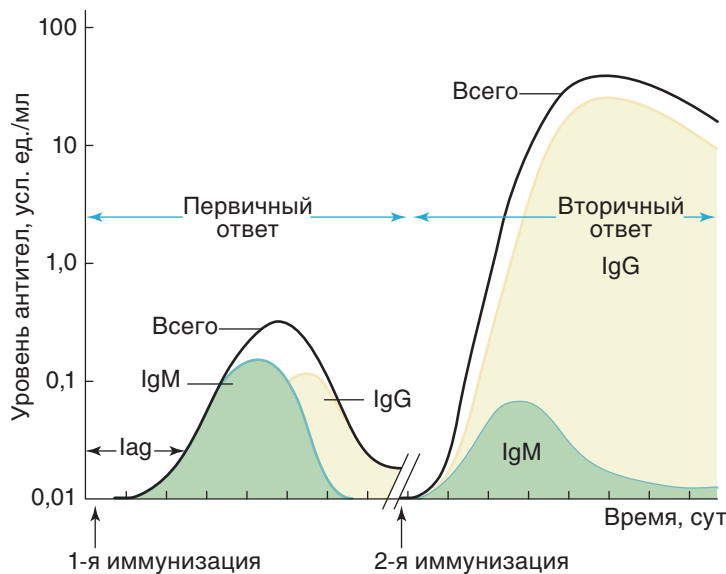


Рис. 3.34. Динамика образования иммуноглобулинов М и G при первичном и вторичном иммунном ответе [3]

У взрослых людей В-лимфоциты продуцируются в костном мозге, после миграции из которого продолжительность жизни В-клеток зависит от наличия контакта с антигеном в периферических лимфоидных тканях. Взаимодействие с антигеном при участии Т-хелпера приводит к началу синтеза большого количества АТ плазматическими клетками и формированием В-клеток памяти. На рис. 3.35 показаны взаимодействия В-клеток с внешними структурами для активации и начала пролиферации.

Связывание антигена с мембранным иммуноглобулином (mIg) В-клеточного рецептора служит источником первого активационного сигнала (1В), усиливающего экспрессию молекул МНС-II и костимулирующих молекул В7 (CD80 и CD86). Комплекс «антиген–рецептор» интернализуется, фрагменты антигена включаются в молекулы МНС-II, экспрессируемые на поверхности В-клетки. Т-клеточный рецептор Th2-клетки распознает комплекс МНС-II–пептид (индуцирует сигнал 1Т). Вместе с костимуляцией (сигнал 2Т) через CD28 это приводит к активации Т-клетки, экспрессии CD154 и секреции цитокинов. В результате взаимодействия CD40–CD154 возникает второй активационный сигнал для В-клеток (сигнал 2В), что приводит к экспрессии рецепторов для цитокинов. Цитокиновые сигналы, индуцируемые при связывании IL-2, -4, -5 с их рецепторами (3В), обеспечивают продвижение В-лимфоцитов по клеточному циклу и их пролиферацию. Следует отметить, что для синтеза АТ к мультивалентным небелковым антигенам

с повторяющимися детерминантами, такие как полисахариды, некоторые липиды, нуклеиновые кислоты, не требуется контакт с Т-лимфоцитами. Такие антигены называются *Т-независимыми* [96].

В воздухоносных путях В-клетки способны активироваться и дифференцироваться вне зависимости от вторичных лимфоидных органов. Их присутствие в воспалительных инфильтратах в воздухоносных путях коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов со многими респираторными заболеваниями, при этом продукция аутоантител часто ассоциирована с худшим прогнозом при воспалительной патологии [45, 97].

После активации антигеном класс антигенраспознающего рецептора В-клетки может изменяться: вместо IgM и IgD на мембране появляются иммуноглобулины других классов — IgG, IgE или IgA, при этом повышается аффинитет к стимулирующему антигену [3]. Через 4–5 дней после контакта с антигеном в циркуляции можно определить высокие титры IgM, а через 10–14 дней появляются определяемые уровни IgG (см. рис. 3.34).

Всего имеется шесть вариантов Fc-рецепторов к IgG. Среди них только FcγRIIb является ингибирующим рецептором и через ITIM снижает активацию клеток. Интересно, что FcγRIIb — это единственный FcγR, экспрессируемый на В-лимфоцитах и плазматических клетках. Важность этого факта обусловлена тем, что при перекрестном связывании FcγRIIb и BCR иммунными комплексами, которые содержат специфичный BCR-антиген, происходит прекращение антителопродукции В-лимфоцитами, т.е. таким образом обеспечива-

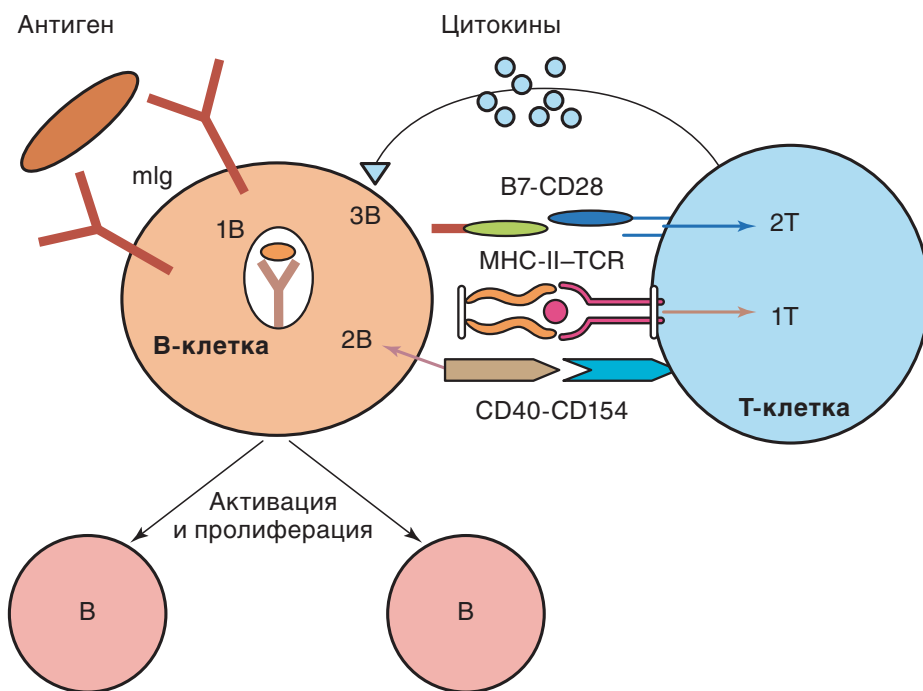


Рис. 3.35. Взаимодействие В-лимфоцитов с Т-хелперами и необходимые сигналы для активации В-клеток и начала продукции антител [3]

ется антигенспецифическое снижение синтеза АТ. Связывание с BCR обеспечивает специфичность действия иммунного комплекса на клон В-лимфоцитов, вовлеченный в иммунный ответ, а связывание с Fc-рецептором — реализацию ингибирующего эффекта. Если же происходит перекрестное связывание FcγRIIb без участия В-клеточного рецептора, то это приводит к индукции апоптоза В-лимфоцитов и плазматических клеток. Важно отметить, что при этом не затрагивается пул долгоживущих В-клеток памяти, которые при необходимости могут быстро дифференцироваться в плазматические клетки, обеспечивая гуморальную иммунную защиту при последующем попадании в организм данного антигена [42–45].

Полиреактивные В1-клетки локализованы в серозных полостях (в том числе плевральной) и барьерных тканях, несут рецептор с низкой специфичностью к антигену, спонтанно вырабатывают низкоаффинные АТ преимущественно IgM-изотипа, в том числе к аутоантигенам. Отличает эти клетки высокая экспрессия CD5. MZB — это отдельный подтип В-клеток, который в основном отвечает на полисахариды. После активации

эти клетки дифференцируются в короткоживущие плазматические клетки, которые продуцируют в основном IgM.

Т-лимфоциты [3, 4, 41, 49, 100–102]

Развитие адаптивного иммунного ответа зависит от специфического распознавания антигенов Т- и В-клетками, которые экспрессируют большое количество поверхностных молекул, характерных для различных подтипов лимфоцитов, которые обозначаются в соответствии с CD-номенклатурой (рис. 3.36).

Название Т-лимфоциты получили из-за того, что основные этапы своего развития эти клетки проходят в тимусе. Отличить данные лимфоциты можно по наличию на их мембране комплекса антигенраспознающего рецептора TCR и рецептора CD3. У большинства Т-лимфоцитов антигенраспознающий рецептор TCR состоит из двух цепей α и β. Гораздо меньшее количество лимфоцитов несет на своей мембране рецептор TCR, содержащий цепи γ и δ. Респираторная система отличается тем, что имеется большое количество γδТ-клеток,

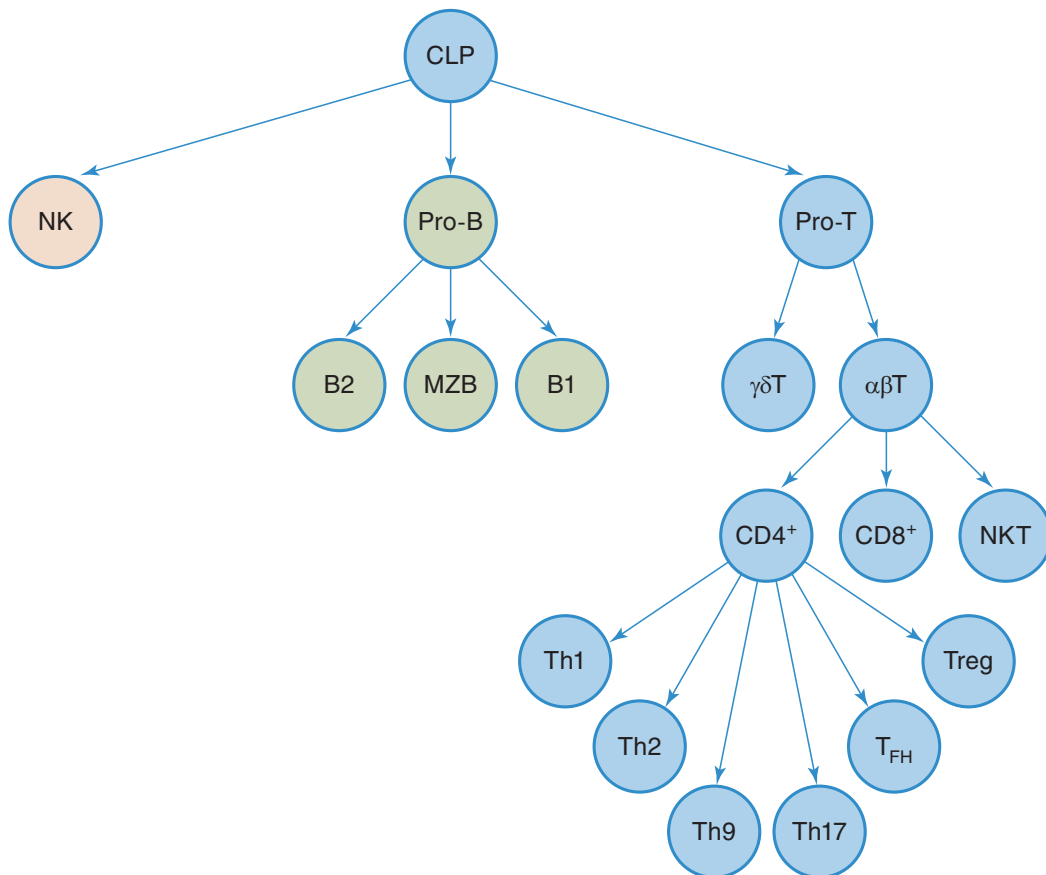


Рис. 3.36. Схематичное представление дифференцировки основных естественных и адаптивных субпопуляций лимфоцитов: NK — NK-клетки; Pro-B — про-В-лимфоциты; B1 — В1-лимфоциты; B2 — В2-лимфоциты; MZB — В-клетки маргинальной зоны селезенки; NKT — естественные киллерные Т-клетки; Pro-T — про-Т-лимфоциты; αβТ — Т-клетки с TCR, содержащими α- и β-цепи; γδТ — Т-клетки с TCR, содержащими γ- и δ-цепи; CD4⁺ — CD4⁺ Т-клетки; CD8⁺ — CD8⁺ Т-клетки; Th — Т-хелперы; T_{fh} — Т-фолликулярные хелперные клетки; Treg — регуляторные Т-клетки

которые локализуются интраэпителиально и могут являться резидентными для легких [50]. Роль $\gamma\delta$ Т-клеток в настоящее время продолжает интенсивно изучаться, и уже установлено, что они участвуют в формировании первой линии иммунной защиты, играя роль цитотоксических клеток, обладают иммунорегулирующим действием, так как ограничивают чрезмерно интенсивный иммунный ответ, выступая в качестве регуляторных Т-клеток, могут выполнять роль АПК в лимфатических узлах и способствуют регенерации эпителия при его повреждениях. Эти клетки являются «промежуточными» между врожденными и адаптивными механизмами иммунитета.

$\alpha\beta$ Т-клетки подразделяются на несколько подтипов, основными из которых являются $CD4^+$ - (хелперы) и $CD8^+$ - (цитотоксические) лимфоциты. Как уже отмечалось, эти лимфоциты распознают антиген только в комплексе с молекулой гистосовместимости собственного организма соответствующего класса, учитывая сродство к МНС I или II класса. $CD8^+$ Т-клетки взаимодействуют с

антигенами в составе МНС I класса (что свидетельствует о цитозольной локализации патогена или его продуктов), а $CD4^+$ Т-клетки — МНС II класса (что является сигналом о внеклеточной природе патогена).

Важно отметить, что для активации Т-клеток требуется больше стимулов, чем просто связывание TCR с антигеном в составе МНС. Для этого необходимы костимулирующие взаимодействия рецепторов на АПК и лимфоците, которые представлены на рис. 3.37. Каждая дополнительная молекула имеет соответствующий лиганд, с которым она специфически связывается. Например, $CD80$ и $CD86$ на активированных ДК связывается с комплементарным рецептором $CD28$ на поверхности Т-лимфоцита. Если $CD28$ исходно присутствует на большинстве Т-клеток, то молекула $CD80$ на ДК барьерных тканей почти отсутствует, а $CD86$ представлена на них в количестве, недостаточном для костимуляции. Усиление экспрессии молекул $CD80$ на ДК (а также и на других АПК) происходит при распознавании PAMP и реализуется в

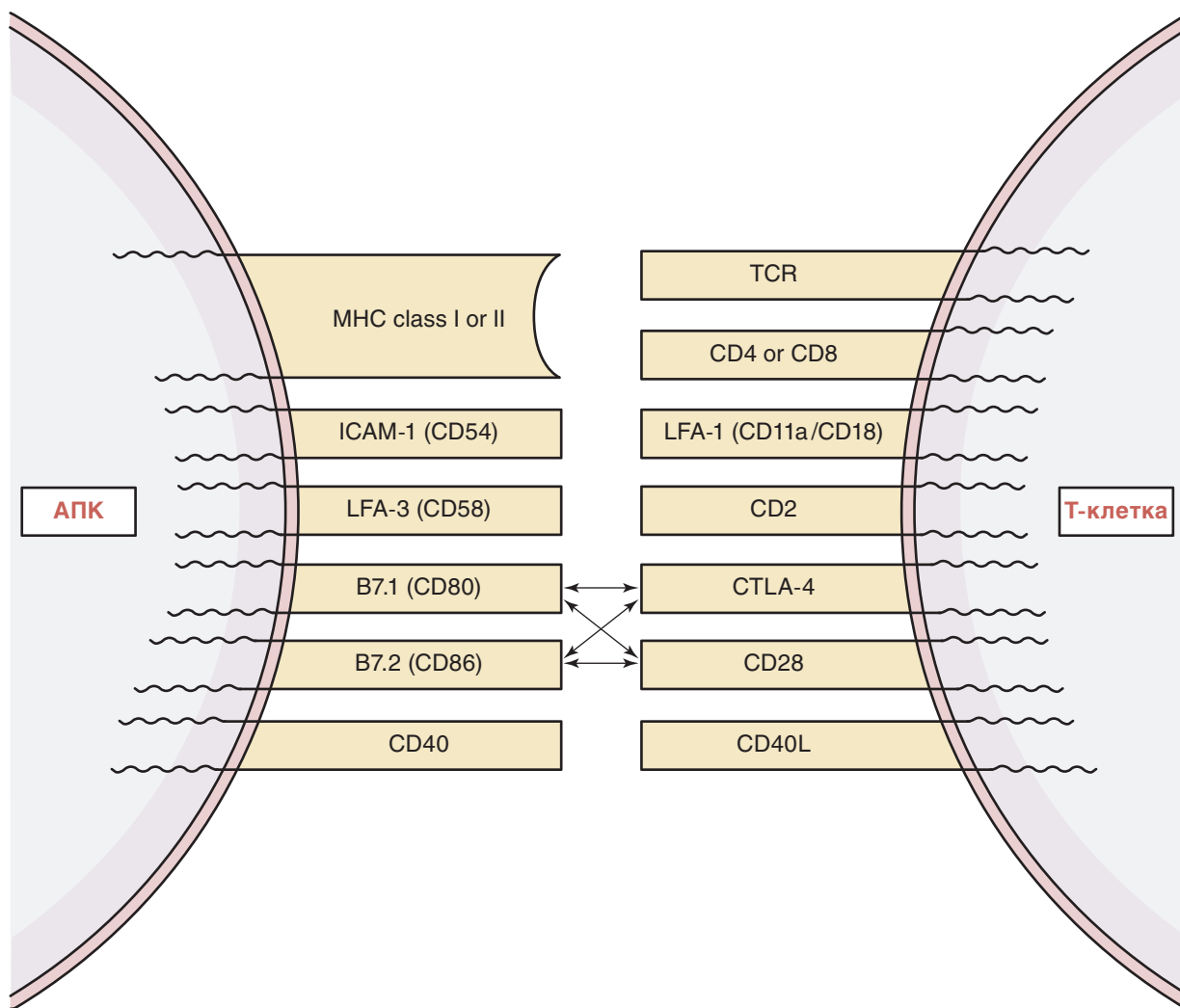


Рис. 3.37. Дополнительные и костимулирующие молекулы на Т-лимфоцитах и лиганды на антигенпрезентирующих клетках [24]

комплексе активации врожденного иммунитета. Таким образом, для запуска адаптивного иммунитета необходима предварительная активация клеток врожденного иммунитета. Функциональная костимуляция является ключевой для активации Т-клеток, так как при отсутствии такой костимуляции взаимодействие между TCR и МНС на ДК приводит не к активации лимфоцита, а напротив — к формированию анергии. При этом активация происходит и в направлении АПК, а через CD40 осуществляется дополнительная стимуляция АПК лимфоцитами. В частности, это приводит к дополнительной активации макрофагов и повышению бактерицидной активности этих клеток с формированием оксида азота и его производных. Это стимулирует разрушение внутриклеточных патогенов, резистентных к действию факторов врожденного иммунитета.

Взаимодействия рецепторов важны не только для активации иммунного ответа, но и для его ограничения, так как после выполнения Т-клеткой своих эффекторных функций происходит снижение экспрессии CD28 и повышение CTLA-4 (CD152). Рецептор CD152 также связывается с CD80 и CD86, но это приводит к деактивации эффекторного ответа, в условиях, когда в этом уже нет необходимости [24].

В соответствии со своим названием **молекулы адгезии** играют важную роль в клеточных взаимодействиях, в том числе адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Эти молекулы разделяются на несколько групп, среди них три большие основные группы: **интегрины, селектины и суперсемейство иммуноглобулинов**. Именно они обеспечивают миграцию клеток в очаг воспаления. При этом происходит селектинзависимый роллинг лейкоцитов вдоль активированного эндотелия. Затем формируются плотная интегринзависимая адгезия лейкоцитов и, наконец, транс-эндотелиальная миграция лейкоцитов, которая

происходит под влиянием хемокинов. Известно три варианта селектинов: P (от *platelet* — тромбоцитарный), E (от *endothelial* — эндотелиальный) и L (от *lymphocyte* — лимфоцитарный). Селектины распознают концевые остатки маннозы и фукозы, входящие в состав полисахаридов и гликоконъюгатов на лейкоцитах и эндотелиальных клетках. Интегрины состоят из пяти семейств, которые обеспечивают связывание лимфоцитов и моноцитов к эндотелиальному рецептору адгезии VCAM (*vascular cell adhesion molecule*). Нарушение экспрессии интегринов приводит к формированию тяжелых иммунодефицитных состояний. Суперсемейство иммуноглобулинов включает подсемейство ICAM (*intracellular adhesion molecule*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) и соединительные молекулы адгезии.

Также для клеточных взаимодействий необходимы **цитокины**, среди которых выделяют **IL** (обеспечивающие взаимодействие между клетками иммунной системы), и **хемокины** (стимулируют хемотаксис). Основные общие свойства цитокинов заключаются в коротком времени существования, быстрой деградации, местном действии, взаимодействии со специфическими рецепторами на поверхности клеток, что может приводить к их активации и дифференцировке или, напротив, к снижению активности. Цитокины в равной степени важны для реализации как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Цитокины участвуют во многих процессах, так как они имеют большое значение в кроветворении, тканевом гомеостазе, межсистемной передаче сигналов. Основные цитокины и их свойства приведены в табл. 3.7.

CD4⁺ Т-клетки продуцируют большое количество цитокинов и экспрессируют большое количество молекул, которые необходимы для пролиферации В-лимфоцитов с последующей продукцией АТ, а также эффективного функционирования CD8⁺ Т-клеток. МНС II класса, распознаваемые

Таблица 3.7. Основные цитокины и их свойства [3, 4, 41, 49]

Цитокин	Источник	Биологический эффект
IL-1	Макрофаги, ДК, В-клетки, эндотелиальные клетки, стромальные клетки	Продукция цитокинов, клеточная цитотоксичность, дифференцировка, пролиферация лимфоцитов, продукция иммуноглобулинов, выработка белков острой фазы
IL-2	Th1-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки	Т-клеточная пролиферация и дифференцировка, активация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов
IL-3	Th-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, ТК, эндотелиальные клетки, стромальные клетки	Пролиферация и дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток
IL-4	ДК, Th2-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, ТК	Рост и активация Т- и В-клеток, продукция МНС II класса, IL-6, TNF, CD23, CD72, фактор переключения на продукцию IgE, ингибция продукции IFN-γ, стимуляция продукции IL-5
IL-5	Th2-клетки, ТК, эозинофилы	Рост и дифференцировка В-клеток, пролиферация, хемотаксис, адгезия, активация, выживание и дегрануляция эозинофилов

Цитокин	Источник	Биологический эффект
IL-6	Макрофаги, ДК, Th2-клетки, эндотелиальные клетки, стромальные клетки	Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки, фактор переключения на IgG1 и IgA, стимулирует продукцию IL-1 и TNF- α , выработка белков острой фазы
IL-8	Макрофаги, эндотелиальные клетки	Фактор хемотаксиса и активации нейтрофилов
IL-9	Th2-клетки, ТК	Усиливает ответ В-клеток на IL-4, продукцию слизи, пролиферацию ТК, увеличивает выживаемость Т-клеток
IL-10	Макрофаги, Th1-клетки, Th2-клетки	Дифференцировка моноцитов в макрофаги, ингибирование экспрессии молекул адгезии и MHC II класса, ингибирование продукции IFN- γ и TNF, что приводит к переключению дифференцировки Т-клеток с Th1 на Th2
IL-12	Макрофаги, ДК, цитотоксические Т-лимфоциты, В-клетки	Активация NK-клеток, стимуляция продукции IFN- γ и TNF- α Th1-клетками, ингибирование синтеза IL-4, -5 и -10 Th2-клетками
IL-13	Th2-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, ТК	Сходно с IL-4, увеличивает продукцию интегрinov и MHC II класса, снижает продукцию IL-1 и TNF, профибротическое действие
IL-17	Th17-клетки, макрофаги	Аутокринная пролиферация и активация CD4 ⁺ -клеток, выброс IL-6, -8, G-CSF, PGE2, увеличивает экспрессию ICAM-1
IL-22	Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, макрофаги	Действие на неиммунные клетки тканей, предотвращает апоптоз гепатоцитов, индуцирует антимикробные пептиды в коже, способствует пролиферации кератиноцитов, ингибирует продукцию IL-4
TGF β (<i>transforming growth factor</i>)	Макрофаги, эпителиальные клетки, ТК, эозинофилы, Treg	Ингибируют рост, стимулированный IL-2, фактор переключения на IgA-ответ, ингибирует продукцию IgM и IgG, противодействует стимуляции IL-4 переключения на IgE, ингибирует цитотоксичность, профибротическое действие
TNF- α (<i>tumor necrosis factor</i>)	Моноциты/макрофаги	Сходно с IL-1, увеличивает апоптоз из-за фрагментации ДНК, индуцирует экспрессию MHC I и II класса, молекул адгезии, увеличивает цитотоксичность, кахексия, пирексия, стимуляция ангиогенеза
IFN- α	Моноциты/макрофаги, ДК, в меньшей степени — В- и NK-клетки, эпителий, фибробласты	Ингибирует репликацию вирусов, индукция MHC I класса, стимуляция NK-клеток, антипролиферативный эффект, стимулирует продукцию IL-12
IFN- β	Моноциты/макрофаги, фибробласты, эпителий	Ингибирует репликацию вирусов, индукция MHC I класса, антипролиферативный эффект
IFN- γ	Th1-клетки, NK-клетки, некоторые CD8 ⁺ -клетки, эпителий, фибробласты	Дифференцировка и активация с экспрессией Fc γ R, MHC I и II класса, синтезом оксида азота, IL-1 и TNF макрофагами? Переключение с Th2- на Th1-ответ, повышение цитотоксичности, активация CD8 ⁺ -клеток и NK-клеток, повышение адгезии лимфоцитов к эндотелию
G-CSF (<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)	Моноциты, фибробласты, эпителиальные клетки	Созревание и дифференцировка гранулоцитов
GM-CSF (<i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>)	Активированные макрофаги и Т-клетки	Пролиферация, дифференцировка, активация и выживание эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов, увеличение продукции цитокинов, дегрануляция эозинофилов

этим лимфоцитами, экспрессируются на АПК — В-лимфоцитах, макрофагах и ДК. При стимуляции антигенами CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в несколько классов эффекторных клеток (Th1, Th2, Th9, Th17, T_{FH} и Treg), идентифицировать которые возможно по профилю продуцируемых ими цитокинов. Следует отметить, что имеется значительное «перекрытие» профиля продуцируемых цитокинов различными типами клеток, равно как и значительная их фенотипическая пластичность [99]. В настоящее время открываются все новые классы CD4⁺ Т-клеток, которые регулируют как адаптивный, так и врожденный иммунный ответ за счет продукции различных цитокинов.

Th1-клетки участвуют в клеточно-опосредованном устранении патогенов. При патологических реакциях эти клетки, дифференцировка которых зависит от нуклеарного фактора T-bet, формируют гиперчувствительность замедленного типа. Основными цитокинами, которые продуцируют Th1-лимфоциты, являются IL-2, TNF-β и IFN-γ. Вырабатываемый ДК IL-12 увеличивает продукцию γ-IFN, что приводит к усилению эффекторных функций Th1-клеток и к ингибированию продукции IL-4, вследствие реципрокного регулирования активности Th2-лимфоцитов. Th1-клетки помогают осуществлять контроль над интравезикулярными инфекциями в макрофагах, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, которые могут избегать уничтожения внутри клеток. Однако если Th1-клетки распознают бактериальный антиген на поверхности инфицированного макрофага, то они значительно повышают активацию макрофага, стимулируя микробицидную активность. Также этот тип хелперов усиливает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Th2-клетки, дифференцировка которых зависит от нуклеарного фактора STAT6 и наличия IL-4, сами продуцируют IL-4, -5, -6, -9, -10 и -13, ингибируя при этом активность Th1-клеток. Данный тип Т-хелперов важен для пролиферации В-клеток и формирования антительного ответа. Учитывая спектр вырабатываемых цитокинов (IL-4 отвечает за переключение В-клеток с IgG- на IgE-ответ, IL-5 является сильным хемоаттрактантом и стимулятором эозинофилов, а IL-6 — провоспалительным цитокином), то становится ясной важная роль Th1-лимфоцитов в осуществлении противопаразитарного ответа и формировании картины многих аллергических заболеваний, таких как атопическая БА.

Th9-клетки, которые дифференцируются в присутствии IL-4 и TGFβ, продуцируют IL-9. Этот IL усиливает продукцию слизи в воздухоносных путях, пролиферацию ТК и усиление аллергического воспаления.

Дифференцировка **Th17-клеток** зависит от TGFβ, IL-6, -22 и -23 и регулируется RORγt и STAT3 транскрипционными факторами. Эти Т-хелперы вырабатывают IL-17, -22 и -21. IL-

17 крайне важен для активации и пролиферации нейтрофилов и участвует в защите против бактериальных и грибковых инфекций.

Одним из недавно открытых типов CD4⁺-лимфоцитов являются фолликулярные Т-хелперы (**T_{FH}-клетки**), которые представляют собой активированные CD4⁺ Т-хелперы, основными особенностями которых являются экспрессия транскрипционного фактора Bcl-6 и секреция цитокина IL-21. Также они могут стимулировать переключение изотипов иммуноглобулинов, вырабатывая IL-4 и, возможно, IL-13. При этом, в отличие от других типов Т-хелперов, T_{FH} остаются в лимфоидных органах.

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) являются подтипом CD4⁺-клеток, которые подавляют активность иммунных реакций и предотвращают аутоиммунный ответ. Выделяют естественные и индуцированные Treg. Естественные Treg, несущие на поверхности CD25 и экспрессирующие транскрипционный фактор FoxP3, развиваются в тимусе, их выживаемость зависит от IL-2. Индуцированные Treg (также экспрессирующие FoxP3) развиваются из наивных CD4⁺-лимфоцитов на периферии и зависят от TGFβ.

Так же как и некоторые В-лимфоциты, часть Т-лимфоцитов после активации антигенами дифференцируется в клетки памяти, которые долгое время существуют в спокойном состоянии. Эти клетки в дальнейшем обеспечивают быстрый и активный ответ на последующие встречи с антигеном, к которому они специфичны.

Для стимуляции иммунного ответа в ряде случаев применяют **адьюванты** — вещества, которые при использовании с очищенными белковыми антигенами вызывают максимальный ответ, опосредованный Т-клетками [25]. При этом стимулируется врожденный иммунный ответ в месте попадания антигена. Адьюванты используются как в экспериментальной иммунологии, так и при создании вакцин для клинического применения. Многие адьюванты, которые применяются для экспериментальных целей, представляют собой микробные продукты (убитые микобактерии или липополисахарид), взаимодействующие с TLR на поверхности клеток. При этом природа адьюванта влияет на характеристику иммунного ответа. Например, полный адьювант Фрейнда (содержащий микобактерии) способствует развитию Th1-клеток, а применение алюминиевых квасцов или столбнячного анатоксина приводит к дифференцировке по Th2-пути. Интересно, что нередко вакцинные препараты содержат комбинацию из вакцин против различных возбудителей и их анатоксинов, и при таком комбинировании может происходить взаимное усиление отдельных компонентов вакцин, т.е. определенные компоненты служат в качестве дополнительных адьювантов. Классический пример такой комбинации — вакцина АКДС, содержащая дифтерийный анаток-

син, столбнячный анатоксин и убитые *Bordetella pertussis*. В настоящее время известно достаточно много веществ, обладающих адьювантными свойствами: минеральные (алюминиевые квасцы — $Al(OH)_2$ и др.), растительные (сапонины), микробные [липополисахариды (ЛПС), полисахариды, пептидогликаны, бактерии и компоненты бактерий, вытяжки вакцины БЦЖ и т.д.], синтетические (полиэлектролиты и т.д.), цитокины, комплексные транспортные системы (липосомы и т.д.). В 1980-е годы в нашей стране был разработан принцип создания полностью синтетических вакцин на основе пептидов, конъюгированных с носителем, который представляет собой адьювант — азоксимера бромид (полиоксидоний) [3]. С этим соединением наиболее известны вакцины против гриппа, которые в настоящее время активно применяются в России. Наиболее часто применяемыми адьювантами в человеческих вакцинах являются алюминия гидроксид или фосфат, которые активируют ДК, что приводит к повышению экспрессии молекул гистосовместимости, костимулирующих молекул и активации продукции цитокинов, требуемых для активации Т-лимфоцитов. При этом стимулируется миграция ДК в лимфатические узлы, где находятся Т-клетки [25].

CD8⁺-лимфоциты осуществляют антигенспецифический клеточно-опосредованный ответ. CD8⁺-лимфоциты могут лизировать клетки, экспрессирующие специфические антигены (цитотоксичность), выбрасывать цитокины, стимулирующие воспалительный процесс или регулировать иммунный ответ. Цитотоксические Т-клетки распознают антигены в составе МНС I класса на поверхности клеток, чему способствует наличие рецептора CD8 в комплексе с TCR соответствующей специфичности. Таким образом, могут уничтожаться клетки, инфицированные вирусами, или опухолевые клетки, при условии того, что они экспрессируют распознаваемый антиген в комплексе с МНС I класса. Цитотоксические лимфоциты, как и естественные киллеры, используют несколько механизмов для уничтожения клеток. Первый состоит в том, что экспрессия Fas-рецептора на поверхности CD8⁺-лимфоцита и связывание с Fas-лигандом на поверхности клетки мишени индуцирует гибель клетки по механизму апоптоза. Второй механизм состоит в выбросе перфорина лимфоцитом после распознавания клетки-мишени и формировании комплекса цитотоксического лимфоцита и клетки-мишени с их поляризацией, повреждением мембраны клетки-мишени с образованием пор и цитолиз или апоптоз клетки вследствие проникновения внутрь гранзимов и TNF- α . При этом оставшиеся части клеток фагоцитируются и уничтожаются.

НКТ-клетки, которые также являются $\alpha\beta$ T-клетками, распознают липидные эпитопы, что происходит при участии «неклассических молекул МНС» — CD1. Эти комплексы распознаются

$\alpha\beta$ TCR ограниченной вариабельности и входят в «промежуточную зону» между врожденным и адаптивным иммунитетом (см. рис. 3.29).

НК-клетки являются важным компонентом врожденной иммунной защиты и могут уничтожать клетку-мишень даже при отсутствии антигеной или антигенной стимуляции, хотя и экспрессируют на мембране рецептор CD16, который распознает АТ, фиксированные на клетке-мишени. НК-клетки активируются неспецифически митогенами, IFN и IL-12. Эти клетки не имеют иммунологической памяти, и ключевой их задачей является распознавание собственных МНС I класса на клетках организма с помощью рецепторов, которые ингибируют цитотоксичность этих клеток. Поскольку многие вирусы приводят к снижению экспрессии МНС на инфицированных клетках, то НК-клетки, выявляя отсутствие МНС, уничтожают те клетки, которые не несут МНС I класса. Учитывая эти свойства, НК-клетки играют важную роль в осуществлении противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Также необходимо отметить, что НК-клетки принадлежат к так называемым врожденным лимфоидным клеткам (ILC — *Innate lymphoid cells*), в которые объединены несколько типов клеток с лимфоидной морфологией и эффекторными функциями, сходными с Т-клетками, но при этом не имеющих TCR.

Как же связаны все перечисленные выше механизмы в рамках одного процесса? Для того чтобы проиллюстрировать, каким образом взаимодействуют механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, целесообразно схематично рассмотреть модель реакции иммунной системы в ответ на попадание патогена в организм. В качестве примера приведен каскад защитных реакций при проникновении внеклеточных бактерий, что является частым событием в респираторной системе [по 3].

Инициальным моментом в развитии иммунного ответа в данной ситуации является распознавание РАРМ бактерий TLR-макрофагов, тучных и эпителиальных клеток с их активацией, секрецией провоспалительных цитокинов и миграцией лейкоцитов (нейтрофилов) в место проникновения патогена. Активация комплемента на их поверхности происходит не только по классическому, но и по альтернативному пути. Начинается секреция гуморальных факторов врожденного иммунитета — пентраксинов, дефензинов. При достаточности фагоцитарных механизмов патоген может уничтожаться без включения механизмов адаптивного ответа как менее выгодных для организма с энергетической точки зрения.

В рамках врожденного ответа активируются НКТ-клетки, секретирующие IFN- γ , и $\gamma\delta$ T-клетки. В1-клетки, которым не требуется контакт с Т-лимфоцитами для активации, вырабатывают естественные АТ (обычно IgM), специфич-

ные к распространенным антигенам бактерий. Связывание этих АТ с бактериями приводит к активацию комплемента по классическому пути, с опсонизацией и возможным лизисом бактерий.

При инфицировании бактериями активируется адаптивный иммунитет. ДК захватывают бактерии и их продукты (экзотоксины) и доставляют их в региональный лимфатический узел, где происходит презентация антигенного пептида CD4⁺ Т-лимфоцитам. При ответе на внеклеточные патогены активируются преимущественно Th2-клетки, хотя Th1- и Th17-клетки тоже образуются (последние необходимы для мобилизации нейтрофилов, а Th1-клетки — для обеспечения IFN- γ -зависимой составляющей гуморального иммунного ответа).

В очагах поражения и лимфатических узлах В-лимфоциты распознают антигены бактерий, обрабатывают их и презентуют преобразованным специфическим Th2-клеткам. В-клетки получают от Т-хелперов сигнал через костимулирующую молекулу CD40, а IL-4, секретируемый Th2-клетками, обеспечивает пролиферацию клона активированных В-лимфоцитов. В ходе иммунного ответа формируются Т- и В-клетки памяти.

В лимфоидных фолликулах при ключевом участии фолликулярных ДК формируются зародышевые центры. В них мигрирует большинство стимулированных В-лимфоцитов, а также фолликулярные CXCR5⁺-Т-хелперы. В зародышевых центрах происходят переключение изотипов BCR и «созревание аффинитета».

В-клетки поступают в апикальную зону зародышевых центров, где происходит дифференцировка плазматических клеток, которые мигрируют в красную пульпу селезенки, мозговые шнуры лимфатических узлов и (преимущественно) в костный мозг, где они секретируют АТ. АТ (в основном класса IgA) секретируются и в мукозальном отделе иммунной системы. Иммуноглобулины взаимодействуют с антигенами на поверхности внеклеточных патогенов. АТ, направленные против жгутиковых антигенов, обездвигивают клетку. Иначе говоря, АТ сами по себе могут осуществлять защиту от внеклеточных бактерий и их токсинов. Их защитный эффект реализуется также с участием фагоцитов (опсонизация) или комплемента, активируемого по классическому пути (эффекты опсонизации и лизиса).

Таким образом, на примере реакции на внедрение внеклеточных бактерий и других патогенов можно видеть, что защита реализуется с участием факторов врожденного иммунитета (преимущественно путем фагоцитоза) и адаптивного иммунитета, в данном случае гуморальных факторов — АТ, действующих самостоятельно или усиливающих защитные эффекты врожденного иммунитета. Другими словами, эффективный иммунный ответ как респираторной системы, так и организма в целом возможен только при скоординированном функционировании всех элемен-

тов иммунной системы — как врожденной, так и приобретенной.

Список литературы

См. 

3.5. Макрофаги и дендритные клетки легких

Л.Н. Лепеха

В системе защиты органов дыхания от проникновения чужеродного материала макрофаги легких (МЛ) выполняют роль эффекторов структурного гомеостаза, обеспечивающих постоянство внутренней среды. Они участвуют в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, моделируют различные варианты воспаления, процессы восстановления паренхимы и стромы [1–3]. Различные стороны деятельности МЛ связаны с наличием у них поглотительной, секреторной и антигенпрезентирующей способностей, выраженность которых варьирует в разных субпопуляциях. В настоящее время выделяют три основные разновидности легочных МФ:

- 1) резидентные макрофаги альвеолярной поверхности (АМ) и интерстиция (интерстициальные макрофаги — ИМ);
- 2) циркулирующие моноциты, выходящие во внутриальвеолярное пространство для трансформации в макрофаги воспаления (их еще называют макрофагами экссудата — МВ);
- 3) резидентные и циркулирующие ДК.

Долгое время считалось, что макрофаги и ДК легких являются компонентом единой для всего организма системы МФ, источник которой — полипотентная стволовая клетка костного мозга [4]. При ее делении продуцируются монобласты и промоноциты, которые после окончательного созревания поступают в кровь и составляют пул циркулирующих моноцитов. Под воздействием макрофагального колониестимулирующего фактора они мигрируют в разные органы, в том числе легкие, где дифференцируются в резидентные макрофаги. В современных, более поздних, исследованиях при изучении раннего эмбриогенеза на различных генетически детерминированных линиях мышей было показано, что в эмбриональном легком уже имеется пул примитивных резидентных макрофагов, несущих маркер F4/80, которые появляются еще в желточном мешке (рис. 3.38) [5, 6]. Помимо F4/80 эти клетки экспрессируют макрофагальный маннозный рецептор (ММР) и колониестимулирующий фактор-1 рецептор (КСФ-1R). Дифференцировка примитивных моноцитов в тканевые МЛ проходит под контролем IL-34 и КСФ-1 [7]. После того как главным местом гемопоэза становится эмбриональная печень, она про-

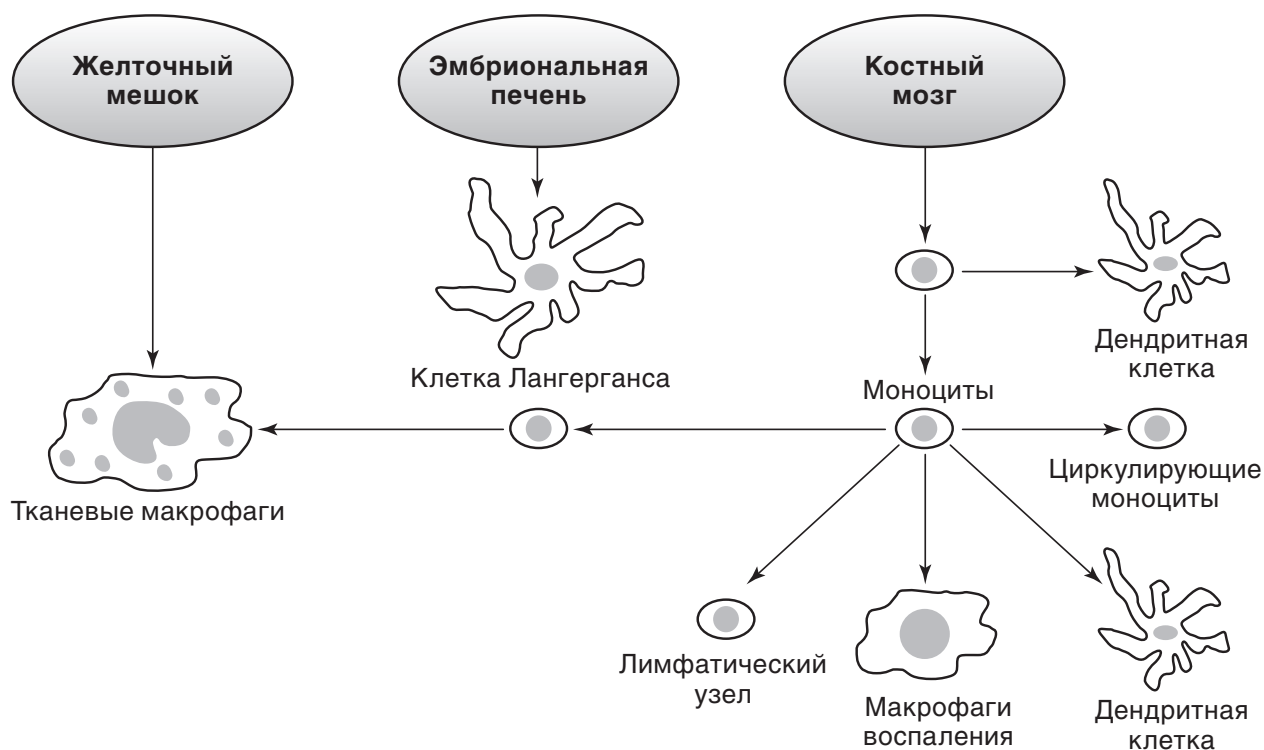


Рис. 3.38. Происхождение и пути дифференцировки мононуклеарных фагоцитов легких (модифицированная схема Wynn T.A. et al., 2013)

дуцирует клетки-предшественники для костного мозга АПК кожи (клеток Лангерганса). Кроме того, сообщается о возможном развитии в эмбриональной печени уникальной субпопуляции макрофагов, имеющих клеточный маркер CD11 [6]. Возможно, в эмбриональном легком изначально имеются МФ обоих пулов: из желточного мешка и эмбриональной печени. Они сохраняют пролиферативную активность и способны длительно поддерживать собственные субпопуляции [8]. Очевидно, одна из них может дифференцироваться на поверхности АЭ, а другая — в легочном интерстиции. Оба типа зрелых резидентных МЛ отличаются не только по локализации и микроокружению, но особенностям функционирования, профилю клеточных маркеров, ультраструктурной организации цитоплазмы.

Резидентные макрофаги

Резидентные АМ, так же как и ИМ, обеспечивают структурный гомеостаз РО, непосредственно выполняющего газообменную функцию легкого. Они обеспечивают независимый от иммунологических механизмов (врожденный) фагоцитоз чужеродного материала, попадающего на респираторную поверхность с воздухом или в интерстиций межальвеолярных перегородок со стороны крови. Альвеолярные макрофаги — самая большая субпопуляция МЛ. Именно эти клетки преобладают в материале БАЛ, который в настоящее время широко используют для цитологических исследо-

ваний [9, 10]. В 1 мл лаважа здорового некурящего человека обычно содержится $0,1-0,3 \times 10^6$ клеточных элементов, из которых АМ составляют 82–94%. У курильщика количество этих клеток в смыве повышается в несколько раз, тогда как жизнеспособность снижается с 97 до 80%. Что касается ИМ, то всестороннее изучение их биологических и функциональных характеристик ограничено методическими трудностями выделения и очищения от примеси других мононуклеаров, особенно АМ. Методы ферментативного ресуспензирования легочной паренхимы не получили широкого применения из-за инвазивного влияния на метаболизм и рецепторное поле ИМ. Поэтому до сих пор в исследовании этих клеток преобладают методы электронной микроскопии и иммуноморфологии. По данным разных авторов, ИМ составляют 10–40% общего числа АМ [3, 11].

Альвеолярные макрофаги

Альвеолярные макрофаги — наиболее изученная субпопуляция МЛ. Среди функций, которые эти клетки выполняют в РО, следует выделить:

- 1) участие в метаболизме и поддержании гомеостаза ЛС;
- 2) защита внутриальвеолярного пространства от проникновения чужеродного материала;
- 3) подавление воспалительного процесса на поверхности респираторного эпителия. Альвеолярные макрофаги располагаются в гипофазе внеклеточной выстилки альвеол, которая образует

естественную среду микроокружения этих клеток и во многом определяет их функциональную направленность. Ядросодержащая часть макрофага обычно лежит в нише между альвеолоцитами, тогда как апикальная — тесно прилегает к мембранам внеклеточного сурфактанта (рис. 3.39, а). Его обычные структуры в виде ТМ, а также видоизмененные формы в виде гигантских слоистых шаров определяются в составе фагосом АМ (рис. 3.39, б, в). Кроме того, в цитоплазме имеются включения осмиофильного пластинчатого материала, напоминающие секреторные гранулы альвеолоцитов II типа (ОПТ), которые являются ультраструктурным маркером зрелых АМ. Особенно крупные скопления этих клеток можно видеть во внутриальвеолярном пространстве после экзогенной или эндогенной стимуляции секреторной функции альвеолоцитов [12, 13]. Об активации фагоцитоза свидетельствует появление на поверхности АМ многочисленных инвагинаций и псевдоподий. Если в материал БАЛ ввести препарат нативного сурфактанта (например, Сурфактант-БЛ*, ООО «Биосурф»), то уже через 30–40 мин можно наблюдать все стадии активного

захвата его кольцевидных мембран АМ (рис. 3.40). Мембраны сурфактанта определяются как на поверхности фагоцита, так и в составе фагосомных вакуолей. Этот факт указывает на тесную функциональную связь АМ с различными компонентами системы сурфактанта и отражает активное участие в катаболизме альвеолярных фосфолипидов как одной из основных функций. Поэтому для АМ характерна высокая липазная и фосфолипазная активность, обеспечивающая расщепление липидов и ФЛ до лизосоединений и жирных кислот. При этом продукты метаболизма сурфактанта — макрофаги — используют для производства большой группы липидных витаминов и медиаторов (витамина Е, простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), которые регулируют межклеточные взаимодействия как внутри субпуляции, так и с другими клеточными элементами и системами [14]. Катаболизм макрофагальных фосфолипаз осуществляется протеазами типа ААТ, α_1 -антихемотрипсина, α_2 -макроглобулина, также характерных для АМ. Определенное значение в метаболизме легочных ФЛ имеют находящиеся на поверхности макрофагов специфические

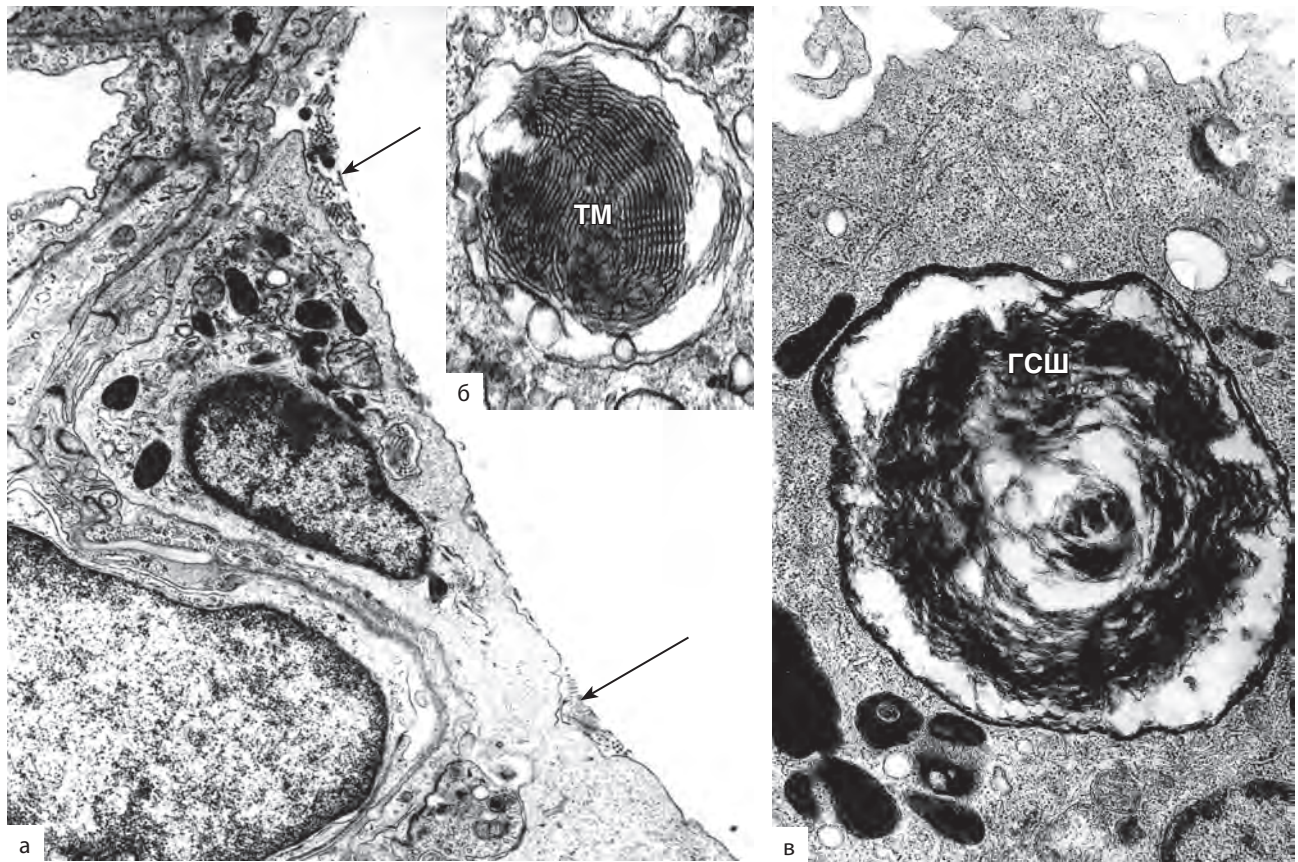


Рис. 3.39. Альвеолярный макрофаг в гипофазе внеклеточной выстилки альвеолы, под мембранами сурфактанта (обозначены стрелками). Трансмиссионная электронная микроскопия: а — общий вид, $\times 14600$; б — тубулярный миелин (ТМ) в фагосоме, $\times 39000$; в — фрагмент гигантского слоистого шара (ГСШ), $\times 29000$

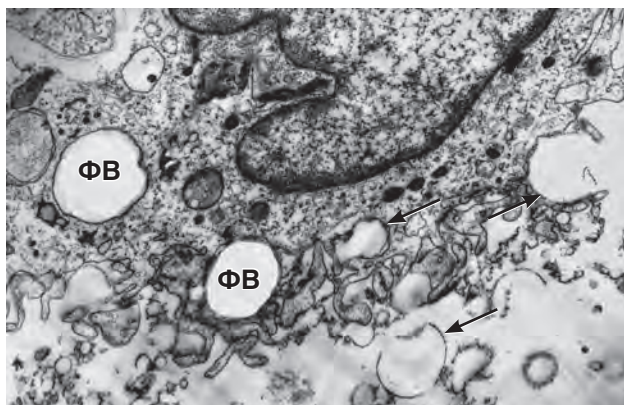


Рис. 3.40. Кольцевидные мембраны сурфактанта (обозначены стрелками) на поверхности и в составе фагосомных вакуолей (ФВ) альвеолярного макрофага в материале бронхоальвеолярного лаважа при туберкулезе легких. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 26\,000$

рецепторы — C1g [15]. Благодаря им, макрофаги могут захватывать молекулы нативного липопротеида или поглощают его ацелированные производные, которые используют в качестве основного субстрата для окислительного фосфорилирования. Запасы метаболического топлива депонируются в цитоплазме АМ в виде нерастворимых в воде нейтральных липидов. Превращение альвеолярных мононуклеаров в характерные «пенистые клетки»-липофаги наблюдается при липидных пневмопатиях различного генеза, а также при экзогенном аллергическом альвеолите и туберкулезе легких. В последнем случае их относительное процентное содержание в материале БАЛ может достигать 4–6% всех макрофагальных элементов. Нарушение в АМ катаболизма ЛС приводит к его чрезмерному накоплению в альвеолах и развитию альвеолярного протеиноза [16]. В этом случае макрофаги, которые можно обнаружить в составе внутриальвеолярного содержимого, отличаются слабым развитием лизосомального аппарата и большим числом фагосом, сохраняющих структуру видоизмененных или разрушенных мембран сурфактанта (рис. 3.41).

К настоящему времени накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о непосредственном участии ЛС в процессе поглощения АМ различных объектов фагоцитоза, попадающих на респираторную поверхность [17, 18]. Экспериментально доказано, что длительная ингаляция животным ультрамелких частиц чужеродного материала (угля, кремнезема и др.) приводит к усилению внутриклеточной выработки сурфактанта альвеолоцитами II типа (A2) и повышению ФА АМ [19]. Очевидно, попадая на наружную пленку сурфактанта, каждая такая частица сначала окутывается фосфолипипропротеидами и только после этого захватывается макрофагами. Благодаря специфическим белкам SPA и SPD, сурфактант выступает в качестве опсонизирующего факто-

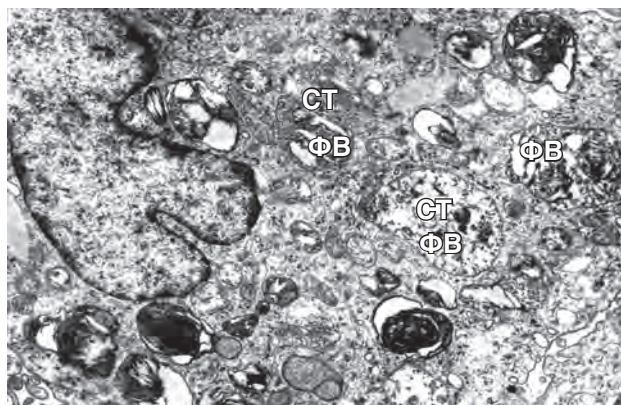


Рис. 3.41. Альвеолярный макрофаг со слабо развитым лизосомальным аппаратом и большим числом фагосом (ФВ), содержащих материал разрушенного сурфактанта (СТ) при альвеолярном протеинозе. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 16\,600$

ра [20]. Вместе с продуктами активации системы комплемента и АТ он принимает непосредственное участие в механизмах опсонинзависимого фагоцитоза различных микроорганизмов — основы естественной резистентности организма. Для этого на поверхности макрофагов имеются рецепторы CD35 и CD18/CD11C, распознающие фрагменты C3 компонента системы комплемента и рецепторы для Fc-фрагментов АТ CD16, CD23, CD32 [21]. Опсонинами также могут быть некоторые неиммунные молекулы, например фибронектин, СРБ, которые также распознаются Fc-рецепторами. Кроме того, АМ экспрессируют TLR неопосредованного фагоцитоза, среди которых большое значение имеет MMP, непосредственно взаимодействующий с липополисахаридами и пептидогликанами бактерий [22]. Частицы пыли, минерального масла, смолы (каолина) пассивно накапливаются в цитоплазме альвеолярных фагоцитов, которые затем дрейфуют с током сурфактанта и слизи в воздухоносные пути и ротовую полость. Денатурированные белки, иммунные комплексы, фрагменты слущенных эпителиоцитов, эритроциты и апоптотные клетки практически полностью перевариваются внутриклеточными протеазами, такими как кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза, арилсульфатаза, бета-галактозидаза, бета-глюкуронидаза, N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза, сконцентрированными в лизосомах.

Достаточная фагоцитарная и протеолитическая активность АМ, обеспеченная различными опсонинами, возможностью неопосредованного фагоцитоза, позволяют избежать развития воспалительной реакции в ответ на проникновение в РО большого числа чужеродных объектов. Кроме того, АМ способны напрямую активировать экспрессию Foxp-3 (Treg) на Т-лимфоцитах [23]. Последние усиливают выработку IL-10, супрессируют продукцию IFN- γ , способствуя тем самым развитию иммунологической толерантности. В то

же время микроволокна хризотиласбеста и любой другой материал, обладающий фиброгенным действием, вызывают разрушение фагоцитов и развитие хронического воспаления [24]. Поскольку клеточные стенки некоторых микроорганизмов (*Micobacteria*, *Leishmania*, *Pseudomonas*) устойчивы к действию протеолитических ферментов, эти возбудители могут персистировать в цитоплазме АМ как пусковой механизм хронического воспалительного процесса.

Интерстициальные макрофаги

По своей ультраструктурной организации ИМ заметно отличаются от альвеолярных фагоцитов. В цитоплазме этих клеток фагосомные вакуоли и фаголизосомы определяются достаточно редко, что одинаково характерно для лабораторных животных и человека. Вместе с тем количество и размеры этих структур возрастают, например, после однократного внутривенного введения мышам ультрамелких частиц углерода. Последние проходят через эндотелий и накапливаются в фагосомах ИМ (рис. 3.42), где продолжают определяться под электронным микроскопом в течение последующих нескольких месяцев. Эти данные свидетельствуют об участии макрофагов интерстиция в защите РО от проникновения с током крови различного абиогенного материала, который они долго сохраняют в своей цитоплазме. Количество лизосомоподобных гранул и митохондрий варьирует в разных ИМ, но в целом оно заметно меньше, чем у АМ. ИМ отличаются низким содержанием фосфолипаз, хотя сохраняют некоторую активность кислой фосфатазы, неспецифической эстеразы и других гидролаз [25]. Выработка свободных радикалов кислорода у них незначительная [26]. Наибольшего развития в цитоплазме ИМ достигают биосинтезирующие органеллы — каналцы гранулярной цитоплазматической сети и полирибосомы, которые распределены по всей клетке. Элементы комплекса Гольджи обычно представлены небольшим числом мелких везикул. В эктоплазме определяются варьирующие по числу и размеру, гладкие и окаймленные пузырьки со светлым содержимым, что указывает на определенную секреторную активность клеток, которая может быть связана с продукцией цитокинов, регулирующих фибриллогенез стромы. Известно, что любое повреждение респираторного эпителия приводит к значительному повышению уровня различных профиброгенных факторов, особенно тромбоцитарного фактора роста (ТФР), инсулиноподобного фактора роста 1 и к заметному утолщению интерстиция за счет продукции фибробластами фибриллярных белков [27]. Известна корреляция повышенного содержания инсулиноподобного фактора роста 1 в ИМ с давностью развития идиопатического фиброзирующего альвеолита [28]. ИМ продуцируют не

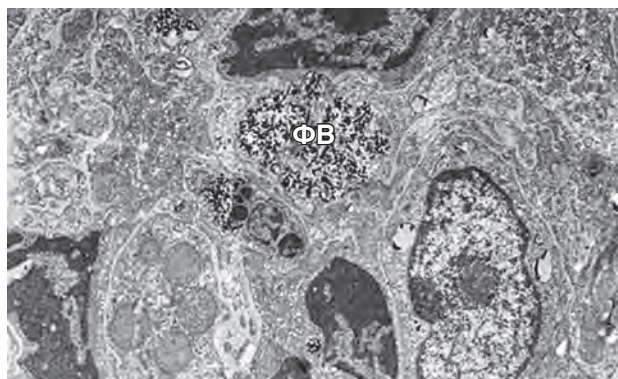


Рис. 3.42. Интерстициальный макрофаг мыши, содержащий в крупной фагосоме (ФВ) частицы углерода через 3 мес после его внутривенного введения. Трансмиссионная электронная микроскопия, материал неконтрастирован, $\times 17\,700$

только ростовые факторы, но и вещества, блокирующие их синтез, — простагландины группы Е. Недостаточная выработка последних приводит к массивному фиброзу легочной паренхимы, как это наблюдается при силикозе, асбестозе и других профессиональных заболеваниях органов дыхания [24].

Дендритные клетки

ДК легкого представляют важную группу АПК, которые являются связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. Они есть во всех отделах, начиная с бронхов и заканчивая межальвеолярными перегородками, где формируют плотную субэпителиальную сеть [29, 30]. Благодаря своим отросткам, обладающим способностью к сокращению, эти клетки проникают между эпителиоцитами. После встречи с антигеном ДК продвигаются в регионарные лимфатические узлы, где выступают в качестве стимулирующего или толерогенного сигнала для наивных Т-лимфоцитов [31]. Взаимодействие ДК с микроорганизмами происходит за счет TLR, распознающих молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP). Доказано, что активация *in vitro* различных рецепторов этого класса (TLR2, TLR4, TLR9) ускоряет антигенпрезентирующую способность ДК, связанную с экспрессией белков МНС II класса [32, 33]. Эти молекулы обеспечивают транспортировку на клеточную поверхность переработанных до простых пептидов иммуногенных фрагментов микробов (Ia-белки), где они представляют Т-клеточному рецептору на CD⁺ Т-лимфоцитах. Кроме того, ДК выделяют цитокины, которые определяют Т-хелперный ответ. В присутствии IL-12 и -18 доминирует ответ Th1-хелперов, а в присутствии IL-4 и -13 — Th2-хелперов. Среди лимфоцитарных цитокинов большое значение имеют IFN- γ , КСФ-М, фактор некроза опухолей (ФНО), IL-4,

-13, а среди ингибирующих — IL-10 [34]. Если аэрогенные антигены не содержат РАРМР, то активации ДК не происходит, они не выделяют провоспалительные цитокины, и адаптивного иммунного ответа не происходит. При этом мигрирующие в лимфатические узлы клетки содержат в составе МНС II класса фрагменты аутологических молекул и обеспечивают развитие толерантности к проникшему агенту.

Постоянный источник ДК — промоноциты костного мозга, куда они попадают из эмбриональной печени. Отдельная субпопуляция резидентных антигенпрезентирующих ДК (клетки Лангерганса), очевидно, формируется непосредственно из гемопоэтических клеток-предшественников в печени зародыша (см. рис. 3.38). В легком здорового человека они составляют не более 1%, но могут накапливаться в РО при развитии лангергансоклеточного гистиоцитоза [35]. Известно, что АПК обладают способностью к пиноцитозу, поглощают фрагменты патогенов и после переработки встраивают их липопротеидные компоненты в состав мембранных молекул МНС II класса. При электронно-микроскопическом

исследовании на их поверхности видны характерные утолщения плазмолеммы, профили которых, кроме того, определяются в эктоплазме в виде характерных мембранных образований палочковидной формы, иногда с расширением на конце — гранулы Бирбека (рис. 3.43, б). Здесь же располагаются многочисленные везикулы и мелкие вакуоли со светлым содержимым (рис. 3.43, а), что свидетельствует о значительной пиноцитозной способности этих клеток. Обращает внимание наличие хорошо развитых микротрубочек и микрофиламентов, тогда как лизосомоподобные включения и фагосомы не выражены. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса встречается крайне редко (3–5% среди всех ИЗЛ) и диагностируется при электронно-микроскопическом выявлении гранул Бирбека или в результате иммуногистохимического определения внутриклеточного протеина S100 и поверхностных рецепторов CD1a, CD68 [36].

Современные фундаментальные исследования указывают на то, что легочные ДК, несмотря на их единое миелоидное происхождение, отличаются по преимущественной топографии, способности

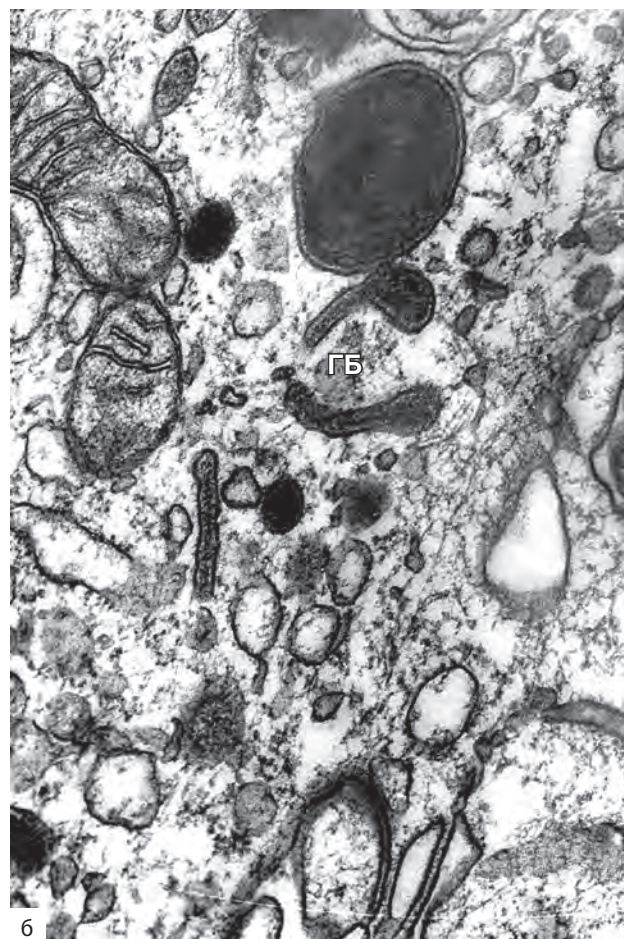
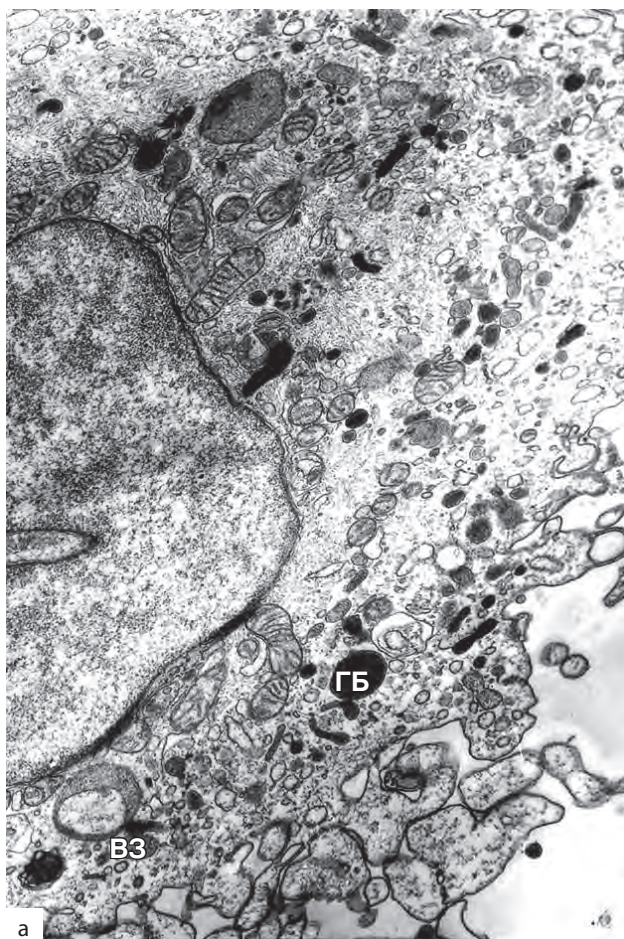


Рис. 3.43. Дендритная клетка в материале бронхоальвеолярного лаважа при лангергансоклеточном гистиоцитозе. Трансмиссионная электронная микроскопия: а — общий вид, многочисленные везикулы (B3) и гранулы Бирбека (GB) в эктоплазме, $\times 19\,500$; б — ультраструктура гранул Бирбека, $\times 50\,600$

к быстрому перемещению, профилю рецепторов [37]. В легочной паренхиме здорового человека определены три разновидности ДК, которые экспрессируют CD1a, CD11c или CD123⁺ и располагаются в интерстициальной, периваскулярной и перибронхиальной соединительной ткани [38]. При развитии патологического процесса количество антигенпрезентирующих клеток увеличивается за счет рекрутированных моноцитов крови и их дифференцировки в ДК воспаления (см. рис. 3.38). Они инфильтруют аденокарциномы, области альвеолярной гиперплазии, наблюдаемые у курильщиков и пациентов с хроническими заболеваниями легких [36–38].

Циркулирующие моноциты и макрофаги воспаления

Источником циркулирующих моноцитов крови является стволовая клетка костного мозга, который обеспечивает необходимый уровень гемопоэза во взрослом организме (см. рис. 3.38). Время генерации промоноцитов в костном мозгу составляет 2–3 дня, после чего они поступают в кровь и составляют пул циркулирующих моноцитов. 95% этих клеток представляют «классические» моноциты, экспрессирующие CD14CD16⁻, а остальные 5% «неклассические» — CD14CD16⁺. Последние находятся в микроциркуляторном русле легкого, могут взаимодействовать с рецепторами эндотелия и обеспечивают адгезию клеток крови при развитии воспаления [39]. Субпопуляция «классических» моноцитов поступает в ткани легкого при повреждении в ответ на появление макрофагального хемотаксического протеина 1 и дифференцируется в МВ и ДК [40]. Эти же клетки являются короткоживущим источником для «неклассических» моноцитов. Недавно установлено, что моноциты CD14CD16⁻ могут заходить в капиллярную сеть легкого без дифференцировки в тканевые макрофаги или ДК. Моноциты, попавшие в интерстициальную ткань, сохраняют способность к 1–2 делениям, и если не будут простимулированы, то произойдет их запрограммированная гибель (апоптоз). При наличии индукторов дифференцировки моноциты активируются, перемещаются в зону воспаления, где формируют характерные скопления (рис. 3.44), в составе которых проходят все стадии созревания и приобретают признаки МВ.

Макрофаги воспаления обладают необходимой провоспалительной активностью, способствуют развитию приобретенного иммунного ответа против «серьезной» респираторной инфекции. Они имеют больший, чем у резидентных макрофагов, протеолитический потенциал, так как способны продуцировать оксид азота и его супероксидные соединения — пероксинитриты, которые в экспериментах на мышах элиминируют даже *M. tuberculosis* [41, 42].

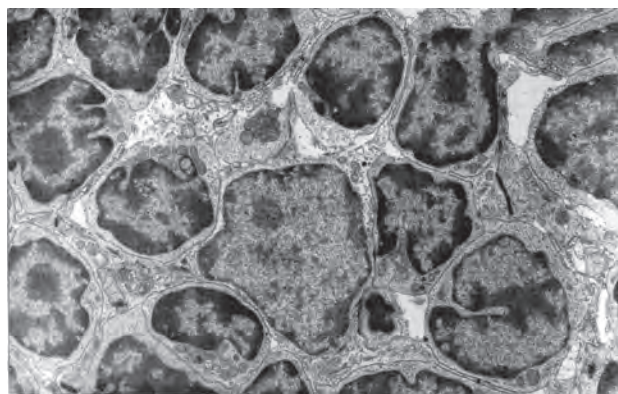


Рис. 3.44. Характерное скопление активированных моноцитов и макрофагов с ультраструктурными признаками созревания в зоне формирования туберкулезной гранулемы. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 9400$

В зависимости от природы и характера патогенного воздействия МВ могут дифференцироваться в разных направлениях, запуская адаптивный иммунный ответ по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу. При взаимодействии с антигенами внутриклеточных микроорганизмов (бактерии, вирусы) МВ продуцируют значительное количество провоспалительных цитокинов, среди которых большое значение имеют IL-12, -23, ФНО- α . Антигены внеклеточных паразитов (гельминты, грибы, простейшие) активируют выработку этими клетками противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, КСФ и TGF [43, 44]. В обоих случаях МВ выделяют хемокины, привлекающие в очаг воспаления нативные Т-лимфоциты (Th0). В зависимости от цитокинового спектра макрофагов происходит развитие этих клеток в Th1 или Th2. В процессе формирования Т-клеточного иммунитета продуцируется IFN- γ , который повышает бактерицидные свойства МВ за счет выработки продукции NO и O⁻. Во время развития Th2-гуморального иммунитета вырабатывается значительное количество IL-4, -13, которые усиливают продукцию АТ В-лимфоцитами. В современной литературе M1-фенотип относят к классическому типу активации макрофагов, тогда как M2 — к альтернативному [45]. Основными маркерами макрофагов M1 фенотипа являются MAPK-рецептор, B7, TLR, Fc-рецептор, CD16, CD32, тогда как M2 фенотипа — MMP, CD163, различные фагоцитарные рецепторы. Клетки этого фенотипа участвуют в активации фибриллогенеза, привлекают в очаг воспаления эозинофилы и базофилы. Макрофаги M2 экспрессируют инсулиноподобный фактор роста 1, обладают аргиназной активностью, вырабатывают пролин, с помощью которого они стимулируют восстановление внеклеточного матрикса [46, 47].

Необходимо отметить, что при развитии ряда инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная, стрептококковая пневмония), злокачествен-

ных новообразований МВ могут одновременно сочетать признаки классической и альтернативной активаций, т.е. отмечается смешанный М1|М2-фенотип [48–50]. Кроме того, функциональный фенотип МВ может включать МФ, еще не достигшие определенного уровня дифференцировки. Такое явление наблюдается, например, при прогрессировании диссеминированного туберкулеза легких, когда в условиях действия факторов специфического воспаления (интоксикация, гипоксия и др.) происходит задержка нормального созревания мононуклеаров и в популяции накапливаются активированные «биосинтезирующие» макрофаги (рис. 3.45, а) без признаков фагоцитоза. Из-за высокого содержания рибонуклеопротеидов они отличаются базофильной окраской цитоплазмы при использовании обычных адсорбционных красителей (рис. 3.45, б). В материале БАЛ биосинтезирующие макрофаги составляют 34–38% всех макрофагальных элементов, что является диагностическим признаком этой формы заболевания [2].

С учетом всех рассмотренных данных разделение активированных МВ только на М1- и М2-фенотипов при инфекционных заболеваниях легких представляется недостаточным, нуждается в развернутой структурно-функциональной характеристике субпопуляций.

Роль легочных макрофагов в развитии хронической воспалительной реакции

Макрофаги респираторной системы включаются в патогенез различных хронических заболеваний органов дыхания, где они играют ключевую роль в прогрессировании или заживлении воспалительного процесса. Начало заболевания часто связано с несостоятельностью резидентных макрофагов, нарушением тканевого гомеостаза РО. В частности, развитие ХОБЛ, которую также называют болезнью «курильщиков», многие исследователи связывают с дисбалансом различных протеиназ (металлопротеиназы цистеиновой, сериновой аминокислот) и их ингибиторов в АМ, загруженных частицами каолина и другими продуктами сигаретного дыма [51, 52]. Повышенная протеиназная активность макрофагов приводит к лизису эластина, развитию эмфиземы. Наблюдается прямая связь между количеством макрофагов, содержащих так называемые *включения курильщиков* (рис. 3.46), и степенью поражения мелких воздухоносных путей и легочной паренхимы при ХОБЛ. Деструктивные изменения РО способствуют привлечению циркулирующих моноцитов и их трансформации в МВ. Последние выделяют провоспалительные цитокины (IL-6, -8, ФНО-α),

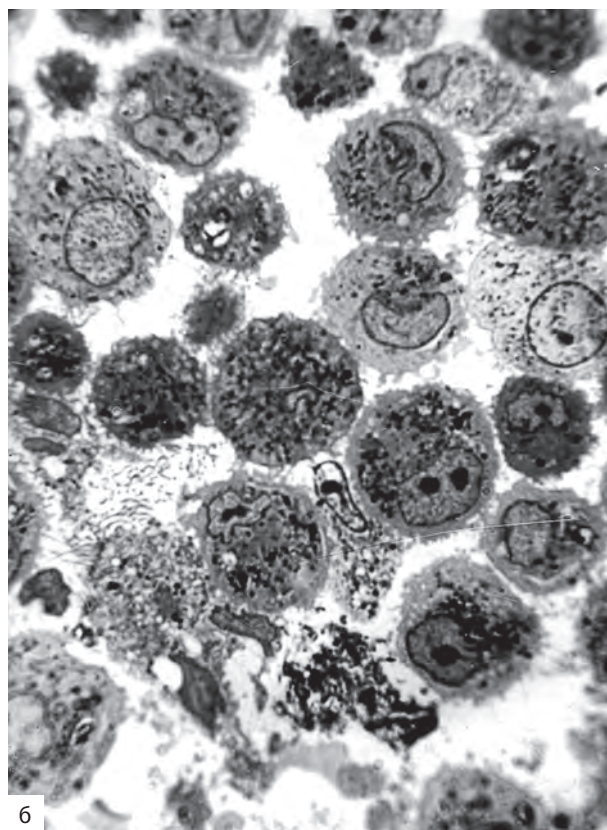
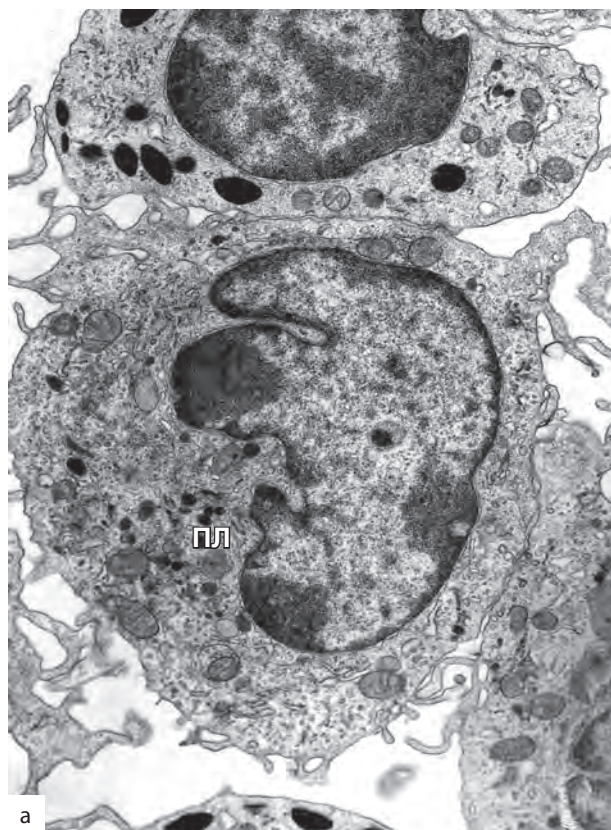


Рис. 3.45. Активированные «биосинтезирующие» макрофаги в материале бронхоальвеолярного лаваж при диссеминированном туберкулезе легких: а — общий вид мононуклеара без ультраструктурных признаков фагоцитоза, содержащего первичные лизосомы (ПЛ). Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 18\ 400$; б — молодые биосинтезирующие макрофаги с темной цитоплазмой, полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, $\times 1000$

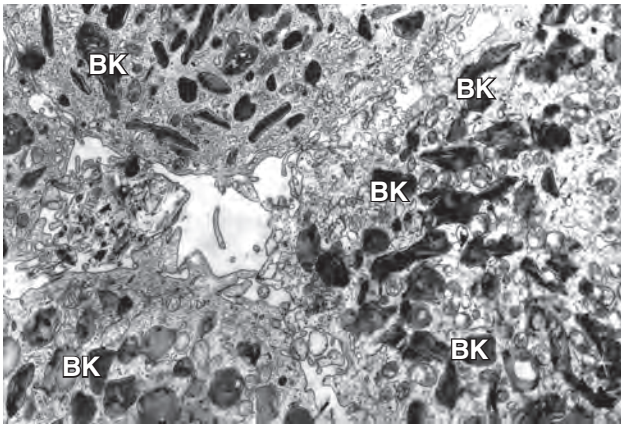


Рис. 3.46. Альвеолярные макрофаги, содержащие включения курильщика (BK), в материале бронхоальвеолярного лаважа, при хронической обструктивной болезни легких. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 19\,500$

которые являются маркерами M1-фенотипа макрофагальной поляризации [53]. Прекращение курения частично изменяет провоспалительный цитокиновый спектр макрофагов на противовоспалительный, характерный для M2-фенотипа [54].

Типичным примером хронического инфекционного воспаления является гранулематозная реакция легких, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*. Установлено, что палочковидные формы этого возбудителя могут долго находиться в цитоплазме АМ, где сохраняют свою жизнеспособность (рис. 3.47), и после разрушения фагоцита могут длительно персистировать в организме хозяина, попадая в другие МФ. Низкая биоцидность макрофагов, расположенных на поверхности респираторного эпителия, и высокая устойчивость клеточных стенок возбудителя к ферментативному расщеплению — причина внутриклеточного паразитирования не только МКБ, но также и *Leishmania*, *Legionella*, *Pseudomonas* [24]. Патогенетически важно, что часть АМ с незавершенным фагоцитозом попадают в богатый

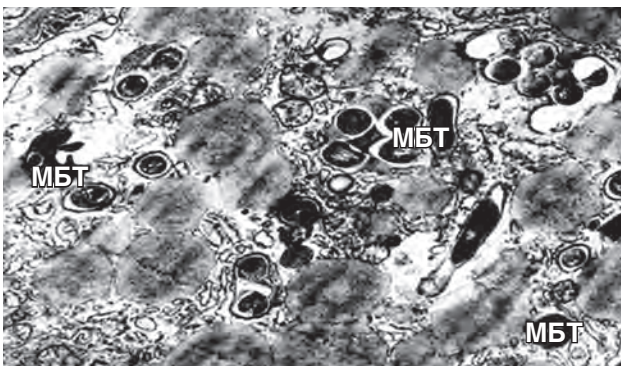


Рис. 3.47. Палочковидные формы микобактерий туберкулеза (МБТ) в цитоплазме альвеолярного макрофага мыши, зараженной *M. tuberculosis*. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 34\,000$

сосудами интерстиций, где становятся «горячей точкой» — центром привлечения лимфоцитов и циркулирующих моноцитов. Направленное продвижение мононуклеаров в зону гранулемы связано с формированием градиента концентрации хемокинов, которые выделяют пораженные возбудителем резидентные макрофаги [55]. К ним относятся такие медиаторы воспаления, как ФНО, IL-1, фактор активации тромбоцитов, макрофагальный хемокин (MDC — от англ. *macrophage derived chemokine*), лейкотриены [22, 34]. Одновременно сигнал к развитию гранулематозной реакции поступает на Т-лимфоциты и от ДК. Т-хелперные лимфоциты становятся эффекторами гиперчувствительности замедленного типа. Среди цитокинов, которые они вырабатывают, большое значение для гранулемогенеза имеют фактор торможения миграции моноцитов и IL-2. Они ускоряют приток и закрепляют моноциты в очаге инфекции, регулируют их трансформацию в МВ. В настоящее время доказано, что при туберкулезной инфекции отмечается преимущественное развитие Th0 по гуморальному типу, что, в свою очередь, приводит к дифференцировке МВ по M2-фенотипу, т.е. с низкой выработкой NO и O₂ [56]. Кроме того, для усиления протеолитической активности макрофагов и завершения процесса фагоцитоза необходим достаточный уровень IFN, продуцируемых при развитии Th1-иммунного ответа. В экспериментах на нокаутных животных IFN- γ (-/-) показано, что нарушение одного из этапов регуляции его синтеза либо, также удаление генов IL-1 или -18, стимулирующих секрецию этого цитокина, ведет к ослаблению противоинойфекционной защиты органов дыхания [57]. Известно наличие в материале БАЛ экспериментальных животных и больных туберкулезом легких значительного числа макрофагов с большим числом фагоцитированного материала, но слабым развитием лизосомального аппарата (рис. 3.48). Эти данные со всей очевидностью указывают на необходимость

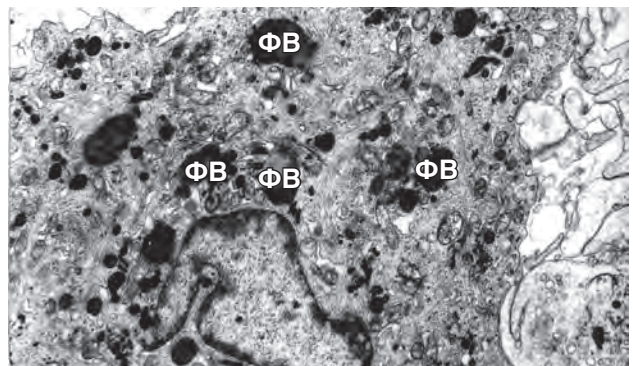


Рис. 3.48. Фрагмент цитоплазмы альвеолярного макрофага с большим числом фагоцитированного материала (ФВ), но слабым развитием лизосом при туберкулезе легких. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 25\,400$

подбора эффективной иммунотерапии, обеспечивающей целенаправленное репрограммирование макрофагов с М2- на М1-фенотип.

Другим показателем несостоятельности макрофагальных механизмов элиминации чужеродного материала является фиброз очага воспаления — вторая защитная функция гранулематозной реакции, обеспечивающая локализацию очага поражения. В этом случае сенсibilизированные Т-лимфоциты активируют секреторную функцию макрофагов, особенно эпителиоидных клеток и клеток Пирогова–Ланганса. При изучении их ультраструктурной организации обращает на себя внимание редукция лизосом и фагосом на фоне большого числа секреторных везикул в эктоплазме (рис. 3.49). С этими клетками связывают продукцию в гранулемах ростовых факторов и цитокинов, усиливающих аттракцию, пролиферацию и синтез фибриллярных белков фибробластами [58]. Одни (IL-1, IFN- γ , ФНО, КСФ-М) подготавливают (коммитируют) фибробласт к синтезу, другие (ТФР, фактор роста фибробластов) — его запускают. Замечено, что один и тот же модулятор может по-разному коммитировать клетки в разные фазы воспаления. Например, в период усиленного роста гранулемы IL-1 побуждает фибробласты к выработке коллагеназы, разрушающей коллаген. Впоследствии он может активировать ТФР, ускоряющий синтез белков в этих же клетках [2, 58]. В свою очередь, фибробласты, индуцированные макрофагами, вырабатывают цитокины, стимулирующие секреторную функцию МФ. Повышенная продукция фиброзной ткани происходит также при концентрации в РО гиперактивных, секретирующих IL-2 Th1. К числу таких заболеваний можно отнести саркоидоз легких, для которого характерно преобладание в гранулемах эпителиоидных клеток разной степени зрелости [2, 9]. Это находит свое отражение в макрофагальной формуле БАЛ (подсчет относительного процентного содержания макрофагов с разным структурно-функциональным фенотипом), где секретирующих макрофагов почти в 3 раза больше, чем при диссеминированном туберкулезе, а ультраструктурная организация эпителиоидных клеток (см. рис. 3.49) отражает более выраженную гиперсекреторную активность.

Возможности коррекции фенотипической пластичности макрофагов

Изучение возможности своевременного репрограммирования макрофагов в зоне воспаления имеет большой практический интерес. Направленное воздействие на Th1- или Th2-иммунный ответ, т.е. активацию МФ по классическому или альтернативному пути развития, должно способствовать наиболее полной реализации их защит-

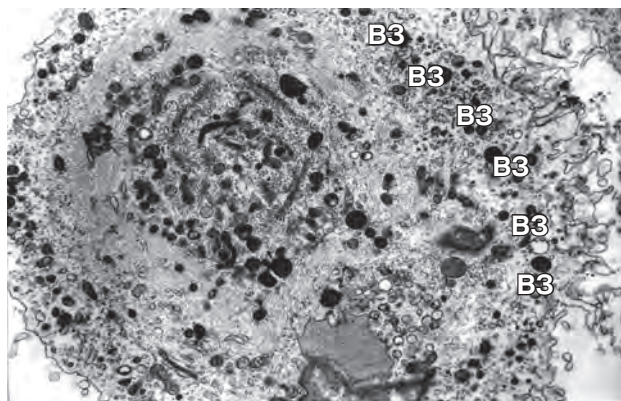


Рис. 3.49. Фрагмент цитоплазмы эпителиоидной клетки с большим числом секреторных везикул (B3) в эктоплазме. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 16\,200$

ной функции и инициации компенсаторно-восстановительных процессов РО.

В настоящее время изучаются различные факторы, которые в той или иной степени могут ремоделировать фенотип макрофага. Установлено, что формированию М1-фенотипа, помимо известных цитокинов Th1-ответа, способствуют липопротеины и липополисахариды, белок теплового шока, компоненты внеклеточного матрикса, тогда как на развитие М2-фенотипа — глюкокортикоиды, иммунные комплексы, витамин D₃, апоптотические клетки [45, 59]. Могут стимулировать поляризацию МФ в направлении М1-фенотипа и такие молекулы, как 7-оксо-холестерол (7-охо-С от англ. *7-oxo-cholesterol*), P50 ядерный фактор, которые стимулируют наращивание их провоспалительного профиля [60]. Другие молекулы выступают в роли транскрипционных факторов для М1 (интерферон-регулирующий фактор 5) и М2 (интерферонрегулирующий фактор 4) фенотипов [61].

В качестве природного фактора репрограммирования МФ в настоящее время рассматривают и специфические белки ЛС, в частности его тяжелый белок D (SPD). Установлено, что именно этот белок «узнает» широкий спектр патогенных микроорганизмов (бактерии, микобактерии, вирусы, грибы) и связывается с ними в качестве опсонизирующего фактора, повышающего эффективность макрофагального фагоцитоза [62–64]. Показано, что, находясь в мономерной форме, SPD способствует программированию МФ на М1-фенотип, а в мультимерной — на М2. Интересны экспериментальные работы Яминой [65], которой удалось репрограммировать макрофаги, выделенные из материала БАЛ больных ХОБЛ или саркоидозом органов дыхания и помещенные в культуральную среду, где их инкубировали с SP-D. Представленные возможности SP-D зависимого М1/М2-репрограммирования МФ открывают новые мишени для коррекции нарушений воспалительной реакции легких — перспективного направления современной терапии.

Заключение

Макрофаги и ДК легких — гетерогенная популяция мононуклеаров, обеспечивающая единую систему защиты органа от экзогенных и эндогенных нарушителей тканевого гомеостаза. Резидентные интерстициальные и альвеолярные макрофаги участвуют в реакциях врожденного иммунитета, супрессируют развитие нежелательного воспаления на поверхности респираторного эпителия, адаптируют иммунитет к стабильному состоянию. Главным источником противовоспалительных цитокинов и хемокинов являются макрофаги воспаления, которые дифференцируются в очаге инфекции из циркулирующих в крови моноцитов. Вместе с антигенпрезентирующими клетками они запускают адаптивный иммунный ответ по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу, что во многом зависит от природы и характера патогенного воздействия. Установ-

лены важные функциональные характеристики макрофагов M1- и M2-фенотипов, которые отличаются по экспрессии поверхностных маркеров, продукции цитокинов, способности инициировать иммунный ответ и разрешать воспаление, обеспечивать репарацию поврежденных тканей. МФ легких включаются в патогенез таких хронических заболеваний, как ХОБЛ, туберкулез, саркоидоз, легочный фиброз, где они играют ключевую роль, как в прогрессировании, так и в заживлении воспалительного процесса. В этой связи актуальны исследования факторов репрограммирования фенотипической пластичности макрофагов — основы нового направления патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний органов дыхания.

Список литературы

См. [6]⁺

Респираторная патология и воспаление

4.1. Патология: рак легкого на фоне идиопатического легочного фиброза

Е.А. Коган, С.А. Демуря

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) с морфологией обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний группы хронических ИЗЛ. Морфологический субстрат ОИП характеризуется наличием хронического воспаления, дисрегенераторными процессами и фиброзом легочного интерстиция респираторных отделов легкого, нарушением газообмена, прогрессирующей хронической ДН (ХДН), а также развитием рака легких [1, 5, 7, 31, 39]. Инициальным процессом в развитии рака легкого на фоне пневмосклероза является персистирующее повреждение легочной паренхимы, вызывающее хроническое воспаление с дисрегенераторным ответом, ведущее к злокачественной трансформации клеток. В этом разделе нами последовательно будут рассмотрены исторические аспекты данной проблемы, особенности персистирующего повреждения легочной паренхимы, репарации и этапы канцерогенеза рака на фоне ОИП.

История изучения вопроса о связи хронического воспаления, пневмосклероза и рака легкого

Проблема склероза и рака легкого не нова. История ее восходит к первым описаниям развития рака легкого в очагах фиброза, так называемого «рака легкого» в рубце. Впервые сообщение о раке легкого в рубце было сделано немецкими патологами Фридрих в 1939 г. и Росл в 1943 г., изучившими развитие рака легкого в посттуберкулезных рубцах и стенках хронических туберкулезных каверн [1, 6, 7, 12]. А.И. Струков описывал данные микроскопического исследования бронхогенного рака, растущего из бронха, замурованного в фи-

брозной ткани посттуберкулезного рубца [6]. По данным разных авторов, природа фиброзных изменений, на фоне которых возникает рак легкого, может быть различной, а не только туберкулезной: постинфарктной, при пневмокониозах, постпневмонической (очаги карнификации), вокруг инородных тел [7, 12, 17, 18, 25, 31].

Особый интерес в связи с изложенным выше представляет факт развития рака легкого на фоне ОИП при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), а также при пневмокониозах и системном склерозе. По данным М. Turner-Warwick и нашим наблюдениям, рак легкого на фоне ИЛФ развивается в 12,5–13% случаях [4, 5, 7, 39]. При этом в подавляющем числе случаев развивается аденокарцинома легких со стелющимся характером роста, которая в предыдущей классификации рака легких именовалась бронхиолоальвеолярным раком. Однако морфогенез склероза и дисрегенераторных изменений в заключительной стадии развития заболевания, «сотовом легком» остаются в настоящее время малоизученными.

Однако имеются и противники концепции развития рака легкого на фоне фиброза, утверждавшие, что фиброз является вторичной реакцией на рост злокачественной опухоли, называемой *десмопластической реакцией* [25]. Данная точка зрения имеет право на существование, поскольку действительно рост опухоли сопровождается формированием десмопластической реакции на границе с сохранной тканью легкого. Впрочем, десмопластическая реакция и предсуществующий фиброз легкого — это не одно и то же, и между ними может быть проведена дифференциальная диагностика, что было проделано в последующих исследованиях [6–11]. Авторы опирались на анамнестические данные и динамические рентгеномографические исследования, доказывающие наличие у больных раком легкого хронических заболеваний с прогрессирующим пневмосклерозом, морфологическую верификацию предрака и ранних стадий рака легкого в очагах пневмосклероза, когда еще сохранна структура предсуществующей легочной ткани, морфологические маркеры происхождения фиброзных изменений, состав коллагенов, обнаружение в фиброзных очагах предраковых изменений [7].

Повреждение и хроническое воспаление в патогенезе рака легкого на фоне обычной интерстициальной пневмонии

Распространенность и персистенция повреждения при обычной интерстициальной пневмонии

Повреждение легочной паренхимы является инициальным процессом в развитии ОИП, при которой возникает сложный комплекс паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, одним из проявлений которых является развитие склероза в ответ на повреждение и в исходе хронического воспаления с дисрегенерацией. В.В. Серов и А.Б. Шехтер в монографии, посвященной патологии соединительной ткани, отмечают, что «... рост соединительной ткани ран кожи, дефектов различных тканей и органов или развитие склеротических процессов имеет общие закономерности. Этот процесс состоит из *стадий повреждения*, воспаления (включая микроциркуляторную, нейтрофильную и макрофагальную реакцию), пролиферации фибробластов и роста сосудов, вплоть до образования грануляционной ткани, контракции, ремоделирования (перестройки), инволюции или стабилизации фиброзной ткани» [20, 21].

Вопрос о природе повреждающего фактора при ОИП остается открытым. Обсуждается роль инфекционных агентов, среди которых особое место принадлежит вирусу Эпштейна–Барр, вирусу гепатита С, и острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [17, 18, 31]. Кроме того, лекарственные препараты, например цитостатики (метотрексат), антибиотики, противоаритмические препараты (амиодарон), противовирусные препараты, пищевые добавки, блокаторы кальциевых каналов также могут служить фактором повреждения легочного интерстиция [5, 31]. Существует также точка зрения о наличии генетической предрасположенности к развитию избыточного фиброобразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия [4, 5, 14–16]. Общим для всех перечисленных кандидатов в этиологические факторы ИЛФ является то, что они способны вызывать глубокое и персистирующее повреждение.

Вторым и, возможно, основным вариантом повреждения при ИЛФ является вторичное повреждение, вызванное агрессивными альвеолярными и ИМ, а также иммунопатологическими процессами (иммунокомплексными, антительными и цитотоксическими). Агрессивность альвеолярных и ИМ проявляется в том, что они генерируют активные формы кислорода, секретируют матриксные металлопротеиназы, фактор некроза опухолей и другие цитокины [6, 8, 17, 18, 31].

Резюмируя данные о повреждающих факторах при ОИП, следует отметить, что первичные и вторичные повреждающие факторы действуют парал-

лельно, постоянно вызывая тяжелые деструктивные изменения в респираторных отделах легких.

Особое значение, вероятно, имеет и локализация самого повреждения легочной паренхимы. Наиболее уязвимыми являются ниши стволовых клеток (НСК).

Локализация повреждения при обычной интерстициальной пневмонии

Немаловажным аспектом разбираемой проблемы является то, что при ОИП повреждение, а затем и последующее хроническое воспаления затрагивают наиболее уязвимую часть респираторных отделов легкого — нишу стволовых клеток (СК).

Согласно современным представлениям в ремоделировании легочной ткани участвуют СК как тканевого, так и костномозгового происхождения, прежде всего мезенхимальные стволовые костномозговые клетки. В тканях стволовые клетки располагаются в определенных структурных компартаментах, называемых НСК, которые обеспечивают их жизнедеятельность в активном и dormantном состоянии, а также участие в процессах репарации [23, 35]. В респираторных отделах легких существует несколько зон, в которых формируются НСК и обнаруживаются стволовые клетки [24]. Такими зонами НСК респираторного ацинуса является бронхиоларно-альвеолярная переходо-клеточная зона (БАПЗ), где располагаются клетки Клара и интерстициальные клетки, зона стыка альвеол, где находятся пневмоциты 2-го порядка (Пн2п), и межальвеолярные капилляры [24]. Важная роль в осуществлении репаративных процессов помимо стволовых клеток принадлежит и прогениторным клеткам мезенхимального и эпителиального происхождения, перицитам и эндотелию сосудов, а также компонентам экстрацеллюлярного матрикса и базальным мембранам [24]. В связи с этим изучение повреждения зон НСК в патогенезе идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) представляет особый интерес, поскольку эта гетерогенная группа заболеваний неуточненной этиологии характеризуется преобладанием диффузного и обычно хронического поражения интерстиция респираторных отделов легких, прежде всего альвеол и бронхиол [2, 3, 11].

По нашим данным, при ОИП патологические изменения респираторных отделов легких локализуются в БАПЗ и зоне стыка альвеол, где эпителиальная выстилка отсутствовала, что нередко сочеталось с разрушением базальной мембраны. Здесь же обнаруживается воспалительный инфильтрат с большим содержанием альвеолярных и ИМ (экспрессирующих CD68) с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, а также лимфоцитов с образованием в легочной ткани «лимфоидных фолликулов». В просвете альвеол определяются полиморфноядерные лейкоциты. Участки разрушенной базальной мембраны замещаются SMA и виментин-позитивными миофибробластами [4, 5]

и фибробластами [6], некоторые из которых экспрессировали CD117, Oct-4 и CD34 (рис. 4.1–4.4). Отмечается тромбоз микрососудов, сопровождаемый ишемией ацинарных отделов, что усиливало повреждение. При ОИП процесс распространялся на несколько зон НСК: БАПЗ, а также на места стыков альвеол, и вокруг микрососудов интерстиция [2–4].

В зонах НСК определяется не только усиление некроза эпителия с разрушением базальных мембран, но и повышение уровня апоптоза. При ОИП экспрессия Aro-Cas отчетливо была выражена в зонах НСК: в БАПЗ, в зонах стыка альвеол и вокруг микрососудов (капилляров и венул). Средний уровень экспрессии Aro-Cas в этих зонах в альвеолярном эпителии (АЭ) составлял $0,7 \pm 0,2\%$, в эпителии аденоматозных структур (АдЭ) — $12,7 \pm 1,6\%$, в бронхиолярном эпителии — $8,2 \pm 1,6\%$, в АМ — $4,5 \pm 0,8\%$ и миофибробластах (МФБ) — $2 \pm 0,6\%$ [3, 4].

ОИП характеризовался достоверно более высокими уровнями экспрессии и других маркеров повреждения в отличие от контроля. Прямые корреляционные зависимости были обнаружены между уровнями экспрессии TGF β в различных клетках зон НСК при ОИП: АЭ, бронхиолярный эпителий, МФБ, АМ и эндотелий. Уровень экспрессии TGF β в АМ и МФБ напрямую коррелировал с уровнем экспрессии в этих клетках Aro-Cas.

Уровни экспрессии металлопротеаз были относительно высокими. MMP 7, отвечающая за реализацию эффектов TGF β , экспрессировалась

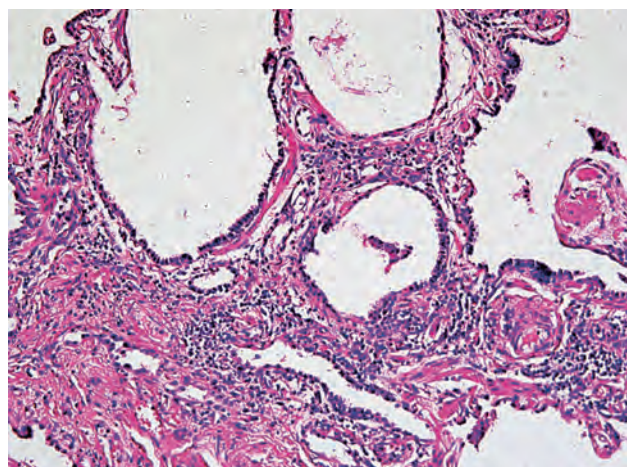


Рис. 4.1. «Сотовое легкое» с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, утолщением и склерозом альвеолярных перегородок и формированием сотовых (кистозных) структур. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

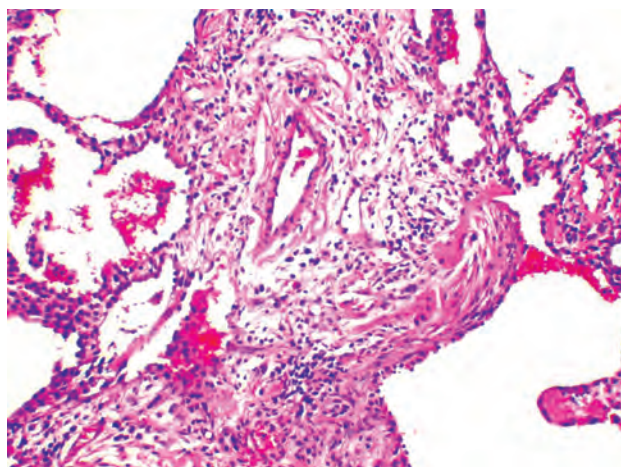


Рис. 4.2. ИЛФ. Обычная интерстициальная пневмония. Зона бронхиолоальвеолярной трансформации с пролиферацией миофибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

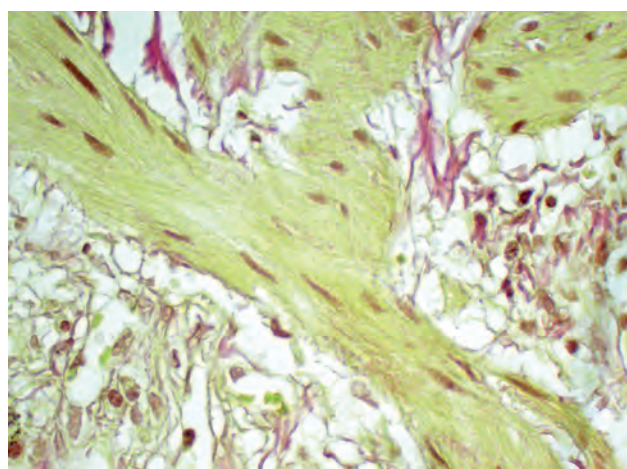


Рис. 4.3. ИЛФ. То же наблюдение. Зона бронхиолоальвеолярной трансформации с пролиферацией миофибробластов и формированием миофибробластического фокуса, не окрашиваемого пикрофуксином. Окраска по Ван Гизону. $\times 400$

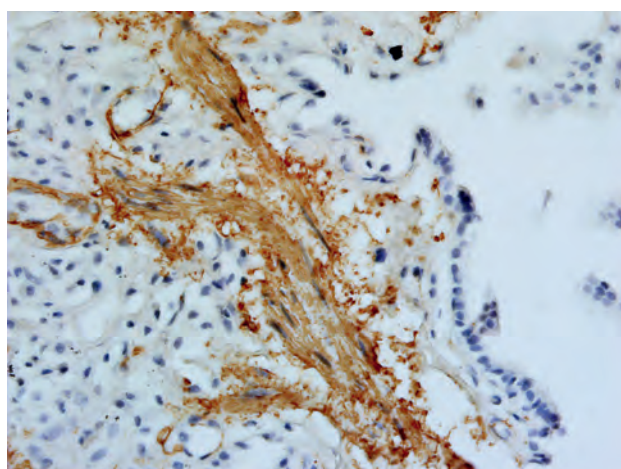


Рис. 4.4. ИЛФ. Обычная интерстициальная пневмония с пролиферацией миофибробластов и формированием миофибробластического фокуса. Гладкомышечный актин в миофибробластах миофибробластического фокуса зоны бронхиолоальвеолярной трансформации. Иммунопероксидазная реакция с выявлением гладкомышечного актина. $\times 400$

в тех же зонах НСК, что и Aro-Cas, TGF β и TNF- α . Уровень экспрессии MMP 7 коррелировал с экспрессией TGF β в фибробласты, МФБ и эндотелий. Прямая корреляционная зависимость обнаружена между экспрессией MMP 7 и TNF- α в АЭ, МФБ, фибробласты, АМ. MMP-2, протеаза, разрушающая мембраны, синтезирующаяся клетками воспалительного инфильтрата и в очагах неопластического при репарации, была обнаружена в участках разрушения базальных мембран в зонах НСК как в экстрацеллюлярном матриксе, так и в АЭ, АдЭ, в бронхиальном эпителии, в АМ, фибробласты, МФБ и эндотелий. Уровень экспрессии MMP 2 обратно коррелировал с уровнем экспрессии Aro-Cas и TNF- α в АМ, фибробласты, МФБ и эндотелий и коррелировал с экспрессией TGF β и MMP 7 в АЭ, АМ, МФБ и фибробласты. Экспрессия MMP 1, «макрофагальной» протеазы, вызывающей повреждение респираторных отделов ацинуса, обнаруживалась при ОИП в АЭ, АдЭ, в бронхиальном эпителии, АМ и МФБ. Уровни ее экспрессии в клетках зон ниш НСК коррелировали с уровнями экспрессии MMP 7, MMP 1, TNF- α и TGF β .

Морфологическая картина ОИП, уровни экспрессии иммуногистохимических маркеров повреждения и локализация этой экспрессии свидетельствуют о глубоком повреждении зон НСК на всех уровнях респираторных отделов легкого, которое захватывает и БАПЗ, и зону стыка альвеол, и микрососуды, и сопровождается разрушением базальных мембран всего респираторного ацинуса, выраженным апоптозом эпителиоцитов и высоким уровнем экспрессии металлопротеаз. Такие клетки, как АМ, МФБ и фибробласты, вероятно, играют ключевую роль при развитии первичного и вторичного повреждения, судя по данным корреляционного анализа.

На ранней стадии ИЛФ обнаружены признаки повышенной готовности АЭ и бронхиального эпителиа к апоптозу, судя по экспрессии Aro-CAS, которая достоверно повышена в бронхиолоальвеолярной переходной зоне. В то же время экспрессии Aro-CAS в SMA-положительных МФБ не было зарегистрировано [11–13]. АЭ и бронхиальный эпителий переходной зоны на ранней стадии ИЛФ подвергаются апоптозу, который приводит к патологической репарации с начинающимся формированием мелких очагов аденоматозной гиперплазии, экспрессирующей PCNA, PDGF. Пролиферирующие МФБ в миофибробластических фокусах переходной зоны экспрессируют PCNA, PDGF уже с ранней стадии заболевания. Статистически достоверная прямая корреляция между уровнем экспрессии PCNA миофибробластами и уровнем экспрессии Aro-CAS альвеолоцитов в переходной зоне на ранней стадии свидетельствует о том, что миофибробластические фокусы, участвуя в апоптозе рядом лежащих альвеолоцитов, могут быть ключевым

фактором в прогрессировании фиброза легких с ранней стадией ИЛФ. С помощью подсчета сосудов с CD34-положительным эндотелием обнаружено достоверное повышение их плотности на ранней стадии ИЛФ по сравнению с контрольной группой нормальной ткани легких. Очаги неопластического локализируются преимущественно вблизи бронхиолоальвеолярной переходной зоне [11, 12, 14].

Хроническое воспаление при обычной интерстициальной пневмонии

Последние исследования вновь подтвердили роль хронического воспаления в патогенезе ОИП при ИЛФ [3, 6, 15, 27, 28, 31]. В очагах поражения обнаруживаются клеточные инфильтраты, продуцирующие разнообразные провоспалительные цитокины. Среди клеток воспалительных инфильтратов при ОИП встречаются в большом количестве альвеолярные и ИМ, нейтрофилы, эозинофилы, ТК. Считается, что центральной клеткой воспаления при альвеолитах является альвеолярный макрофаг. Макрофаги способны высвобождать хемоаттрактанты для нейтрофилов, включая лейкотриен В4 и IL-8, факторы роста (PDGF, инсулиноподобный фактор роста 1, TGF β , фибронектин [15], стимулировать секреторную активность фибробластов и нейтрофилов [12], высвобождать кислородные радикалы, играющие важнейшую роль в повреждении паренхимы [12]. Нейтрофилы также являются основными эффекторными клетками при ИЛФ, способными высвобождать такие повреждающие факторы, как протеазы (коллагеназа, эластаза), кислородные радикалы [12]. Определенное значение имеют и Т-лимфоциты. У больных ИЛФ обнаруживают маркеры активации Т-клеток в крови, в сыворотке крови повышение IL-2 [12], а в жидкости БАЛ — IFN- γ [31]. IFN- γ активизирует макрофаги и лимфоциты, стимулирует экспрессию эндотелиальных клеток молекул адгезии ICAM-1 и экспрессию продуктов HLA-DR, а также оказывает влияние на депозицию коллагена в интерстиции [12].

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов при ОИП является TNF- α . Экспрессия TNF- α при ОИП обнаруживается в зонах в клетках воспалительных инфильтратов в зонах НСК. Наиболее высокий уровень TNF- α зафиксирован в макрофагах, МФБ и эндотелии сосудов [3].

Другим важным подтверждением существования хронического воспаления при ОИП является участие в прогрессировании заболевания TLR. TLR являются ключевыми молекулами врожденного иммунитета. Их основная функция сводится к формированию воспалительного ответа и ограничения внедрившегося повреждающего агента.

TLRs являются членами суперсемейства рецептора IL-1 (IL-1R), выполняющих ключевую роль в защите хозяина от инфекции. В легочной ткани они располагаются в различных клетках, в том числе Т-лимфоцитах, моноцитах, ДК, альвеолоци-

тах II типа, эпителии бронхиол и бронхов, гладкомышечных клетках и фибробластах. TLR1, 2, 4, 5 и 6 в основном экспрессируются на поверхности клеток и способны распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны бактерий, грибов и простейших. TLR3, 7, 8 и 9 располагаются в цитоплазме клеток и в первую очередь способны взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами вирусов и бактерий. TLRs участвуют как в инициации врожденного иммунитета, так и в адаптивных иммунных реакциях. Активация TLR стимулирует антимикробный ответ путем усиления протеолиза микробных агентов, секреции сильнодействующих факторов, таких как дефенсинов и лизоцима, стимуляции оксидативного стресса и интенсификации фагоцитоза [15, 34]. В условиях декомпенсированной воспалительной реакции, склерозирования и при опухолевом росте активация TLR может способствовать прогрессированию этих процессов. Так показано, что при ИЛФ имеется усиление экспрессии TLR2 мРНК, TLR7 мРНК, TLR9 мРНК [31–34]. Другой аспект роли TLR в легочной ткани при патологических процессах связан с процессами репарации и опухолевым ростом.

При ИЛФ обнаружено достоверно более высокое содержание TLR2 мРНК, относящийся к экзосомальным рецепторам и активирующий продукцию провоспалительных и профиброгенных цитокинов, таких как NF- κ B, ФНО- и IL-1 β , что было показано на блеомициновой модели фиброза легких. Таким образом, TLR2 может быть новой мишенью для разработки терапевтических агентов против фибропролиферативных заболеваний легких [32, 34].

Активация эндосомальных TLR7 мРНК, TLR9 мРНК при ИЛФ также может способствовать хронизации воспаления и нарушению репарации в условиях повышенного апоптоза и гипоксических повреждений ткани легкого. При этом могут активироваться NF- κ B, протеинкиназы, что ведет к запуску пролиферативных процессов в эпителиальных структурах, приводящих к развитию аденоматозных предраковых изменений [31, 34].

Резюмируя данные по TLR при ИЛФ следует отметить, что хронизация воспаления и развитие склероза, а также пролиферативных дисрегенераторных изменений эпителия в виде аденоматоза поддерживается и происходит при участии механизмов, запускаемых TLR 2, 7 и 9.

Заключение: обсуждая роль повреждения и хронического воспаления в прогрессировании ОИП и развитии рака легкого следует отметить, что ОИП отличается более глубоким повреждением НСК с развитием на их территории хронического воспаления с дисфункцией TLR 2, 7, 9 типов в клетках НСК на всех уровнях респираторных отделов легкого, которое распространяется и на БАПЗ, и на зону стыка альвеол, и на микрососуды и сопровождается разрушением базальных мембран всего респираторного ацинуса, выраженным апоптозом

эпителиоцитов и высоким уровнем экспрессии металлопротеаз.

Патологическая репарация и предрак и рак легкого на фоне интерстициального легочного фиброза

Патологическая репарация при ИЛФ обнаруживается на поздних стадиях развития заболевания, когда развивается перестройка легочной ткани как за счет склеротических изменений интерстиция, так и за счет нарушения дифференцировки и гиперплазии эпителия. При этом следует помнить общепатологическую закономерность, что репарация зависит от глубины повреждения [5, 7, 25, 31, 36]. Она различна в случаях интактных и поврежденных базальных мембран.

Повреждение с интактной базальной мембраной

Инфекционные агенты, шок и токсические формы кислорода вызывают повреждение АЭ, затем экссудацию в просвет альвеол:

- а) рассасывание экссудата и пролиферацию пневмоцитов 2 с восстановлением структуры альвеол;
- б) или организацией экссудата с образованием телец Масона (карнификацией).

Повреждение с разрушением базальной мембраны

Повреждение с разрушением базальной мембраны заканчивается фиброзом и рубцеванием. При этом альвеолярный макрофаг активирует синтез коллагена I-го типа и протеогликанов клетками легочного интерстиция — фибробластами и МФБ (рис. 4.5, 4.6). Последние мигрируют в просвет альвеол и участвуют в формировании полей фиброза.

Поздняя стадия ИЛФ характеризуется типичными макроскопическими изменениями в виде уплотнения легочной ткани, которая при этом приобретает резиновую плотность, а также в виде понижения воздушности и эластичности с формированием ячеистых структур, напоминающих пчелиные соты, — «сотное легкое».

При микроскопическом исследовании выявляются выраженный склероз интерстиция респираторных отделов легких и кистозная перестройка легочной ткани. Паренхима легкого замещается грубой соединительной тканью, в которую замурованы кистозно-расширенные воздухоносные пространства, структуры «сотного легкого», выстланные изнутри аденоматозно-гиперплазированным АЭ (см. рис. 4.3). Альвеолоциты I типа замещаются гиперплазированными альвеолоцитами II типа с признаками атипичности и развитием очаговой аденоматозной гиперплазии и атипичной

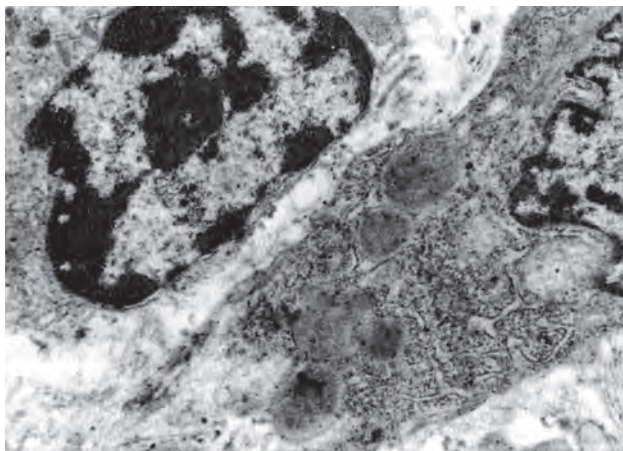


Рис. 4.5. ИФЛ. Обычная интерстициальная пневмония. Миофибробласты миофибробластического фокуса с пучками миофиламентов и липидными каплями в цитоплазме. Электронограмма. $\times 18\ 000$

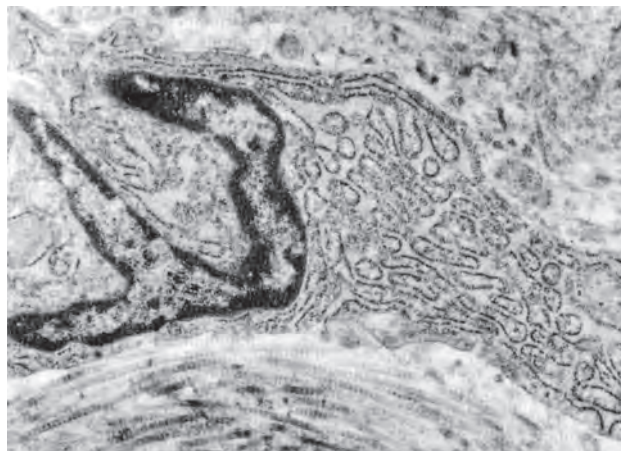


Рис. 4.6. Фибробласт стромы легкого. Электронограмма. $\times 18\ 000$

аденоматозной гиперплазии, которая встретила в 75% случаях поздних стадий ОИП, а также с очагами плоскоклеточной метаплазии, дисплазией эпителия. Использование иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов позволяют выявить тяжелую патологию, развивающуюся в области аэрогематического барьера, которая и проявляется в клинической картине в виде прогрессирующей ДН. Аэрогематический барьер блокируется и перестает функционировать как за счет выраженного фиброза интерстиция альвеолярных перегородок, так и за счет дисрегуляторных изменений в эпителиальной выстилке.

Легочный интерстиций расширяется за счет утолщения и редупликации эпителиальных и эндотелиальных базальных мембран, в нем происходит накопление всех типов коллагенов при резко

увеличенном удельном весе труднодеградируемых коллагенов IV и V типов (рис. 4.7). В зону аэрогематического барьера внедряется большое количество коллагеновых волокон, активированных фибробластов, фиброцитов, клеток воспалительного инфильтрата, среди которых в эту стадию, особенно при предшествующем лечении кортикостероидами, преобладают лимфоидные элементы и гистициты. Фибробласты легочного интерстиция с признаками высокой синтетической активности выявляются не только в зоне аэрогематического барьера, между утолщенными базальными мембранами («интерпозиция»), но и в просветах альвеол и капилляров, что ведет к запустеванию микрососудов и развитию не только блока аэрогематического барьера, но и гипертензии в малом кругу кровообращения. У больных ОИП, по данным некоторых авторов, появляются особые клоны быстро пролиферирующих фибробластов. Организация же экссудата и белковой жидкости в просвете альвеол с последующей эпителизацией приводит к формированию телец Массона и карнификации.

При электронной микроскопии легочный эпителий на поздних стадиях ИЛФ подвергается перестройке. Альвеоциты I типа на больших участках замещаются альвеоцитами II типа с незрелыми осмиофильными мультимеллярными тельцами, нередко с признаками незрелости и клеточного атипизма с экспрессией ЦК 7 и 19 (рис. 4.8–4.10). В связи с нарушенной продукцией сурфактанта и облитерацией бронхиол развиваются очаги ателектаза легочной ткани.

Дисрегуляторные изменения легочного эпителия при ФА могут стать предопухолевыми процессами и приводить к развитию рака легкого. Дисрегуляторные изменения при ОИП в нашем материале представлены аденоматозной гиперплазией АЭ и бронхиолярного эпителия в 32 случаях

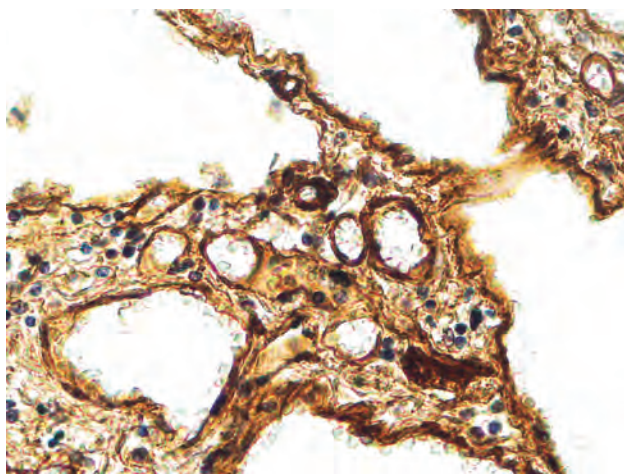


Рис. 4.7. ИФЛ. Обычная интерстициальная пневмония. Повышенное содержание коллагена 4-го типа в базальных мембранах альвеолярных капилляров и эпителиальных структур в «сотовом легком». Иммунопероксидазная реакция. $\times 200$

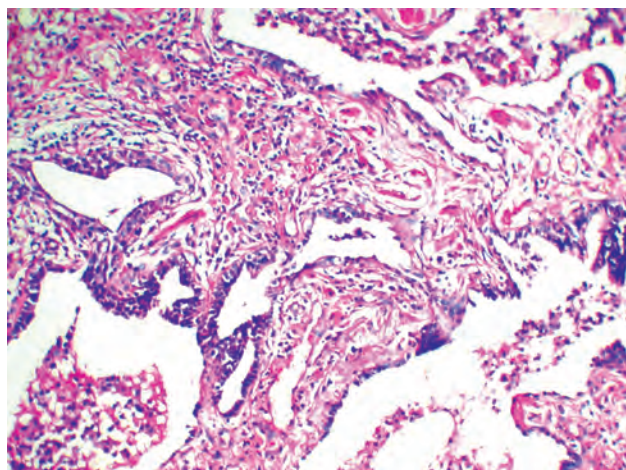


Рис. 4.8. ИФЛ. Обычная интерстициальная пневмония. Аденоматоз в «сотевом легком» с атипией эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

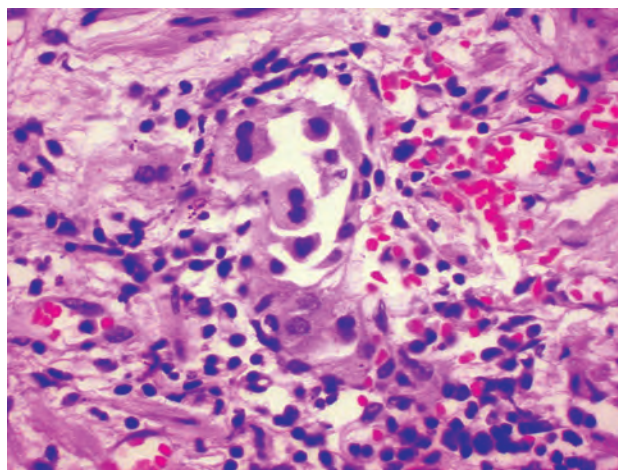
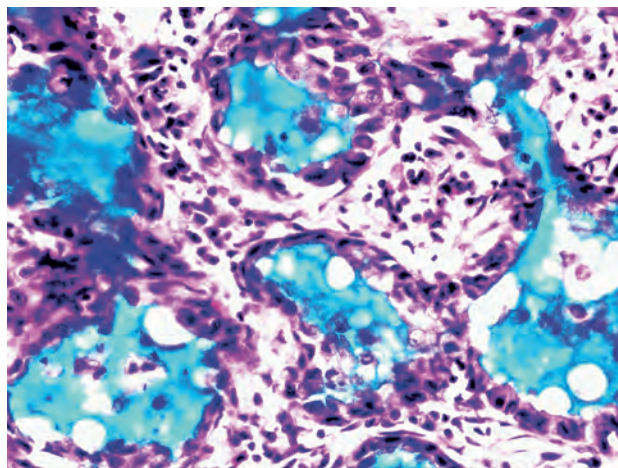


Рис. 4.9. ИФЛ. Обычная интерстициальная пневмония. Аденоматоз в «сотевом легком» с атипией эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Рис. 4.10. Аденокарцинома со стелющимся ростом с продукцией слизи на фоне обычной интерстициальной пневмонии (бронхиолоальвеолярный рак). Окраска по Крейбергу. $\times 200$



из 43 (74%); атипичской аденоматозной гиперплазией в 27 из 43 случаев (62%); овальными и щелевидными структурами на фоне фиброза в 19 случаях из 43 (44%), плоскоклеточная метapлазия эпителия встречалась в 21% (7 из 43). По данным М. Turner-Warwick [26], рак легкого развивается у 12,5% больных идиопатическим ИЛФ.

В нашем материале рак легкого выявлен у 7 больных ИЛФ и системной склеродермией. Опухоли, как правило, имеют строение стелющейся аденокарциномы (бронхиолоальвеолярного рака), что может быть объяснено локализацией предопухолевых изменений при ОИП в респираторных отделах легких и развитием злокачественной трансформации клеток Клара и альвеолоцитов II (рис. 4.11).

Уровень экспрессии TNF- α ИМ и фибробластами на поздней стадии ОИП снижается (см. рис. 4.11), а TGF β нарастает (рис. 4.12). При этом средняя плотность капилляров в легочном интерстиции значительно уменьшилась. Уровень экспрессии TNF- α и FGFb клетками эпителия

альвеол и бронхиол был низок и составил соответственно $0,48 \pm 0,14$ балла и $2,1 \pm 0,4$ балла (рис. 4.13). Напротив, экспрессия TGF β в эпителии относительно высокая и усиливалась на поздних стадиях ($5,1 \pm 0,6$ балла).

На поздней стадии ИЛФ также обнаружены признаки повышенной готовности АЭ и бронхиолярного эпителия в бронхиолоальвеолярной переходной зоне к апоптозу, судя по экспрессии Aro-CAS. В то же время в МФБ отмечен низкий уровень апоптоза. Данные свидетельствуют о том, что в процессе повреждения и репарации легочной ткани МФБ приобретают апоптоз-резистентный фенотип, способны к персистенции в ткани легких и становятся центральными клетками в прогрессировании фиброза легких у больных ИЛФ.

Статистически достоверная прямая корреляция между уровнем экспрессии PCNA миофибробластами и уровнем экспрессии Aro-CAS альвеолоцитами в переходной зоне не только на ранней, но и на поздней стадии косвенно свидетельствует о том, что пролиферирующие МФБ миофибро-

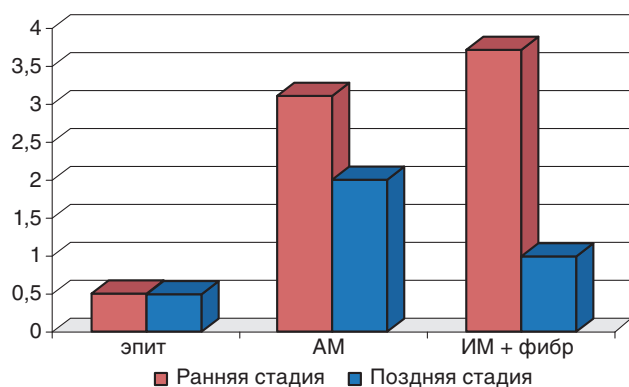


Рис. 4.11. Экспрессия TNF- α при обычной интерстициальной пневмонии (в баллах). Условные обозначения: эпит — клетки альвеолярного и бронхиолярного эпителия; АМ — альвеолярные макрофаги; ИМ + фибр — интерстициальные макрофаги и клетки фибробластического ряда интерстиция респираторных отделов легких

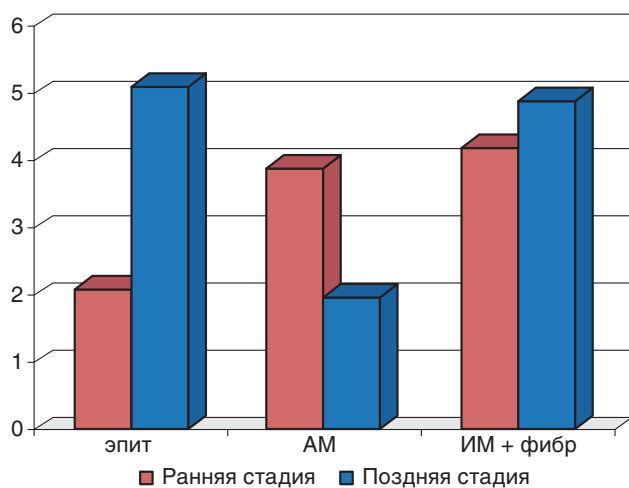


Рис. 4.12. Экспрессия TGF β при обычной интерстициальной пневмонии (в баллах)

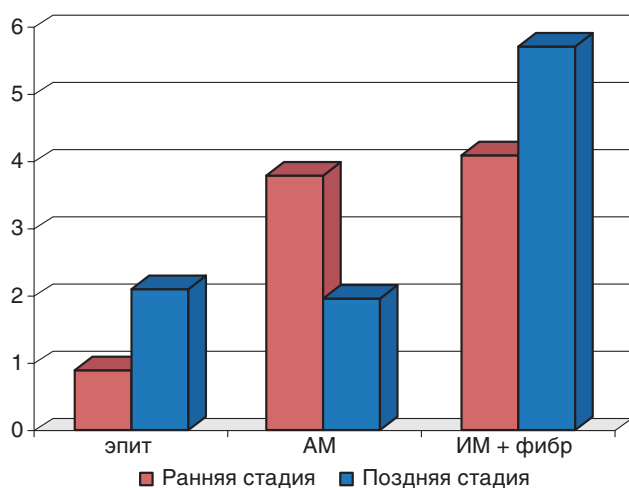


Рис. 4.13. Экспрессия FGFb при обычной интерстициальной пневмонии (в баллах)

бластических фокусов участвуют в апоптозе рядом лежащих альвеолоцитов с ранней до поздней стадии ИЛФ.

Поздняя стадия ИЛФ характеризовалась повышенными уровнями экспрессии PCNA, PDGF, EGFR во всех клетках легочной ткани по сравнению с ранней стадией заболевания. Данное повышение более заметно в клетках стромы переходной зоны со статистически достоверным повышением экспрессии PCNA, PDGF в МФБ на поздней стадии по сравнению с ранней стадией заболевания. На поздней стадии ИЛФ эпителиальные клетки продуцируют PDGF, EGFR и тем самым усиливают склеротические изменения. Интерстициальный склероз приводит к нарушениям регенерации эпителия в респираторных отделах легкого и может способствовать развитию дисплазии эпителия и рака легкого.

Проводимая нами оценка степени неоангиогенеза доказала достоверное повышение плотности новообразованных сосудов на поздней стадии ИЛФ по сравнению с контрольной группой нормальной ткани легких. Очаги неоангиогенеза локализуются преимущественно в области бронхиолоальвеолярной переходной зоны рядом с аденоматозными структурами и вокруг очагов пневмосклероза. Хотя различие в плотности новообразованных сосудов на ранней и поздней стадии заболевания статистически не достоверно, но имеется тенденция к повышению интенсивности неоангиогенеза на поздней стадии по сравнению с ранней стадией заболевания. Наши данные еще раз подтверждают, что уровень ангиогенеза на более поздней стадии ИЛФ не только не снижается, а наоборот, повышается. Очаги неоангиогенеза неравномерно располагаются в легочной ткани (в основном вокруг очагов аденоматоза).

Изучая роль MMPs и их тканевых ингибиторов в процессе ремоделирования легочной ткани при ИЛФ, мы обнаружили статистически достоверную прямую корреляцию между уровнями экспрессии MMP-7 и Apo-CAS гиперплазированными альвеолоцитами в очагах аденоматоза при ИЛФ как на ранней, так и на поздней стадии, что может свидетельствовать об участии MMP-7 в активации апоптоза альвеолоцитов.

Мы также установили, что на поздней стадии ИЛФ количество CD34-позитивных сосудов прямо коррелирует с уровнями экспрессии MMP-2 в фибро/миофибробластах, гиперплазированных альвеолоцитах, макрофагах и эндотелиоцитах. Наши результаты соответствуют данным литературы о роли MMPs в неоангиогенезе при ИЛФ. Доказанная нами высокая степень экспрессии MMPs при ИЛФ, особенно в БАПЗ, приводит к дисбалансу между MMPs и TIMPs. В результате описанного процесса происходит не только бесконтрольная деструкция легочной ткани в этой зоне, но и активация профибротических факторов роста благодаря протеолитической активности

MMPs, что способствует глубокой необратимой деструкции и нарушению архитектоники ткани легких.

Аденоматозная гиперплазия характеризуется пролиферацией разнообразных клеток: цилиндрических (клеток Клара), кубических (альвеоциты II типа), слизистых. В очагах аденоматозной гиперплазии обнаруживались ЦК 7-, ЦК 18- и ЦК 19-положительные клетки. ЦК 7- и ЦК 19-положительные клетки встречались в основном в очагах пролиферирующих клеток (см. рис. 4.3).

При *атипической аденоматозной гиперплазии* отмечаются увеличение размеров клеток, появление признаков клеточного и ядерного полиморфизма, в пролифератах появляются многоядерные и сосочковые структуры. Отмечается значительное увеличение ЦК 19-положительных клеток, тенденция к увеличению ЦК 7-положительных клеток, при этом количество ЦК 18-положительных клеток остается на уровне аденоматозной гиперплазии.

Овальные и щелевидные структуры обнаруживались, как правило, в очагах грубых склеротических изменений и представляли собой «замурованные» в соединительной ткани бронхиолы и альвеолы, выстланные мноморфными кубическими клетками. Уровень экспрессии ЦК 7 в овальных и щелевидных структурах составил $62,4 \pm 9,8\%$, ЦК 19 — $79,7 \pm 4,5\%$, ЦК 18 — $35,2 \pm 3,7\%$ (рис. 4.14).

Обобщая данные литературы и собственных исследований, можно выдвинуть гипотетическую схему морфогенеза ОИП, где ведущее значение играют клеточные кооперации, в центре которых стоят альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты, различные типы фибробластов, в ряде случаев —

нейтрофилы, эозинофилы, а также альвеолярный и бронхиолярный эпителий, включая эпителий переходной зоны.

Следует согласиться с мнением авторов, придерживающихся эпителиально-фибробластической концепции в патогенезе ИЛФ [36–38].

Эпителиально-фибробластический путь, по мнению Selman [36–38], характерен для ИЛФ и является ключевым моментом в развитии фиброобразования и аденоматозных изменений легочной паренхимы. Однако автор не учитывал того факта, что все клеточные переходы и трансформации происходят в нише стволовых клеток.

Так, по мнению Selman, потеря альвеолярного защитного барьера приводит к тому, что базальная мембрана под действием кислорода разрушается (рис. 4.15). В ответе на разрушение базальной мембраны происходят регенерация и гиперплазия альвеоцитов II типа. Гиперплазированные альвеоциты II типа продуцируют различные факторы роста: ФНО- α , ФРК, TGF β , инсулиноподобный фактор роста 1, ФРФ, привлекающие мезенхимальные клетки в очаги повреждения. Эти факторы роста стимулируют пролиферацию фибробластов, МФБ и продукцию компонентов межклеточного пространства [32]. Фибробласты, в свою очередь, способствуют повреждению альвеоцитов путем индукции их апоптоза [29, 30].

Активированные интерстициальные и альвеолярные макрофаги вместе с нейтрофилами и другими клетками воспалительного инфильтрата выполняют важнейшую роль в повреждении эпителия, прежде всего переходной зоны, посредством генерации активных форм кислорода (АФК), протеаз, фактора некроза опухолей альфа, а также

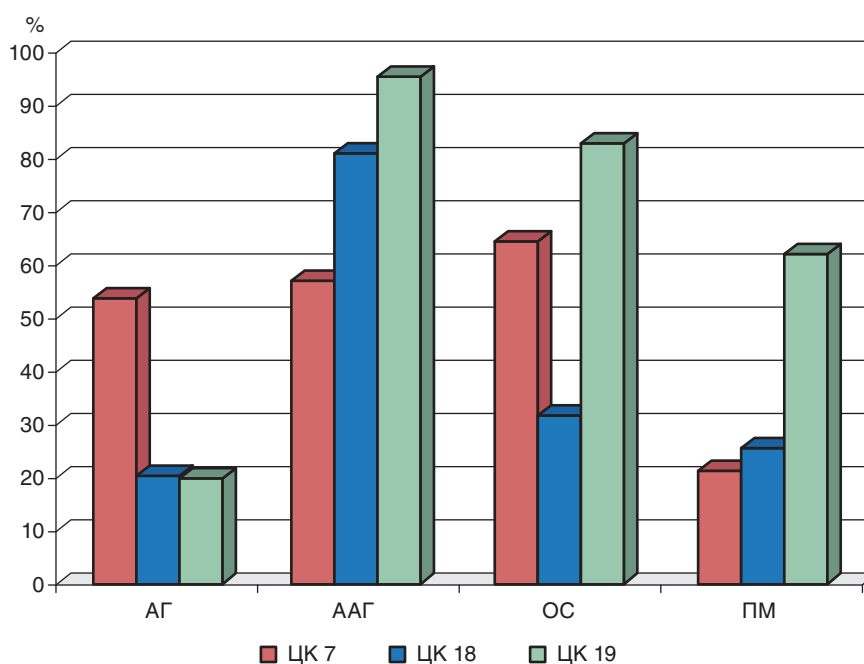


Рис. 4.14. Уровень экспрессии ЦК 7, ЦК 18 и ЦК 19 клетками легочного эпителия в очагах дисрегуляции при обычной интерстициальной пневмонии (в процентах)

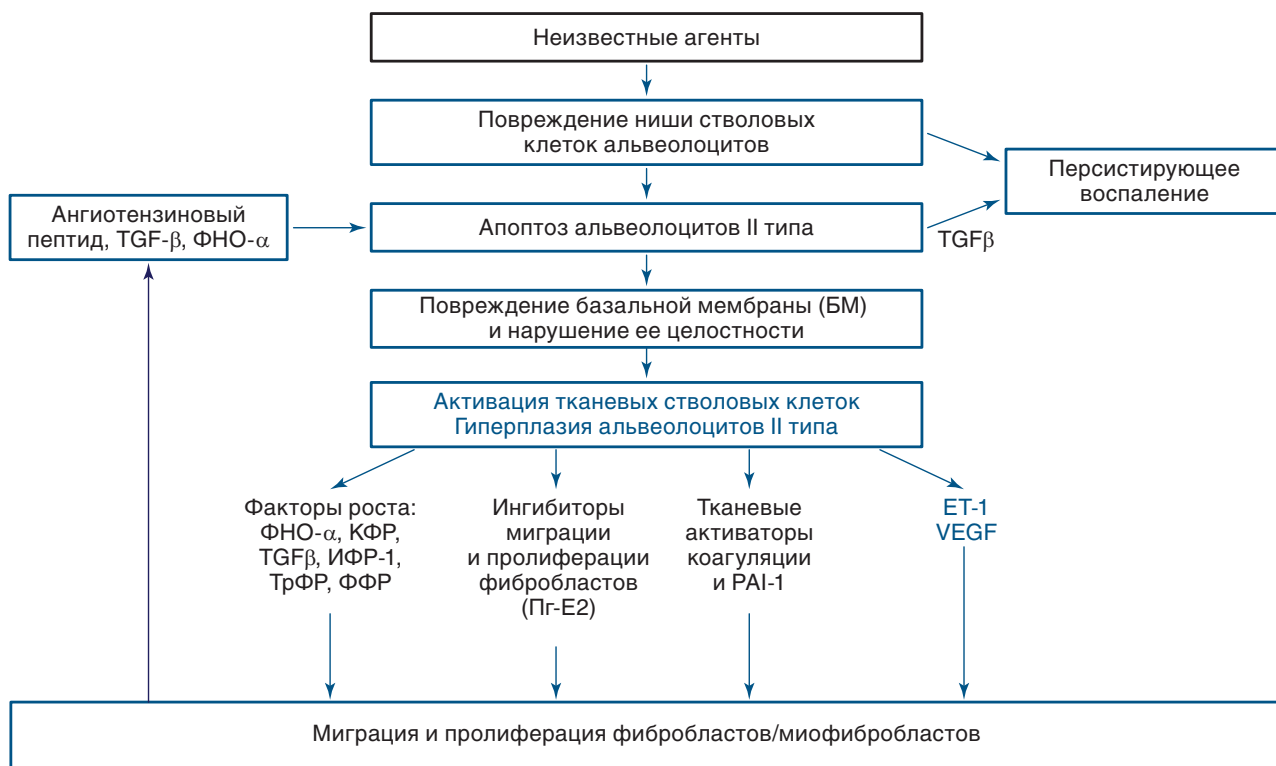


Рис. 4.15. Репаративные процессы в нише стволовых клеток при идиопатическом легочном фиброзе

в активации пролиферации МФБ, ангиогенеза и прогрессировании склеротических изменений путем секреции им факторов роста и онкобелков. Как показало наше исследование, при ОИП и эпителиальные клетки продуцируют TGFβ и FGFb и тем самым усиливают склеротические изменения. Интерстициальный фибробласт является основной эффекторной клеткой в развитии склероза при ФА различной этиологии. Интерстициальный склероз приводит к нарушениям регенерации эпителия в респираторных отделах легкого и может способствовать развитию рака легкого.

Повреждение эпителия переходной зоны может объяснить развитие ранних и тяжелых дисрегенераторных изменений эпителия вплоть до развития предрака и рака легкого.

Интересна статистически достоверная разница ($p < 0,001$) в экспрессии ЦК 18 в очагах АГ и ААГ, это подтверждает связь ААГ с аденокарциномой легкого.

Заключение: ремоделирование легочной ткани при прогрессировании ИЛФ от ранней до поздней стадии заболевания включает в себя взаимосвязанные процессы, которые локализуются преимущественно в области БАПЗ, такие как иммунное воспаление с патологической репарацией, неоангиогенез, апоптоз и пролиферация эпителиальных клеток и МФБ, приводящие к развитию интерстициального фиброза и предраковых изменений и рака легких.

Патогенез рака легкого на фоне хронического воспаления и фиброза легких

В патогенезе рака легкого на фоне легочного фиброза можно проследить цепочку последовательно происходящих и взаимосвязанных событий:

- хроническое воспаление;
- склероз;
- предраковые изменения;
- рак.

Хроническое воспаление в ткани легкого при таком интерстициальном заболевании, которое наиболее часто приводит к развитию рака легких, как ИЛФ, поддерживается следующими факторами:

- персистенцией неустановленного повреждающего фактора;
- вторичным повреждением, возникающим за счет факторов иммунного патогенеза (активированных альвеолярных макрофагов, секретирующих провоспалительные цитокины, а также антительных, иммунокомплексных и цитотоксических реакций);
- локализацией повреждения в зоне НСК легких;
- активацией TLR;
- дефектом репаративных процессов, приводящих к нарушениям структуры, фиброзированию и аденоматозу легких.

Склероз легочного интерстиция возникает в результате глубокого повреждения и дефекта репаративных процессов, что приводит к ремоделированию легочной ткани и формированию «сотового легкого». Ключевыми патогенетическими факторами интерстициального склероза являются:

- глубокое повреждение НСК с разрушением базальных мембран и накоплением коллагена 3-го типа, а также на фоне хронической гипоксии;
- усиление дифференцировки стволовых и прогениторных клеток в МФБ и фибробласты, что направлено на «латание» очагов повреждения легочной паренхимы в условиях персистирующего повреждения и воспалительной реакции в зоне ниш стволовых клеток;
- активация альвеолярных и интерстициальных макрофагов, а также фибробластических элементов, секретирующих просклеротические цитокины;
- дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами в сторону последних, секретируемых альвеолярными и интерстициальными макрофагами, а также фибробластическими элементами;
- гиперплазия МФБ и фибробластов за счет нарушения баланса между процессами апоптоза и пролиферации в сторону последних;
- гиперэкспрессия TLR.

Предраковые процессы на фоне интерстициального склероза проходят стадии от аденоматозной гиперплазии без атипии и плоскоклеточной метаплазии до атипической аденоматозной гиперплазии и плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии. Атипическая аденоматозная гиперплазия развивается на фоне ОИП (ИЛФ), а плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия при десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП). Ключевыми патогенетическими факторами развития предраковых изменений являются следующие:

- глубокое повреждение НСК с разрушением базальных мембран и развитием склеротических изменений с накоплением коллагена 3-го типа и в условиях хронической гипоксии;
- нарушение трансдифференцировки стволовых и дифференцировки прогениторных клеток в кубический и цилиндрический эпителий бронхолярного типа, при блоке образования пневмоцитов 1-го и 2-го типов;
- активация альвеолярных и интерстициальных макрофагов, а также фибробластических элементов, секретирующих факторы роста;

- гиперплазия эпителия за счет нарушения баланса между процессами апоптоза и пролиферации в сторону последних;
- гиперэкспрессия TLR.

Рак легкого на фоне интерстициального фиброза является результатом клеточной трансформации в связи с накоплением генетических и эпигенетических перестроек и появлением раковой стволовой клетки. Здесь уместно вспомнить высказывание Менетрие о том, что хроническое воспаление готовит ложе для развития рака. Современный уровень знаний и накопленные факты подтверждают правильность этого мнения. Ключевыми патогенетическими факторами развития рака на фоне хронического воспаления и фиброза следует считать следующие:

- накопление мутаций в репарирующих эпителиальных клетках в очагах предраковой аденоматозной гиперплазии;
- сохранение и накопление мутаций в репарирующем эпителии за счет процессов поддержания пролиферации клеток в очаге хронического воспаления;
- появление раковой стволовой клетки в результате трансформации тканевой стволовой клетки или перепрограммирования уже трансформированной клетки в очаге предраковых изменений;
- пролиферация раковых клеток на удобной подложке — коллагене эмбрионального легкого 3-го типа.

Резюмируя все изложенное выше, следует отметить, что развитие рака легкого на фоне ИЛФ является закономерным событием, поскольку возникает повреждение легочной паренхимы в наиболее уязвимой зоне — нише стволовых клеток, что ведет к патологической репарации, фиброзу, аденоматозу и злокачественной трансформации (рис. 4.16). Остается открытым вопрос, на какой стадии процесса возникает раковая стволовая клетка и какая клетка является предшественницей раковой стволовой клетки — тканевая стволовая клетка или за счет перепрограммирования уже трансформированная эпителиальная клетка из фокуса атипической аденоматозной гиперплазии.

Список литературы

См. 

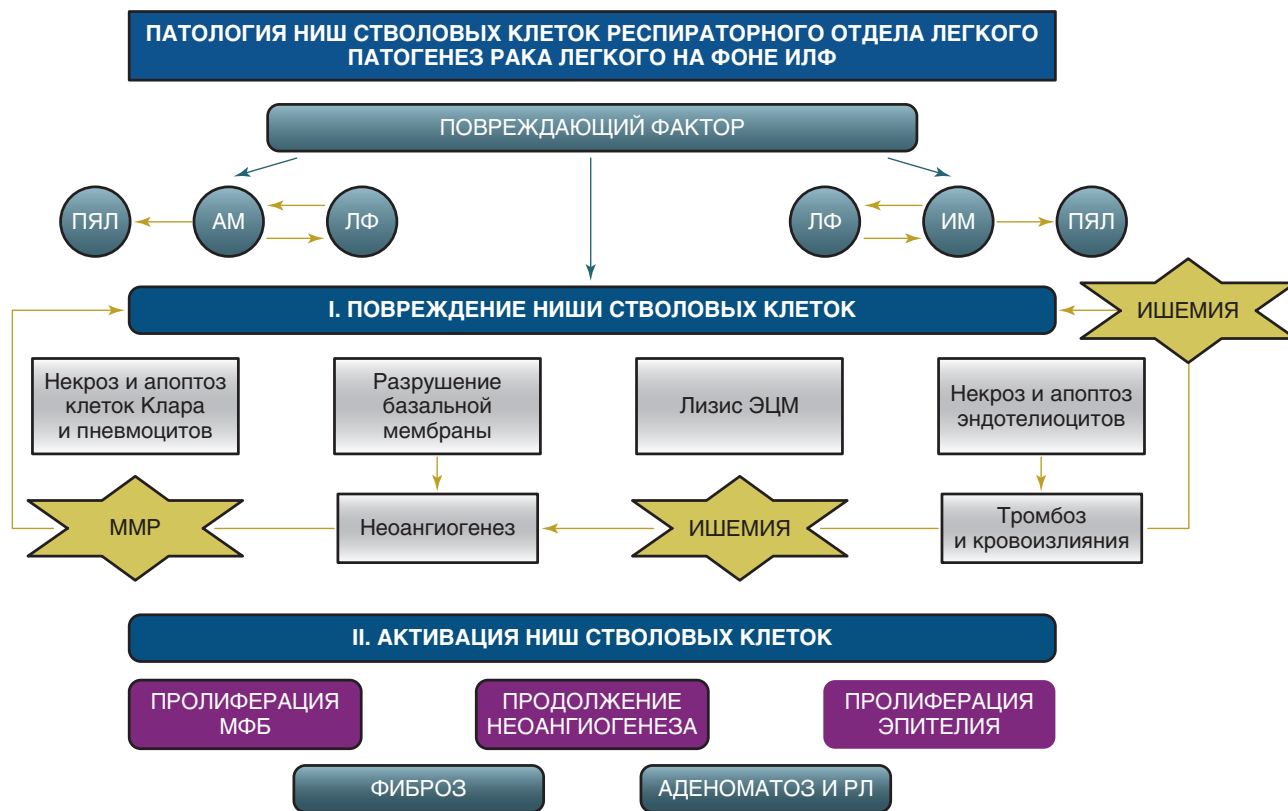


Рис. 4.16. Патогенез рака легкого на фоне хронического воспаления и фиброза легких

4.2. Общая и частная патология легких

А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

Введение

В основе патогенеза болезней, в частности, органов дыхания лежат механизмы повреждения клеток и тканей; объем поражения клеток, тканей и органов. Течение заболевания связано с прогрессированием повреждений, вторичными эффектами и регенерацией. В основе лежат молекулярные и биохимические механизмы, инициирующие заболевание, в частности клеточное повреждение и клеточная смерть.

Основные причины повреждения клетки

1. Гипоксия (аноксия).
2. Иммунологические реакции.
3. Действие биологических, физических и химических факторов.
4. Генетические нарушения.

Повреждение респираторного тракта возникает за счет действия различных внешних и внутренних биохимических и физических факторов.

Клеточное повреждение и смерть клетки

Повреждение клетки, как правило, приводит к ее смерти, однако в ряде случаев это не нарушает нормальную функцию органа или ведет к различным процессам адаптации, сохраняющим функцию органа или системы. При повреждении снижается функция клетки, изменяется трансмембранный потенциал, энергия регенерации, гомеостатический контроль, приводя к изменению синтеза, секреции, нарушению клеточных взаимодействий, возбудимости и репродуктивной способности.

Выделяют два типа гибели клеток: *апоптоз* — программируемая или регулируемая клеточная смерть, и *некроз*. Апоптоз — это гибель клеток, включающая комплекс высокой регуляции двух патологических путей — внешний (рецептор-инициированный) путь или внутренний (митохондриальный). Оба пути регулируются специфическими каскадами, ведущими к внутриклеточной деградации, фрагментации и фагоцитозу. Апоптоз — это физиологический механизм элиминации избытка клеток в процессе онтогенеза и поврежденных клеток, что имеет большое значение для перестройки (ремоделирования) тканей при развитии органа,

его восстановлении, при изменении размера органа и дифференцировки в течение нормальной жизни [1]. Патологический апоптоз наблюдается при врожденной патологии, аутоиммунных заболеваниях, при развитии опухолей. При этом апоптоз сочетается с ишемией, реперфузией, различными инфекциями, острыми и хроническими дегенеративными заболеваниями [2]. При электронной микроскопии в клетках, находящихся в состоянии апоптоза, выявляются конденсация и фрагментация, хроматин ядра четко очерчен и конденсирован, всегда имеются апоптозные тельца, плазматическая мембрана и митохондрии долго сохраняются.

В отличие от апоптоза, при некрозе наблюдается лизис цитоплазмы, плазматическая мембрана рано разрушается (лизирована), митохондрии сморщиваются, содержат много кальция, наблюдается пикноз ядер. Такое состояние возникает при прямом действии токсического агента или при действии свободных радикалов, вызывающих перекисидацию липидных мембран [3].

Некроз и аутолиз наблюдается в живом организме при воспалительных реакциях. Среди компонентов воспалительной реакции выделяют: цитоплазматические белки, поступающие из кровеносных сосудов, и лизосомальные белки, содержащиеся в лейкоцитах, помогающих лизису клеток (гетеролизис). Аутолиз тканей после смерти человека (посмертные изменения) могут быть связаны с гетеролизисом при отсутствии воспаления.

При апоптозе фагоцитоз апоптозных телец макрофагами и другими фагоцитирующими клетками осуществляется без протеолитических ферментов и свободных радикалов. При некрозе выделяют протеолиз, коагуляцию белка и кальцификацию. В легких можно наблюдать три типа некроза: коагуляционный, колликвационный, казеозный.

При коагуляционном некрозе (восковидном перерождении) наблюдаются свертывание белков и необратимая их денатурация. В основе механизма коагуляционного некроза лежит проникновение в омертвевшие ткани кальция, что активирует ферменты, свертывающие белки. Такое явление возникает при ишемии. При макроскопическом исследовании зона некроза отграничена, плотна и слегка выступает над поверхностью разреза в ранней стадии, в поздней стадии размягчается и желтеет. Гистологически при окраске гематоксилином и эозином за счет денатурации белка цитоплазма не воспринимает окраску, наблюдается кариорексис (вслед за аутолизом ядра наблюдаются аутолиз и распад цитоплазмы). Как правило, лейкоциты отграничивают зону некроза [4].

При колликвационном некрозе происходит растворение мертвого поля. При этом типе некроза большое значение имеют гидролитические ферменты лейкоцитов, при бактериальной инфекции колликвационный некроз приводит к фор-

мированию абсцессов. При исследовании такой ткани в мертвые клетки проникают любые краски, ядро и цитоплазма окрашиваются как инертное вещество. Микроскопически мертвые клетки и лейкоциты сконцентрированы в центральной зоне абсцесса, а фибробласты и гранулоциты — на периферии.

По данным И.В. Давыдовского (1961) [4], казеозный (творожистый) некроз относится к коагуляционному некрозу и возникает при микобактериальной и грибковой инфекции, другие полагают, что казеозный некроз — это сочетание коагуляционного и колликвационного некрозов [5]. Макроскопически такой некроз желтоватого цвета, мягкий, гранулированный, отграничен от окружающих тканей. Микроскопически в центре наблюдается аморфный гранулярный материал — некроз, окруженный эпителиоидными клетками (эпителиоидными макрофагами) и гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова—Ланханга, в сочетании с фибробластами, плазматическими клетками, лимфоцитами и гистиоцитами (рис. 4.17).

Среди процессов адаптации, которые возникают, как правило, при действии комплекса внешних факторов, приводящих к повреждению клеток, тканей и органов, выделяют атрофию, гипертрофию, гиперплазию и метаплазию.

Атрофия — это процесс уменьшения органа и ткани за счет уменьшения в объеме составляющих их клеток, а в далеко зашедших случаях и их числа. Микроскопически в первую очередь уменьшается объем цитоплазмы, а затем и ядра. Электронно-микроскопически уменьшаются количество митохондрий, объем эндоплазматического ретикулума и число аутофагосом. Иногда при этом процессе наблюдается апоптоз. Атрофия не занимает заметного места в респираторной си-

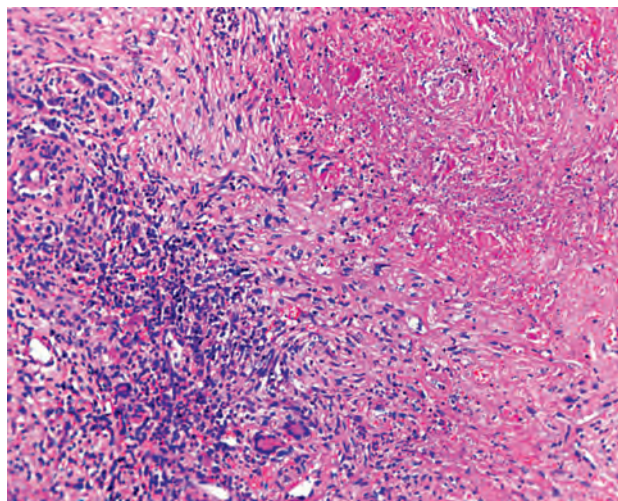


Рис. 4.17. Фрагмент туберкулезной гранулемы с некрозом в центре и наличием по периферии эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантской многоядерной клетки Пирогова—Ланханга. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

стеме. Атрофию можно видеть в эпителии бронха, в хрящевых пластинках бронха, иногда она встречается при эмфиземе, в железах подслизистого слоя при синдроме Сьегрена.

Гипертрофия — увеличение объема клетки вследствие усиления работы клетки и органа, что приводит к увеличению массы и повышению функции ткани или органа без клеточного деления. Увеличение объема клетки происходит за счет увеличения синтеза РНК, белков и числа клеточных органелл.

Гиперплазия — это увеличение объема ткани или органа за счет деления клеток и увеличения их количества, довольно часто сочетается с гипертрофией. В легких гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя происходят при хроническом бронхите, БА и МВ. Бокаловидноклеточная гиперплазия в бронхиальном эпителии наблюдается при катаральном воспалении (рис. 4.18), при ХОБЛ, БА [6]. При БА выявляются гипертрофия и гиперплазия гладких мышц стенки бронха. При повреждении АЭ, довольно часто при ИЛФ возникает гиперплазия альвеолоцитов II типа [7].

Метаплазия — это переход одного типа клеток в другой. Метаплазия эпителия — как правило, адаптационный процесс при хроническом раздражении или неспецифическом воспалении. В легких чаще всего встречается плоскоклеточная метаплазия, при которой реснитчатые клетки меняются на стратифицированные плоские (рис. 4.19). Такие изменения наблюдаются в бронхах и альвеолах при табакокурении, вирусной инфекции, бронхоэктатической болезни, при лучевой и химиотерапии. Метаплазия является адаптационной реакцией, тем не менее оказывает протективное действие на секрецию бокаловидных клеток и движение слизи реснитчатыми клетками. В то же время при ХОБЛ в бронхиолах наблюдается метаплазия бокаловидных клеток [8]. При воздействии внешних факторов, в частности, при табакокурении возникает генотоксическое повреждение эпителиальных клеток в виде дисплазии (рис. 4.20), при этом наблюдается атипичное увеличение ядер и увеличение размеров клеток вследствие множественного десмосомного повреждения, мутации генов и нарушения синтеза белков. В отличие от метаплазии, дисплазия увеличивает риск развития рака легких [9]. В легких выделяют слабую, умеренную и сильную дисплазию.

Одним из вариантов метаплазии мезенхимальных тканей является остеохондробластическая трахеобронхопатия — заболевание неизвестной этиологии с образованием узелков из кости и хряща в собственной пластинке и подслизистом слое трахеи и хрящевых бронхов [10, 11].

При разных видах повреждений внутри клеток аккумулируются нормальные и патологические метаболиты и пигменты, такие как гемосидерин (большие, неправильной формы, изолированные частицы ферритина в альвеолярных макрофагах —

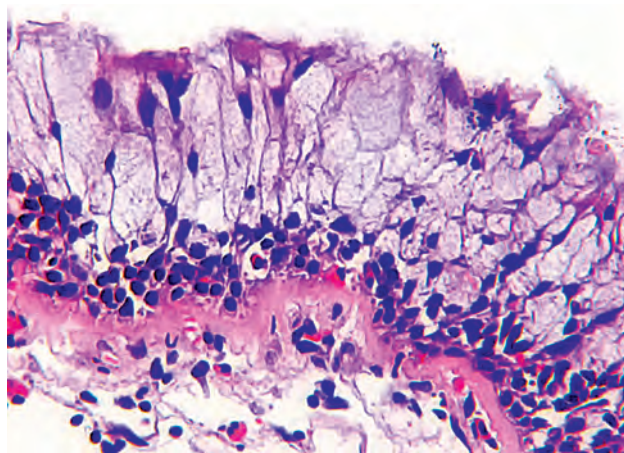


Рис. 4.18. Бокаловидноклеточная гиперплазия эпителия бронха. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

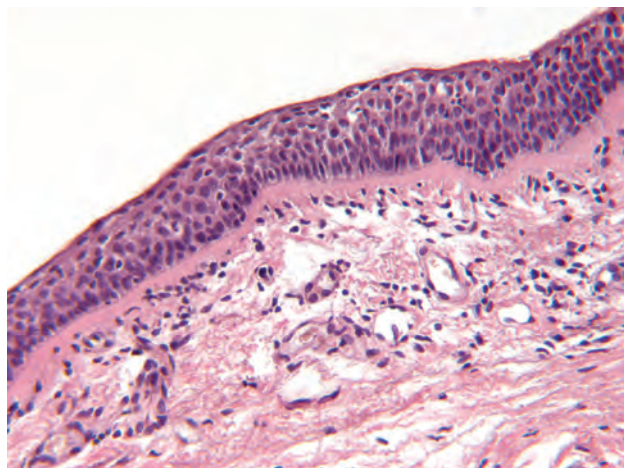


Рис. 4.19. Плоскоклеточная метаплазия эпителия бронха, умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

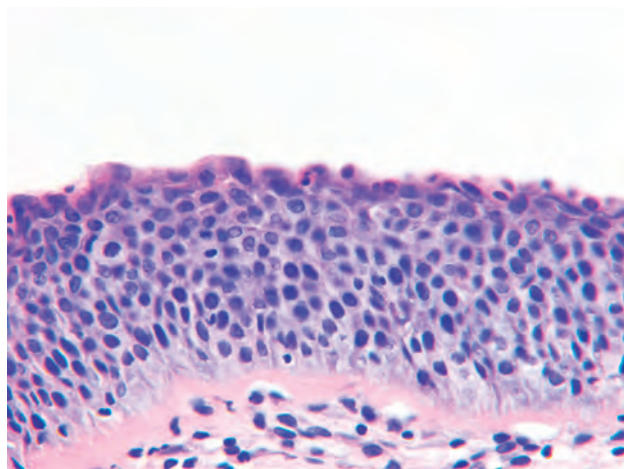


Рис. 4.20. Дисплазия 2-й степени эпителия бронха. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

сидерофагах (рис. 4.21)), который наблюдается при кровоизлияниях, при бурой индурации легких, сердечных пороках, альвеолярном геморрагическом синдроме, возникающем при идиопатическом легочном гемосидерозе, гранулематозе Вегенера, системной красной волчанке (СКВ), веноокклюзивной болезни и после трансплантации легких

Железо в сочетании с белком формирует асбестовые тельца (рис. 4.22) и другие минеральные частицы, включающие кремний, углерод, частички пепла, железо в виде железистых телец. При гемолизе или болезнях печени в легких аккумулируются желчные пигменты. У новорожденных при респираторном дистресс-синдроме билирубин может быть обнаружен в гиалиновых мембранах (желтые гиалиновые мембраны) [12, 13].

В легких встречаются дистрофические и метаболические отложения кальция (рис. 4.23). Образование кальцификатов в легких не сопровождается гиперкальциемией крови, но довольно часто наблюдаются при туберкулезе. При этом функция

легких не изменяется или изменяется незначительно. С возрастом наблюдаются дистрофические отложения кальция в хрящевых пластинках трахеи и бронхов, кальцификаты возможны при хроническом воспалении или после трансплантации легких. Кальцификаты встречаются при различных нарушениях кальциевого обмена, в стенках альвеол, бронхов и сосудов. Существует такое заболевание, как альвеолярный микролитиаз, при котором отмечается отложение слоистых кальцификатов внутри альвеол и интерстиция. Окостенение может наблюдаться при очаговом амилоидозе легких, после перенесенных плевритов, иногда это идиопатические расстройства.

Выделяют диффузную, трахеобронхиальную, узловую и реже плевральную формы амилоидоза легких (рис. 4.24). Легкие вовлекаются в процесс при системном первичном и вторичном амилоидозе, который носит диффузный характер. Кроме того, легкие поражаются и при системном сенильном амилоидозе [7, 14].

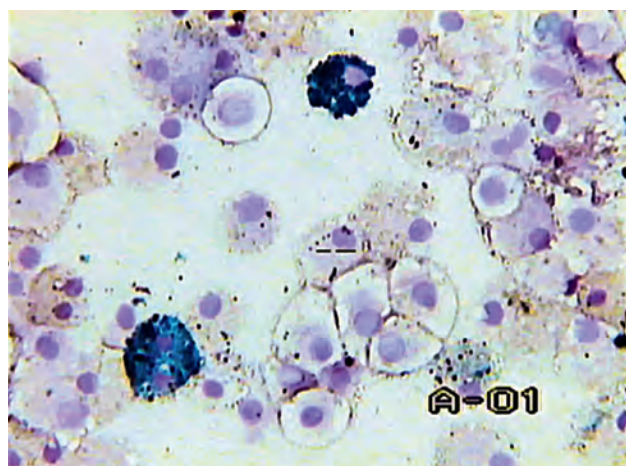


Рис. 4.21. Сидерофаги в бронхоальвеолярном смыве. Окраска по Перлюсу. $\times 100$

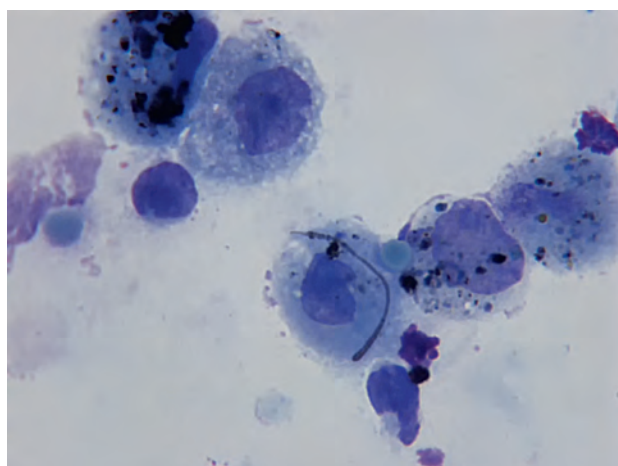


Рис. 4.22. Множество асбестовых телец среди клеток бронхоальвеолярного смыва. Окраска по Романовскому. $\times 400$

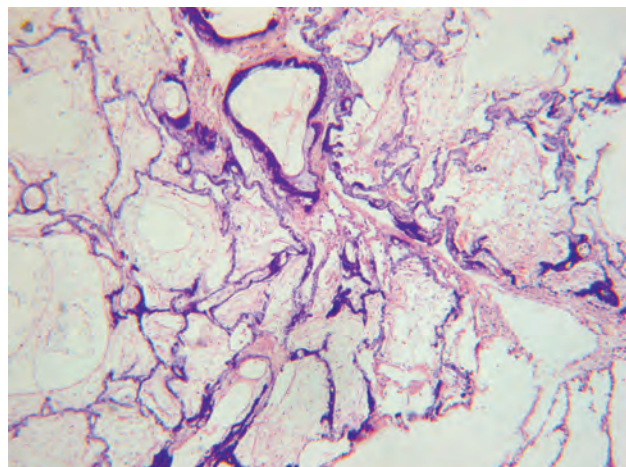


Рис. 4.23. Отложения кальция в зоне эпителиоидно-клеточной гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

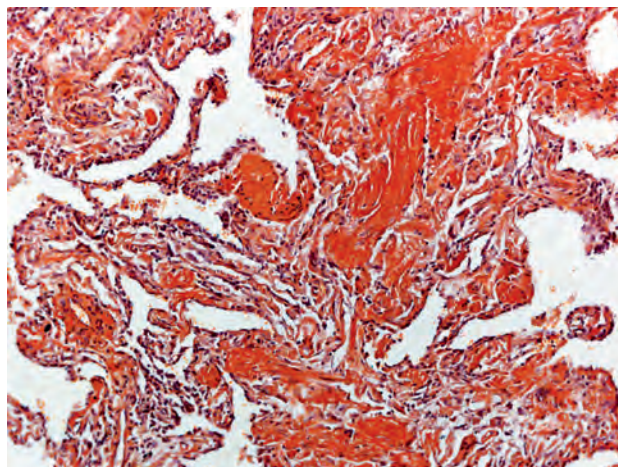


Рис. 4.24. Отложение амилоида в стенках артериол и в фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

В легких могут накапливаться различные жиры. Такие состояния носят название «эндогенная жировая пневмония, связанная с обструкцией дыхательных путей», они могут развиваться также при нарушениях мукоцилиарного клиренса. Микроскопически внутри альвеол появляются альвеолярные макрофаги, содержащие жировые капли (липофаги). Иногда такие макрофаги обнаруживаются при хроническом интерстициальном воспалении, с одновременной гиперплазией альвеолоцитов II типа, при бронхиолитах, бронхоэктатической болезни, МВ, токсическом действии лекарственных препаратов (в частности, амиодарона). Кроме того, при этих состояниях и при очаговых кровоизлияниях в клеточных мембранах накапливаются кристаллы холестерина (игольчатые структуры), чаще всего их можно обнаружить в гигантских многоядерных клетках.

При экзогенном поступлении липидов выраженность поражений легких зависит от вида и объема аспирированного (ингалированного) жирового вещества и длительности воздействия. Минеральные масла, получаемые из нефтепродуктов, и растительные масла вызывают минимальную воспалительную реакцию, которая заканчивается инкапсулированием масляных капель и формированием парафиномы, окруженной фиброзной тканью и гигантскими клетками инородных тел (рис. 4.25). Парафинома может создавать впечатление опухолевого процесса. Повторные массивные аспирации приводят к диффузной консолидации легочной ткани, что требует дифференциальной диагностики с лobarной пневмонией. В отличие от насыщенных растительных и минеральных масел, животные жиры, попадая в легкие, гидролизуются легочными липазами с образованием свободных жирных кислот, которые являются мощными триггерами воспалительных реакций с локальным отеком и внутриальвеолярными кровоизлияниями. Затем жирные кислоты фагоцити-

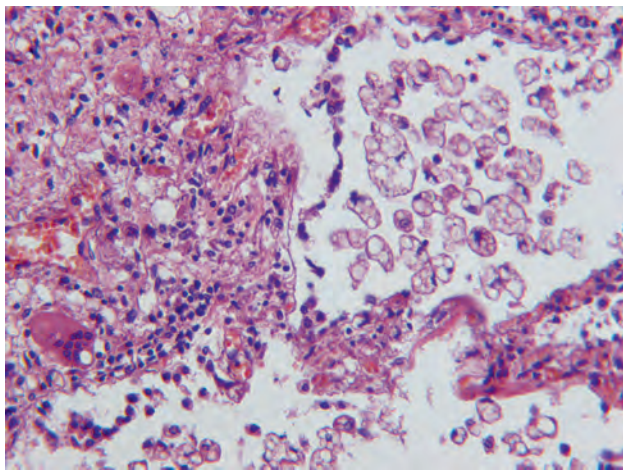


Рис. 4.25. Скопление липофагов в полости альвеол. Окраска суданом красным. $\times 100$

руются альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых в результате появляются включения жировых капель. «Нагруженные» жиром макрофаги по лимфатическим сосудам достигают межальвеолярных перегородок и аккумулируются в них. На более поздних стадиях может развиваться интерстициальный фиброз с уменьшением объема легких.

Воспаление

При остром воспалении в легких доминируют нейтрофилы, при хроническом — лимфоциты и макрофаги. Типичным проявлением острого эксудативного воспаления является пневмония.

Пневмония — острое инфекционное заболевание, основным общепатологическим признаком которого является воспаление дистальных отделов дыхательных путей, интерстиция и микроциркуляторного русла, вызванное бактериями, вирусами, грибами и простейшими. Клиникопатологические проявления пневмонии зависят от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объема поражения легочной ткани. При этом наблюдается полнокровие капилляров, возникает повреждение эндотелия, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, быстрому накоплению в альвеолах эритроцитов, нейтрофилов, фибрина. В некоторых случаях возникает некроз ткани с формированием абсцесса, отграничивающегося грануляционной тканью и макрофагами.

Среди пневмоний выделяют долевые, бронхо- и интерстициальные пневмонии.

По распространенности пневмонии могут быть одно- и двусторонними, ацинарными, сегментарными, полисегментарными, долевыми, тотальными, милиарными (очаговыми), очагово-сливными.

Патологическая анатомия пневмоний, вызванных разными возбудителями, имеет сходные и отличительные признаки [6, 7, 15].

При *пневмококковой этиологии* заболевания морфологическая картина пневмонии может быть представлена очагами серого либо красного опеченения или же их сочетанием (рис. 4.26). Это может быть связано с видом пневмококка и/или с реактивностью макроорганизма.

Абсцедирование для пневмококковой пневмонии нехарактерно. Появление абсцессов при этом виде пневмонии связано с суперинфекцией или ассоциацией с другими возбудителями. Этиология очаговой пневмококковой пневмонии связана с менее вирулентными штаммами возбудителя, такая пневмония характерна для всех возрастов, но чаще встречается у детей.

При пневмококковой пневмонии в период прилива развивается внутриальвеолярный отек с единичными нейтрофилами в полостях альвеол. При красном опеченении в полостях альвеол вы-



Рис. 4.26. Макропрепарат. Лобарная плевропневмония. Серое опеченение

являют большое число эритроцитов и лейкоцитов на фоне отека. При сером опеченении в полостях альвеол — скопление нейтрофилов, отек и лейкоцитарная инфильтрация перегородок. При затяжном течении пневмонии наблюдается организация фибрина в альвеолах с метаплазией АЭ и разрастанием в этих участках грануляционной, а затем и соединительной ткани в виде альвеолярных телец Массона (карнификация или организация).

Стафилококковая пневмония, как правило, является бронхопневмонией, при ней макроскопически видны фокусы кровоизлияний, сероватые участки некрозов неправильного очертания и абсцессы. В бронхах определяют серозно-гнойно-геморрагический экссудат со скоплением большого числа нейтрофилов, фагоцитированных и нефагоцитированных стафилококков. При затяжном течении возможно образование деструктивных БЭ, сетчатого и очагового пневмосклероза.

При *стрептококковой пневмонии* макроскопически отмечается спектр различных изменений от очаговой до лобарной пневмонии, при этом очаги, как правило, серо-пурпурного цвета на разрезе, в бронхиолах определяется бесцветный экссудат. Для гистологической картины характерно наличие некрозов ткани со стрептококками по периферии. Дистальнее центра некроза фибрин, нейтрофилы, фрагменты их ядер в альвеолах сменяются серозным экссудатом без стрептококков. Характерно наличие гиалиновых мембран. Довольно часто некрозы в бронхах и бронхиолах преобладают над некрозами в респираторной части легких.

Клебсиеллезная пневмония носит лобарный характер, располагается, главным образом, в задних отделах легких. При этом виде пневмонии легочная ткань уплотнена, серо-розового или серого цвета, выявляются обширные очаги безвоздушной ткани, нередко видны кровоизлияния. При макроскопическом исследовании поверхность разреза слегка зернистая или гладкая, с нее отделяется тягучая слизистая розовая жидкость, от ткани исходит запах, напоминающий запах пригорелого мяса. При гистологическом исследовании в бронхиолах и альвеолярных ходах обнаруживают рыхлый экссудат с преобладанием нейтрофилов с умеренной примесью серозной жидкости и фибрина (рис. 4.27), встречается множество клебсиелл, большая часть из которых фагоцитирована нейтрофилами, по периферии в альвеолах — густой серозный экссудат с клебсиеллами, часто встречаются лимфангииты и лимфадениты, а также инфаркты легкого, ограниченные лейкоцитарным валом.

Для *пневмонии, вызванной гемофильной палочкой*, характерно ее сочетание с выраженным трахеобронхитом. Макроскопически напоминает очаговую пневмококковую пневмонию, на разрезе ткани легких очаги поражения серозно-красного цвета, с гладкой влажной поверхностью, могут поражаться все доли легких, но чаще нижние отделы (47%). Гистологически в бронхах и бронхиолах определяются слизисто-гнойный экссудат, стенки их инфильтрированы мононуклеарами преимущественно лимфоцитами с примесью нейтрофилов, макрофагов, очаги некроза эпителия, в окружающих альвеолах — отек и интерстициальные кровоизлияния. Встречаются тромбы в мелких сосудах, чаще в острой фазе воспаления.

Легионеллезная пневмония макроскопически может быть очаговой и лобарной. Макроскопически легкие на разрезе имеют серовато-красный или

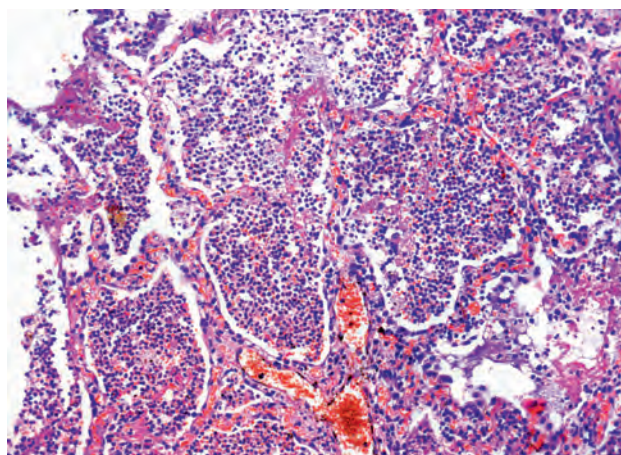


Рис. 4.27. Лобарная пневмония. Серое опеченение — массивные скопления нейтрофилов в полостях альвеол, отек межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

сероватый вид с ржавым оттенком, встречаются мелкие полости абсцессов, довольно часто развивается серозный или серозно-фибринозный плеврит. Возможно распространение возбудителей по лимфатическим и кровеносным сосудам с поражением лимфатических узлов, почек, сердца, кожи. Микроскопически в альвеолах экссудат состоит из нейтрофилов, макрофагов, отдельных эритроцитов, фибрина и серозной жидкости, встречаются гиалиновые мембраны, типичным считается значительный распад нейтрофилов с кариорексисом, обнаруживают тромбоз мелких вен, в зонах поражения можно обнаружить легионеллы, лежащие свободно в цитоплазме лейкоцитов и макрофагов, иногда в просветах сосудов. Васкулиты встречаются в 30% наблюдений.

При *микоплазменной пневмонии* макроскопически, как правило, определяется поражение одной нижней доли, преимущественно перибронхиально, возможны субсегментарные ателектазы. Микроскопически в цитоплазме АЭ обнаруживаются мелкие тельца, окруженные просветленной цитоплазмой, сами альвеолоциты и их ядра увеличены в размерах, большинство клеток десквамируется в просвет, такие же изменения наблюдают в реснитчатых клетках бронхов. В просветах бронхов и альвеол — серозная жидкость с единичными или многочисленными эритроцитами, макрофагами, возможно — с небольшим числом нейтрофилов. Межальвеолярные перегородки полнокровны, местами утолщены, с ограниченными периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами. Встречаются мелкие очаги дистелектазов.

При макроскопическом исследовании *хламидийных пневмоний* поражение чаще носит очаговый характер, реже — долевой, очаги поражения хорошо отграничены от неизменной легочной ткани. Микроскопически в альвеолах обнаруживают серозный и фибринозный экссудат с примесью моноцитов, макрофагов и десквамированных альвеолоцитов, инфильтрация межальвеолярных и междолевых перегородок моноцитами и нейтрофилами.

Для *вирусного поражения*, особенно при гриппе, характерно нарушение микроциркуляторного русла в виде отека и диапедезных кровоизлияний. Нарушение кровообращения, отек, кровоизлияния придают легким при вирусных пневмониях характерный вид. Легкие увеличены в размерах, тяжелые, цианотичные, резко выражен отек, консистенция ткани разной плотности. Продуктивные изменения в легких приводят к тому, что они становятся «резиновой плотности». Во всех наблюдениях в той или иной степени выражен геморрагический трахеобронхит. Тем не менее без вирусологического исследования патологоанатомическая диагностика таких пневмоний крайне затруднена [7, 12].

При *гриппозной пневмонии* описанные выше макроскопические изменения присутствуют почти

всегда, при этом чаще поражаются нижние отделы, встречаются точечные кровоизлияния, участки ателектазов. Микроскопически в первые 3 дня от начала заболевания преобладают дистрофические изменения реснитчатых клеток с базофильными включениями в цитоплазме, десквамация клеток, отек, выраженная метаплазия эпителия, моноклеарная инфильтрация, выявляются гиалиновые мембраны. Бактериальные изменения присоединяются на 4–6-е сутки. При тяжелой форме гриппа после присоединения бактериальной инфекции возникает «большое пестрое гриппозное легкое» из-за появления очагов некроза, нередко встречается серозный или фибринозный плеврит, иногда эмпиема плевры.

Аденовирусная пневмония возникает, как правило, у детей до 1 года. Гистологически экссудат в альвеолах в виде хлопьев и комочков, содержит небольшое количество макрофагов, лимфоидных клеток.

Пневмонии, вызванные респираторно-синтициальным вирусом, также чаще возникают у детей раннего возраста и могут носить эпидемический характер. Для этого вида вирусной инфекции характерно образование гигантских многоядерных клеток и синцития. Вначале поражаются бронхиолы, а затем более крупные бронхи. В межальвеолярных перегородках обнаруживают лимфоидные инфильтраты с деструкцией стенок альвеол.

Для пневмонии при парагриппе характерно преобладание пролиферативных изменений эпителия бронхов и альвеолоцитов — появления в бронхах клеток с пузырьковидным или пикнотическим ядром, подушкообразное разрастание эпителия, в альвеолах — серозно-десквамативный экссудат с 2–4-ядерными клетками, ядра клеток глыбчатые, иногда с вакуолизацией, нередко они гиперхромны из-за перераспределения хроматина.

Цитомегаловирусная пневмония может развиваться внутриутробно у новорожденных, у взрослых встречается при иммунодефицитных состояниях. В 59% наблюдений цитомегаловирусная инфекция носит генерализованный характер. Легкие по частоте поражения вирусом занимают второе место после слюнных желез. Вирус размножается в эпителиальных клетках, при этом в бронхиолах, стенках альвеол появляются гигантские клетки (гигантоклеточный патоморфоз), измененные ядра которых напоминают свиный глаз. Диаметр этих клеток составляет 28–70 мкм. Такие клетки появляются через 2 мес и более после возникновения инфекции. При цитомегаловирусной инфекции поражается интерстиций по типу альвеолита с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом, формируются аденоматозные структуры с пролиферацией и метаморфозом альвеолоцитов II типа. В просветах альвеол наблюдают скопления лимфоцитов, отечной жидкости, фибрина с наличием цитомегаловирусных

клеток (рис. 4.28). Нередки васкулиты с цитомегаловирусным превращением клеток эндотелия.

Пневмоцистная пневмония развивается чаще всего у людей с иммунодефицитными состояниями. Развитию такой пневмонии зачастую способствует длительное лечение кортикостероидными препаратами. Микроскопически пневмоцисты при пневмонии в начальной фазе обнаруживают на слизистой оболочке бронхиол, а в последующем — в альвеолярных ходах и альвеолах, в альвеолярном эпителии в виде большого скопления пенистых масс, окрашивающихся реактивом Шиффа и по Грам–Вейгерту (рис. 4.29, а, б). Кроме этого в альвеолах встречаются единичные лейкоциты и макрофаги. На более поздней стадии вокруг компактных масс увеличивается число макрофагов. Встречаются очаговые ателектазы, отмечаются расширение альвеол, полнокровие сосудов, перибронхиальные скопления плазмочитов, лимфоцитов, макрофагов, отдельных лейкоцитов. Встречаются участки изменений по типу фиброзирующего альвеолита [12].

При *микозах* грибы размножаются в просветах дыхательных путей и альвеол. Макроскопически пневмония при грибковом поражении выглядит как небольшие безвоздушные очаги сероватого или красно-серого цвета, с четко отграниченными контурами. В местах скопления грибов накапливаются лейкоциты, серозная жидкость. При прогрессировании процесса развиваются очаговые разрастания грануляционной ткани с эпителиоидными, лимфоидными и гигантскими многоядерными клетками, в цитоплазме последних иногда можно обнаружить грибы. Кроме того, в местах скопления грибов (кандиды, аспергиллы) могут возникать зоны некроза, вплоть до образования абсцессов (рис. 4.30). При аспергиллезе нередко центральные БЭ.

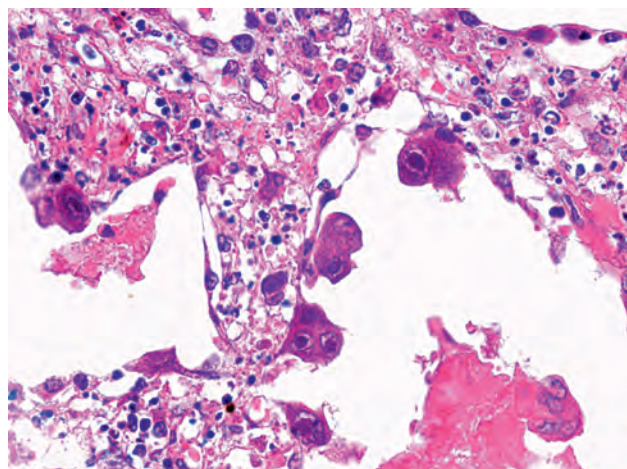


Рис. 4.28. Цитомегаловирусная пневмония. В полости альвеолы эритроциты и клетки типа «свиного глаза». Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

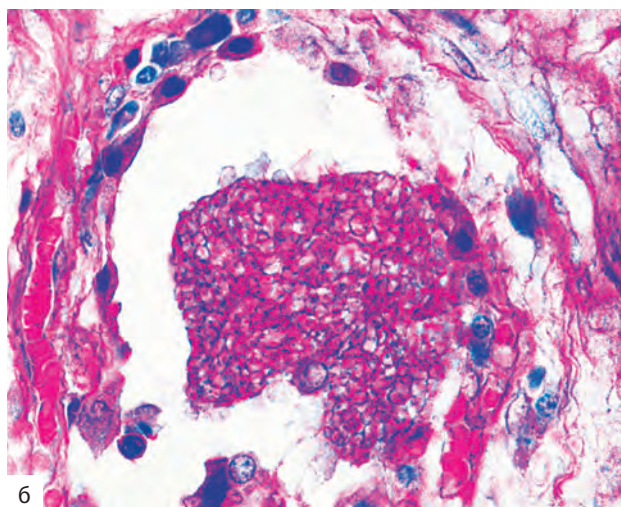
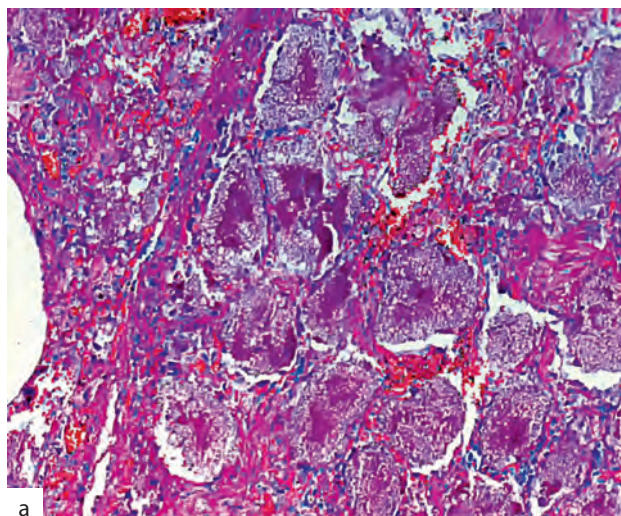


Рис. 4.29. Скопление пенистых масс в альвеолах — пневмоцистная пневмония. ШИК-реакция. а — $\times 100$, б — $\times 600$

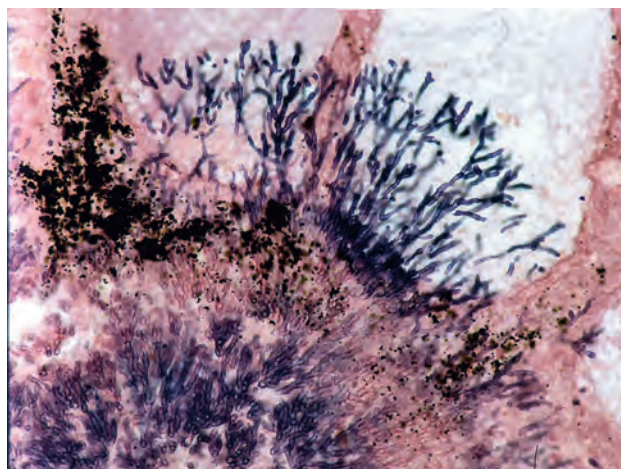


Рис. 4.30. Мицелий аспергилл в зоне пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Поражение легких простейшими и гельминтами

Повреждение легких возникает при многих паразитарных инфекциях и гельминтозах. Выделяют пять типов повреждения легких:

- 1) паразит внедряется в ткань легких;
- 2) может существовать в ткани в виде цист;
- 3) паразит может мигрировать через легкие;
- 4) паразит поступает в легкие в виде эмбола из периферических отделов тела человека;
- 5) паразиты могут проникать в легкие напрямую из печени через диафрагму.

Острое повреждение легких

В понятие «острое альвеолярное повреждение» входят ДАП и организуемая пневмония с облитерирующим бронхиолитом (ОБ). ДАП развивается при остром тяжелом повреждении легких вследствие действия различных токсических (органических и неорганических) агентов. К этиологическим факторам, вызывающим такие повреждения, относят инфекционные агенты (в частности, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, некоторые вирусы), токсичные пары и газы, некоторые лекарственные средства, радиацию. Такие же изменения в легких развиваются при сепсисе, шоковых и некоторых других состояниях. Под термином ДАП следует понимать патогистологические изменения в легких, развивающиеся при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых, синонимами этого состояния являются также синдром острого повреждения легких, некардиогенный отек легких, «шоковое» легкое, посттравматическая ДН, постперфузионная ДН, болезнь гиалиновых мембран и некоторые другие [7, 16].

Гистологическая картина ДАП может быть различна, что связано с длительностью процесса, можно условно выделить две его фазы: раннюю (острую или экссудативную) фазу, наблюдать которую можно преимущественно в первую неделю после повреждения, характеризующую наличием отека и образованием гиалиновых мембран, и позднюю (пролиферативную или организующую) фазу, при которой преобладают фиброзные изменения.

Ранние гистологические изменения острой фазы ДАП возникают в период 12–24 ч после повреждения и характеризуются интраальвеолярным отеком, возможно, с кровоизлияниями и отложением фибрина, формированием гиалиновых мембран (рис. 4.31), могут отмечаться редкие инфильтраты в интерстиции, состоящие преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Часто можно обнаружить фибриновые тромбы в альвеолярных капиллярах и легочных артериолах. К 3–7-му дню развивается пролиферация альвеолоцитов II типа в виде кубоидальных клеток, иногда с признаками атипии, возможно появление митозов. Считают, что пролиферирующие альвеолоциты препятствуют дальнейшему повреждению легких и впоследствии при

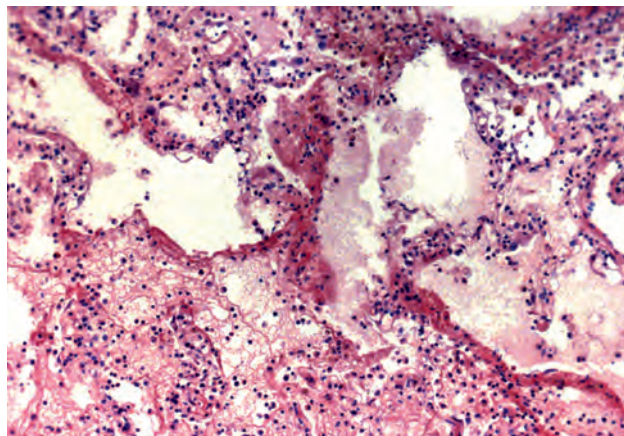


Рис. 4.31. Острая фаза диффузного альвеолярного повреждения — гиалиновые мембраны в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

разрешении процесса такие клетки могут дифференцироваться в альвеолоциты I типа [12].

Поздняя фаза характеризуется пролиферацией фибробластов преимущественно в интерстиции, но иногда в просветах альвеол и бронхиол, и начинается после 1-й недели от начала повреждения, достигая максимума ко 2-й неделе. Инфильтрация интерстиция и пролиферация альвеолоцитов также наблюдаются, однако отек и гиалиновые мембраны выражены меньше, чем в острую фазу, так как в этот период они фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Кроме того, можно обнаружить тромбы в капиллярах и артериолах, описывают развитие медиальной гипертрофии и интимального фиброза с возможной облитерацией сосудов [6].

При ДАП возникают также повреждения бронхиального эпителия в виде некротических изменений в острую фазу с последующим восстановлением эпителия, иногда с бронхиолизацией эпителия прилежащих альвеол. Плоскоклеточная метаплазия эпителия, в том числе и в альвеолах (рис. 4.32), с выраженной клеточной атипией на-

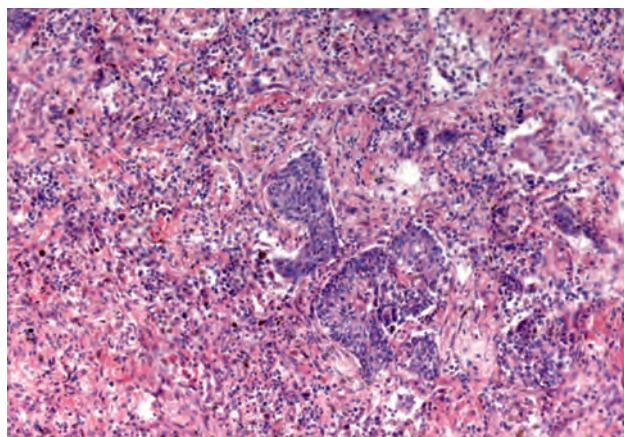


Рис. 4.32. Поздняя фаза — плоскоклеточная метаплазия внутриальвеолярного эпителия и умеренный интерстициальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

блюдается достаточно часто и может быть столь выражена, что требует дифференциальной диагностики с неоплазией.

Второй составляющей острого повреждения легких является ОБ с организующейся пневмонией (ОБОП). Основой патологии служит разрастание гранулематозной ткани в просветах бронхиол и альвеол. Гранулематозные массы в альвеолах иногда могут захватывать всю дольку с появлением гигантских многоядерных клеток, часто с кристаллами холестерина. В части наблюдений можно обнаружить только изменения в виде ОБ. При ОБОП не наблюдается гиалиновых мембран. Довольно часто этиология ДАД и ОБОП неизвестна. Исходом этих вариантов повреждения легких является фиброз легких [17].

Хроническое повреждение легких

Диффузные паренхиматозные заболевания легких

Диффузные паренхиматозные заболевания легких — гетерогенная группа заболеваний с известной и неизвестной этиологией, характеризуемая диффузным, как правило хроническим, поражением интерстиция легких и респираторных отделов (бронхиол и альвеол) [18].

Стереотипным патогистологическим изменением для этой группы заболеваний служит развитие альвеолита в начале болезни и интерстициального фиброза в финале с формированием «сотовой легкого», при котором интерстициальный фиброз сочетается с кистозной трансформацией терминальных и респираторных бронхиол. Вследствие этого появляются нарушения ДСЛ за счет блока аэрогематического барьера. Возможно развитие вторичной прекапиллярной легочной гипертензии, гипертрофии ПЖ сердца, что является морфологическим субстратом для формирования легочного сердца.

Диффузные паренхиматозные заболевания легких подразделяют на болезни с установленной этиологией: пневмокониозы, острые интерстициальные (межуточные) пневмонии, вызванные грибами, вирусами, пневмоцистами, а также ЭАА, включая лекарственный.

Для большей части диффузных паренхиматозных заболеваний легких этиология в настоящее время не установлена. К таким болезням относят: идиопатический фиброзирующий альвеолит, вторичный фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, легочных васкулитах, саркоидоз, идиопатический гемосидероз легких, эозинофильную пневмонию, гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз, альвеолярно-макрофагальную (десквамативную) пневмонию. Кроме того, диффузные паренхиматозные заболевания легких разделяют на заболевания, протекающие с интерстициальным воспалением и фиброзом без образования гранулем и с их образованием.

К последним относят саркоидоз, гистиоцитоз Х, гранулематозные васкулиты Вегенера и Чарджа–Стросс, бронхоцентрическую гранулему, пневмокониозы, ЭАА, вызванный органической пылью. При диффузных паренхиматозных заболеваниях легких диагноз должен ставиться коллегиально тремя основными специалистами: клиницистом, рентгенологом и патологоанатомом. Диагностика основывается на клинической картине с характерными симптомами, на рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, на открытой биопсии легких, выполняемой при малой торакотомии и торакоскопии. При удачно взятой трансбронхиальной биопсии ее результативность не превышает 40% [18, 19].

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Согласно современной классификации [18], выделяют основные и редкие ИИП.

Основные ИИП:

- Интерстициальный легочный фиброз (гистологически: ОИП).
- Неспецифическая интерстициальная пневмония.
- Респираторный бронхиолит (РБ) в сочетании с интерстициальной болезнью легких.
- Десквамативная интерстициальная пневмония.
- Криптогенная организующаяся пневмония.
- Острая интерстициальная пневмония.

Редкие ИИП:

- Лимфоидная интерстициальная пневмония.
- Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз.

Неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии

При *обычной интерстициальной пневмонии* диффузный фиброз вызывает перестройку паренхимы легких, поверхность легких становится мелкобугристой, внутри ткани образуются соты (рис. 4.33). Микроскопически в ткани видны формирующие-

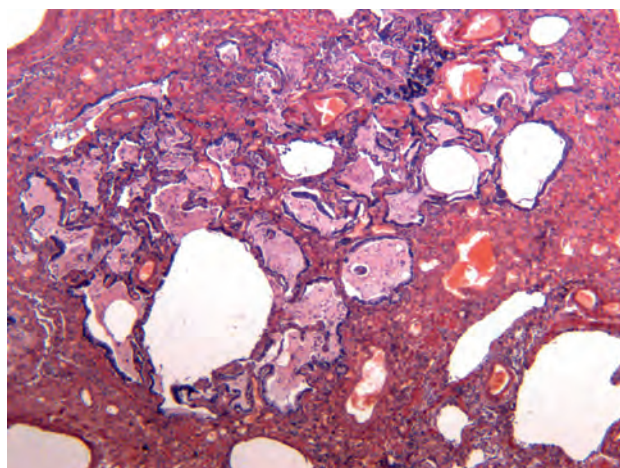


Рис. 4.33. Обычная интерстициальная пневмония с микроцотовой дегенерацией. Окраска гематоксилином и эозином. ×25

ся фибропластические фокусы, происходит пролиферация альвеолоцитов II типа и миоцитов в интерстиции. Для этой формы ИИП характерна мозаичность изменений, когда участки поражения (деструкции) располагаются субплеврально, парасептально и/или периваскулярно и чередуются с относительно неизменными участками легочной ткани.

Гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии

«Большие» признаки:

- фиброз;
- очаговое вовлечение паренхимы легкого преимущественно в подплевральных/парасептальных зонах;
- фибробластические фокусы;
- минимальное интерстициальное хроническое воспаление;
- при прогрессировании — формирование «сотовых» изменений.

«Малые» (вторичные) признаки:

- внутриальвеолярное скопление макрофагов;
- фолликулярная гиперплазия;
- гиперплазия/гипертрофия гладких мышц;
- эндартериит;
- внутриальвеолярное скопление нейтрофилов;
- бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия, костная и жировая метаплазия интерстиция;
- эндогенная липидная пневмония;
- минимальные проявления плеврита, фиброза плевры;
- субплевральные блебы;
- эозинофильная инфильтрация;
- очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина.

Негативные признаки:

- отсутствие неорганической пыли;
- отсутствие гранулем;
- отсутствие клеток Лангерганса.

При *неспецифической интерстициальной пневмонии* выявляют интерстициальное воспаление слабой или умеренной степени, гиперплазию альвеолоцитов II типа, формирование плотного или сетчатого фиброза с относительной сохранностью эластического каркаса, при различной степени сочетания клеточности и фиброза.

Гистологические признаки клеточного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии

«Большие» признаки:

- минимальное/умеренное интерстициальное хроническое воспаление;
- диффузное вовлечение паренхимы легкого;
- сохранение альвеолярной архитектоники.

«Малые» (вторичные) признаки:

- минимальное внутриальвеолярное скопление макрофагов;
- фолликулярная гиперплазия;
- организующаяся пневмония;
- перибронхиолярный фиброз;

- минимальные проявления плеврита;
- гиперплазия альвеолоцитов II типа;
- очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина.

Негативные признаки:

- выраженный интерстициальный фиброз;
- отсутствие неорганической пыли;
- отсутствие выраженной эозинофильной инфильтрации;
- отсутствие микроорганизмов.

Гистологические признаки фиброзного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии

«Большие» признаки:

- минимальное/умеренное интерстициальное хроническое воспаление;
- диффузное вовлечение паренхимы легкого;
- минимальное/умеренное нарушение альвеолярной архитектоники;
- различная степень выраженности интерстициального фиброза;
- отсутствие/редко встречаемые фибробластические фокусы.

«Малые» (вторичные) признаки:

- внутриальвеолярное скопление макрофагов;
- фолликулярная гиперплазия;
- организующаяся пневмония;
- бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия, костная и жировая метаплазия интерстиция (менее выраженные, чем при ОИП);
- гиперплазия/гипертрофия гладких мышц;
- эндартериит;
- минимальные проявления плеврита, фиброза плевры;
- гиперплазия альвеолоцитов II типа;
- очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина.

Негативные признаки:

- отсутствие неорганической пыли;
- отсутствие гранулем;
- отсутствие выраженной эозинофильной инфильтрации;
- отсутствие микроорганизмов;
- отсутствие клеток Лангерганса;
- отсутствие/редко встречаемые «сотовые» изменения.

Для *РБ в сочетании с интерстициальной болезнью легких* характерно скопление бурых альвеолярных макрофагов в просвете бронхиол, альвеолярных ходов, альвеол. Отмечаются слабо выраженный бронхиолярный фиброз и инфильтрация стенок бронхиол гистиоцитами и лимфоцитами, встречаются гиперплазия альвеолоцитов II типа и очаги эмфиземы легких.

Гистологические признаки респираторного бронхита

«Большие» признаки:

- бронхоцентричное скопление макрофагов;
- минимальный бронхиолярный фиброз и хроническое воспаление;
- бурая цитоплазма макрофагов.

«Малые» (вторичные) признаки:

- сопутствующая центрилобулярная эмфизема.

Негативные признаки:

- отсутствие вовлечения ацинусов;
- отсутствие «сотовых» изменений.

Для *десквамативной интерстициальной пневмонии* характерно однообразное вовлечение паренхимы легких. При этом отмечены скопление большого числа альвеолярных макрофагов с примесью альвеолоцитов II типа внутри полостей альвеол, пролиферация альвеолоцитов II типа в стенке, слабое или умеренно выраженное фибропластическое утолщение межальвеолярных перегородок. В интерстиции межальвеолярных перегородок возможна слабо выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью плазматических клеток, иногда наблюдается очаговое скопление эозинофилов. Возможно развитие очаговой эмфиземы легких.

Гистологические признаки десквамативной интерстициальной пневмонии

«Большие» признаки:

- равномерное вовлечение паренхимы легкого;
- выраженное скопление макрофагов;
- бурая цитоплазма макрофагов.

«Малые» (вторичные) признаки:

- минимальный/умеренный интерстициальный фиброз;
- минимальная фолликулярная гиперплазия;
- часто небольшая эозинофильная инфильтрация;
- сопутствующая центрилобулярная эмфизема.

Негативные признаки:

- отсутствие «сотовых» изменений;
- отсутствие фибробластических фокусов;
- отсутствие эозинофильных микроабсцессов;
- отсутствие неорганической пыли;
- отсутствие гранулем.

Для *криптогенной организирующейся пневмонии (ОБОП)* характерно наличие организирующейся пневмонии с отложением фибрина в просветах альвеол и образованием телец Массона (рис. 4.34), иногда с формированием эндобронхиолярных полипов. Наблюдаются интерстициальная инфильтрация, пролиферация альвеолоцитов II типа, в отдельных участках — небольшое число альвеолярных макрофагов в просветах части альвеол.

Гистологические признаки криптогенной организирующейся пневмонии

Очаговое распределение:

- организующихся фибробластических пробков в бронхиолоцентричных зонах;
- +/- ОБ;
- минимальное/умеренное нарушение альвеолярной архитектоники;
- минимальное хроническое интерстициальное воспаление;
- отсутствие/редко встречаемые фибробластические фокусы.

Негативные признаки:

- отсутствие выраженной эозинофильной инфильтрации;

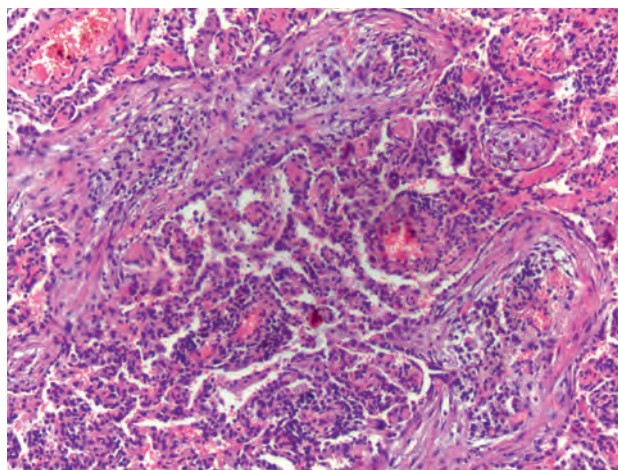


Рис. 4.34. Облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

- отсутствие выраженного интерстициального фиброза.

Патогистологические изменения при острой интерстициальной пневмонии сходны с изменениями при ДАП. Это быстро прогрессирующая форма интерстициальной пневмонии, характеризующаяся однообразной двусторонней морфологической картиной в легких.

Гистологические признаки острой интерстициальной пневмонии

«Большие» признаки:

- диффузные мономорфные изменения;
- диффузное утолщение межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации или фиброза;
- гиалиновые мембраны (экссудативная фаза);
- организирующаяся пневмония (фаза организации).

Негативные признаки:

- отсутствие гранулем, абсцессов и некрозов;
- отсутствие инфекции;
- отсутствие выраженной эозинофильной инфильтрации.

При *лимфоидной интерстициальной пневмонии* наблюдаются выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью плазматических клеток в интерстиции, межальвеолярных перегородках с частым образованием лимфоидных фолликулов, гиперплазия альвеолоцитов II типа, обнаруживаются небольшое число альвеолярных макрофагов в просвете альвеол. Характерна также структурная перестройка легочной ткани, включая формирование кист, могут встречаться единичные гранулемы без центральных некрозов. Некоторые авторы относят эту форму к диффузным лимфомам.

Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз характеризуется развитием фиброза висцеральной плевры, преимущественно в верхних долях, при этом наблюдают скопления извитых коротких, как правило, дезориентированных эластических волокон. Этот фиброз распространяется

на прилежащие альвеолы. Переход от утолщенных за счет фиброза межальвеолярных перегородок к неизменным альвеолам может быть достаточно резким. Гистологические изменения при этой форме иммуноферментного анализа (ИФА), как правило, гомогенны, в отличие от ОИП.

Экзогенный аллергический альвеолит

ЭАА (син.: гиперсенситивный пневмонит) входит в группу диффузных паренхиматозных заболеваний легких с известной этиологией и относится к гранулематозам. В основе патогенеза ЭАА лежит развитие иммунологической реакции легочной ткани по III (иммунокомплексному) и IV типу при ингаляции аллергена. Этиологическим фактором болезни обычно являются термофильные бактерии, грибы, животные протеины. Другие бактерии и их продукты, амёбы и некоторые химические вещества значительно реже являются причиной развития заболевания.

Для ЭАА характерны повреждение эндотелиальных и альвеолярных клеток, лимфогистиоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок, появление гигантоклеточных гранул без некрозов, дезорганизация альвеолярных структур. В исходе заболевания — пневмофиброз и формирование сотовых структур. В течении ЭАА выделяют острую и хроническую стадии. Во всех наблюдениях ЭАА отмечают изменения по типу неспецифической хронической интерстициальной пневмонии. На ранней стадии заболевания процесс локализуется вблизи респираторных бронхиол, окружающие альвеолы остаются неизменными, в более позднюю фазу болезни процесс становится диффузным. В отдельных наблюдениях даже в поздние сроки заметно преобладание инфильтрации вокруг бронхиол с сужением их просвета. Клеточный инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов, в меньшей степени — из плазматических и эпителиоидных клеток; последние часто располагаются в виде мелких скоплений вокруг бронхиол. Как правило, эозинофилы и лейкоциты встречаются в небольшом количестве, фиброз не выражен. Мелкие гранулемы без некрозов наблюдают приблизительно в 75% наблюдений, располагаются в перибронхиолярном интерстиции. Эти гранулемы, как правило, нечетко очерчены и состоят из эпителиоидных клеток, гистиоцитов, многоядерных гигантских клеток (рис. 4.35) и лимфоцитов. В ряде наблюдений гранулемы состоят из одних гигантских клеток. Часто в цитоплазме гигантских клеток можно обнаружить двоякопреломляющие кристаллоидные включения игольчатой формы. В 1/3 наблюдений описаны изменения в виде ОБ с организующейся пневмонией. При этом просветы дистальных бронхиол и часто окружающих альвеол заполнены фибробластическими фокусами с примесью лимфоцитов и нежной стромой. Менее характерно для ЭАА обнаружение фибринозного внутриальвео-

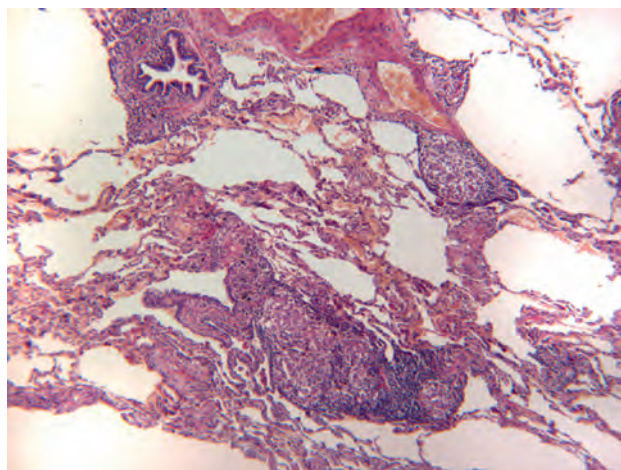


Рис. 4.35. Гигантские многоядерные клетки с игольчатыми включениями в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

лярного экссудата с примесью лейкоцитов. Иногда при ЭАА описывают тромбоз альвеолярных капилляров и наличие признаков васкулита. На поздней стадии заболевания, как было показано при аутопсийных исследованиях, легкие значительно изменены. Макроскопически могут быть очень плотными с выраженной мелкой бугристой поверхностью и образованием подплевральных сот. Микроскопически для этой стадии заболевания наблюдается выраженный фиброз легких с «сотовой» дегенерацией и патогистологически его трудно отличить от фиброза при ИФА. Гранулемы на этой стадии можно не обнаружить, иногда встречаются тельца Шауманна с отложением кальция и железа [12, 20].

Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ — заболевание преимущественно дистальных отделов бронхиального дерева, развиваемое в ответ на действие патогенных частиц и газов и характеризуемое продуктивным неспецифическим воспалением в период ремиссии и экссудативным воспалением в период обострения, приводящее к ограничению воздушного потока с вторичным изменением ацинуса.

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, обнаруживаются в хрящевых (диаметром >2 мм) и дистальных бронхах (<2 мм) — 9–17 генерации, ацинусах, включающих респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, мешочки, альвеолярную стенку, в легочных артериолах, венах и капиллярах. Нейтрофилы вызывают катаральное, катарально-гнойное воспаление бронхиального эпителия в трахее, долевых, сегментарных, субсегментарных бронхах и бронхиолах диаметром до 2 мм. Воспаление в крупных бронхах также характеризуется бокаловидноклеточной гиперплазией, гипертрофией и гиперплазией желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи (рис. 4.36), лимфогистиоцитарной инфильтрацией собственной пла-

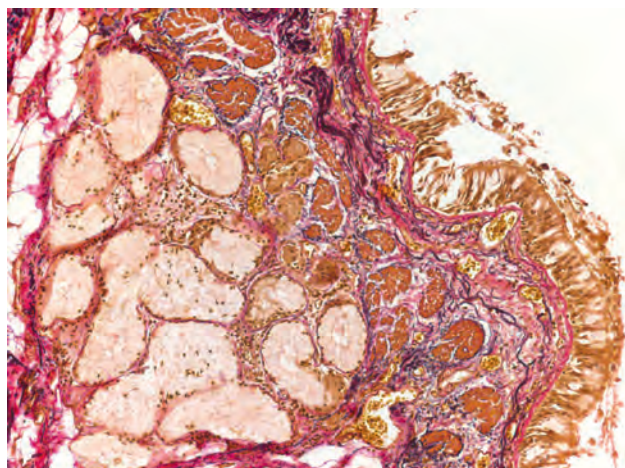


Рис. 4.36. Гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

стинки слизистой оболочки. В бронхах и бронхиолах диаметром менее 2 мм развивается продуктивное рецидивирующее (хроническое) воспаление с реструктуризацией составляющих элементов стенки, с увеличением числа бокаловидных клеток более 1%, лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом всей стенки бронха, увеличением числа миофибробластов, объема коллагена, образованием рубцовой ткани и уменьшением доли гладкомышечных клеток, что приводит к ригидности стенки бронхиолы, сужению просвета, увеличению внутрибронхиального сопротивления, приводящей к фиксированной необратимой обструкции дыхательных путей [6]. Увеличение ОО в респираторной ткани легких приводит к изменению конфигурации альвеол [21, 22], уменьшению площади альвеолярной поверхности на 75% (запустеванию капиллярного русла альвеолярной стенки), нарушению эластического каркаса межальвеолярных перегородок, что и характеризует развитие центрилобулярной и панлобулярной эмфиземы легких, которая на ранних стадиях захватывает верхние доли легких, а при прогрессировании процесса — все отделы легочной ткани.

Выделяют следующие виды эмфизем.

1. Центрилобулярная (центроацинарная, проксимально-ацинарная).
2. Панлобулярная (панацинарная, генерализованная).
3. Локализованная — локальная (буллезная, дистально-ацинарная, парасептальная).
4. Перифокальная (иррегулярная, парацитарциальная).

В зависимости от этиологии выделяют обструктивную и необструктивную эмфизему легких. Подобные явления происходят в старческом возрасте при отсутствии хронического обструктивного бронхита, но при падении эластичности легочной ткани вследствие деградации эластических волокон [22].

При длительно существующей тяжелой эмфиземе легких альвеолярные ходы превращаются в огромные полости, окруженные сглаженными альвеолами (рис. 4.37). При исследовании толстых срезов эмфизематозных легких убедительно доказано отсутствие разрывов межальвеолярных перегородок.

Резорбция эластических волокон, происходящая в результате действия эластаз, приводит к исчезновению резервной извилистости этих волокон, их раздвиганию и атрофии, уменьшается число клеточных элементов межальвеолярных перегородок, происходит редукция капиллярного русла вплоть до полного их исчезновения, накопление кислых мукополисахаридов приводит к последующему фиброзу альвеолярных перегородок.

Продолжает дискутироваться вопрос о взаимоотношении эластических и коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках на ранних стадиях обструктивной эмфиземы. Считается, что при выраженной тяжелой эмфиземе доля фиброза перегородок незначительна, в то время как в стенках респираторных бронхиол продуктивное воспаление приводит к более выраженному фиброзу, особенно у курильщиков. Собственно, этот фиброз респираторных бронхиол, метаплазия эпителия в сочетании с увеличением числа бокаловидных клеток (РБ) приводит, с одной стороны, к механической обструкции, а с другой, уменьшения числа клеток Клара на единицу площади, ведет к снижению концентрации ААТ и, следовательно, нарушению баланса протеаз и антипротеаз.



Рис. 4.37. Эмфизема легких. Окраска по Верхоффу–Ван Гизону. $\times 4$

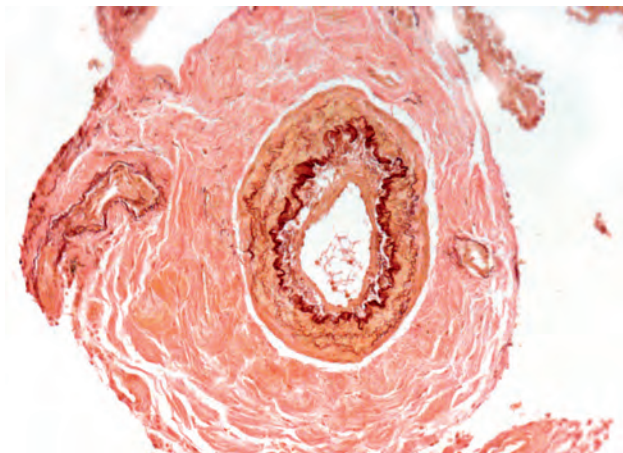


Рис. 4.38. Утолщение интимального и мышечного слоев ветви легочной артерии. Окраска по Верхоффу–Ван Гизону. $\times 100$

Дисбаланс эндогенных протеиназ и антипротеиназ, обусловленный генетическими факторами или влиянием воспалительных клеток и медиаторов, — основной механизм деструкции стенок альвеол при эмфиземе. Существенное значение в развитии эмфиземы легких имеет оксидативный стресс [23].

Для ХОБЛ характерно развитие прекапиллярной гипертензии с пролиферацией на начальных этапах интимы, а в последующем и гипертрофией мышечной оболочки артериол и венул, что приводит к утолщению стенки сосудов и уменьшению их просвета. По мере прогрессирования ХОБЛ накопление большого количества гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена способствует дальнейшему утолщению сосудистой стенки (рис. 4.38). Такие изменения стенки сосудов приводят к увеличению давления в сосудах малого круга кровообращения, вследствие этого — к усилению работы ПЖ сердца, гипертрофии кардиомиоцитов, т.е. к развитию «легочного сердца».

Повреждения, вызванные гипоксией и аноксией

На клеточном уровне гипоксия-аноксия — финальная причина клеточного повреждения, вызванного физическими, химическими и биологическими воздействиями. На уровне органа гипоксия-аноксия реализуется ишемией, которая в легких чаще всего связана с тромбозом, различными типами эмболий (рис. 4.39). Эмболия чаще всего вызывает внезапную смерть, причем повреждения в легких соответствуют зоне эмболий. Поскольку легкое кровоснабжается из большого и малого круга кровообращения, эмболия ЛА вызывает аноксию. При шоке, ЗСН, злокачественных опухолях, хронических заболеваниях легких и при эмболиях (тромбоэмболии) в зоне дистальных сосудов развивается инфаркт, имеющий треугольную форму, широким основанием захватыва-

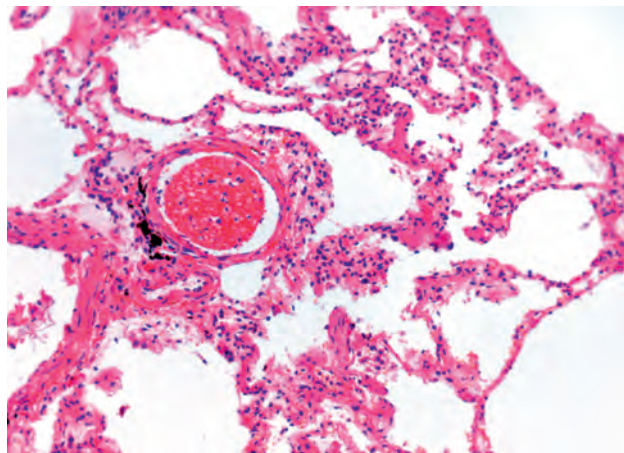


Рис. 4.39. Фибриновый тромб в ветви легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

вая плевру. Поначалу инфаркт геморрагический, в более поздние сроки приобретает коричневый, а потом и желтый цвет. Микроскопически при этом отмечается коагуляционный некроз межальвеолярных перегородок. Инфаркт легких при появлении нейтрофилов переходит в инфаркт-пневмонию с очаговым фибриноидным плевритом и довольно часто возникающими в этой зоне абсцессами, которые появляются при септических эмболах как отражение септикопиемии. При организации инфарктов наблюдается разрастание грануляционной и фибриллярной ткани [24].

При травмах часто развивается жировая эмболия, приводящая к респираторным повреждениям, вследствие обструкции капилляров, межальвеолярных перегородок. В эмболах при травмах можно обнаружить обломок кости, костный мозг, печень, кожу. Иногда эмболами могут служить амниотическая жидкость, клетки плоского эпителия, меконий, пушковый волос, децидуальная и трофобластическая ткань. В поздней стадии рака может развиваться эмболия клетками опухоли. В редких случаях выраженного атеросклероза эмболы содержат кристаллы холестерина [25]. При внутривенном введении лекарств и наркотиков они могут определяться в эмболах, при этом периваскулярно может развиваться гранулематозная реакция. При длительной рецидивирующей тромбоэмболии развивается артериальная легочная гипертензия.

Повреждение легких, вызванное иммунологическими реакциями

Иммунологические реакции оказывают протективное действие. Однако иногда они вызывают повреждение клеток и тканей. Искаженная регуляция иммунной системы ведет к иммунологическим расстройствам. Такая категория расстройств присутствует при многих болезнях, вызывая патологические реакции легких. Наиболее часто ис-

пользуемая классификация иммунных тканевых повреждений принадлежит R.R.A. Coombs, P.G.H. Gell [26], которые выделяют:

- 1) анафилактическую реакцию;
- 2) антителообусловленную цитотоксическую реакцию;
- 3) иммунокомплексную реакцию;
- 4) клеточную иммунную реакцию.

Анафилактическая реакция, или реакция гиперчувствительности 1-го типа, возникает быстро после экспозиции антигена. В основе лежит появление IgE АТ с реакцией ТК или базофилов. Это приводит к их дегрануляции, выработке таких медиаторов, как гистамин, растворимых факторов, тромбоцит-активированного фактора, лейкотриенов, простагландин-тромбоксана. Наиболее важная реакция IgE, обусловленная гиперчувствительной реакцией в легких при atopической или экзогенной БА (рис. 4.40) [27], IgE АТ также могут играть медиаторную роль при некоторых типах профессиональной бронхиальной астмы [28].

Антителозависимая цитотоксичность, или реакция гиперчувствительности 2-го типа, возникает при действии антигенов на клеточные мембраны или соединительную ткань. Активация комплемента через классический путь ведет к деструкции клеток, приводя к их прямому лизису или повреждению соединительной ткани, привлеченными нейтрофилами. Альтернативный путь — фагоциты или лимфоидные клетки могут повреждать клетки или ткани, если на них фиксируются АТ и комплемент. Реакция гиперчувствительности 2-го типа характерна для синдрома Гудпасчера, когда IgG и иногда IgA и комплемент откладываются на базальной мембране альвеол [29].

Имунокомплексная реакция, или реакция гиперчувствительности 3-го типа, обусловлена взаимодействием IgM, IgG, IgA с циркулирующими антигенами. Такие комплексы могут откладываться

в ткани легких. Активация системы комплемента является результатом привлечения нейтрофилов, повреждения их ферментами и кислородными радикалами. Такие реакции развиваются при коллагенозах (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Сьегрена) и эозинофильной гранулеме с поражением легких (рис. 4.41).

Клеточно-обусловленная реакция, или реакция гиперчувствительности 4-го типа, не связана с действием АТ. В развитии этой реакции участвуют прежде всего макрофагальные антигены и антигенспецифические Т-лимфоциты. При этом пролиферация лимфоцитов реализуется через специфические лимфокины и рекрутирование других лимфоцитов, макрофагов и фибробластов. Этот тип реакции наблюдается при гранулематозах (микобактериальные и грибковые инфекции, бериллиоз, саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит) и клеточно-обусловленных васкулитах (синдром Бехчета, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, узелковый периартериит) [30]. Такой же тип реакции возникает в ранние сроки после трансплантации легких, при этом воспалительные инфильтраты появляются периваскулярно и состоят в основном из лимфоцитов. При прогрессировании воспаления в инфильтратах выявляют эозинофилы и нейтрофилы, которые захватывая межальвеолярные перегородки [31]. При хронической посттрансплантационной реакции отторжения лимфоциты появляются в собственной пластинке дыхательных путей, а их миграция через базальную мембрану эпителия приводит к его повреждению и развитию в исходе ОБ. Появление иммунокомпетентных лимфоцитов после трансплантации легких и частично при трансплантации костного мозга есть реакция множества тканей в результате *graft-versus-host*-болезни, которая в легком проявляется в виде ОБ, бронхита или венноокклюзивной болезни [32].

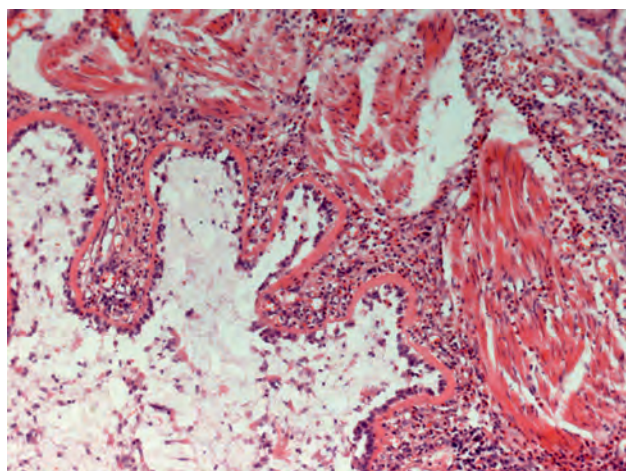


Рис. 4.40. Бронхиальная астма — инфильтрация эозинофилами эпителия и всей стенки бронха, очаговое расплавление базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

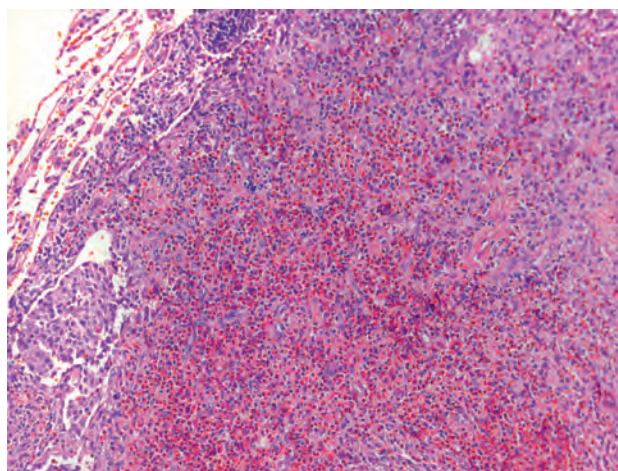


Рис. 4.41. Фрагмент эозинофильной гранулемы с умеренным фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Повреждение кровеносных сосудов в легких связано преимущественно с тремя патогенетическими механизмами.

1. Антинейтрофильными цитоплазматическими АТ при гранулематозе Вегенера, синдроме Чарджа–Стросс, микроскопическом артериите.
2. Иммунокомплексным при болезни Шенляйн–Геноха, гиперсенситивном (гиперчувствительном) васкулите, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, уртикальном васкулите.
3. Т-клеточным медиаторным ответом при болезни Бехчета, артериите Такаюсу, гигантклеточном артериите, узелковом периартериите, ANCA-ассоциированном васкулите. При этом АТ напрямую воздействуют на содержимое нейтрофильных гранул, что приводит к локальному повреждению эндотелиоцитов и тканевому повреждению.

Цитоплазматическими мишенями антинейтрофильных цитоплазматических АТ являются лизосомальные протеиназы-3 в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов, что характерно для гранулематоза Вегенера. К периферическим мишеням антинейтрофильных цитоплазматических АТ относят миелопероксидазу, эластазу, лактоферрин и ядерные антигены в нейтрофилах, что наблюдается при синдроме Чарджа–Стросс.

Повреждения, вызванные физическими агентами

Температура и атмосферное давление. Легочные повреждения при ожогах (у ожоговых больных) включают в себя псевдомембранозный трахеобронхит, некротический бронхит (рис. 4.42) и бронхиолит, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, фибриновые тромбы в мелких артериях и артериолах, локальные ателектазы и острое вздутие легких [34].

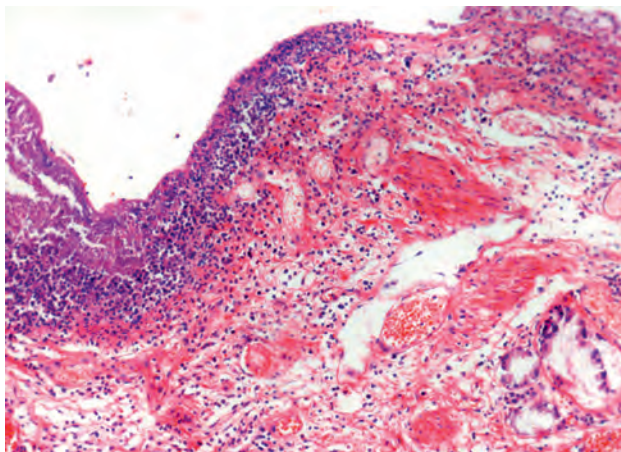


Рис. 4.42. Некротический бронхит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

При гипотермии увеличиваются легочное сосудистое сопротивление и расширение бронхов. При умеренной гипотермии повышается риск аспирации и пневмонии в результате повреждения мукоцилиарного клиренса, при этом наблюдаются петехиальные кровоизлияния, отек, тромбоз в сочетании с инфарктом [35], у детей — массивные легочные кровоизлияния. При длительной адаптации в условиях Заполярья и Антарктиды у приезжего населения формируются северная легочная артериальная гипертензия и полярная одышка [36].

При баротравме возникают тромбоз сосудов, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, десквамация альвеолоцитов, субплевральные ателектазы в сочетании с острым вздутием легких, изолированные сужения просветов бронхиол со склерозом и кровоизлияния в стенках бронхиол. Это может приводить к развитию легочной интерстициальной эмфиземы, которая вызывает пневмоторакс и тромбоэмболию сосудов ЛА. Механическая вентиляция легких приводит к клинической баротравме, индуцирует отек легких через повреждения эндотелия микрососудов. В условиях высокогорья развивается острый высокогорный отек легких, генез которого малоизвестен, что может быть связано с повреждением капилляров, воспалением и генетической чувствительностью [37–39].

Повреждение легких, вызванное химическими веществами

Повреждение легких вызывает атмосферный воздух, содержащий пылевые и газообразные соединения. Поскольку в легких происходит газообмен, то прежде всего повреждается эндотелий капилляров, эпителиальная выстилка воздухопроводящих путей и альвеол.

Воздействие на эти структуры может быть прямым, через медиаторы гиперчувствительности и через воспаление.

Болезни легких обусловлены профессиональными вредностями в виде органической и неорганической пыли (пневмокониозы), а также газами, антигенами, дымами. При этом возникает острое повреждение легких в виде ДАП и ОБОП (рис. 4.43), хроническое — в виде интерстициального фиброза и эмфиземы легких.

Совместные исследования патологоанатомов и клиницистов позволяют выявить профессиональный маршрут больного и сопоставить его с морфологическими, рентгенологическими и функциональными показателями, идентифицировать химические элементы в легочной ткани при электронной микроскопии и масс-спектрометрии [40].

При действии лекарственных препаратов наблюдаются ДАД, ОБОП, неспецифическая и ОИП, легочные кровоизлияния, эозинофильная пневмония, иногда лимфоидная интерстициальная пнев-

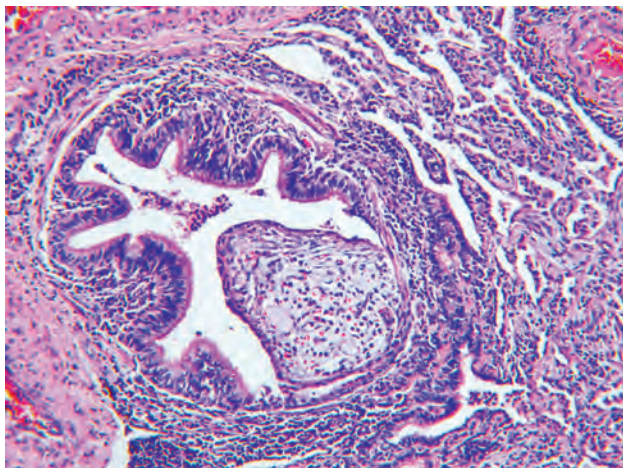


Рис. 4.43. Полипозный бронхиолит с обструкцией просвета, грануляционная ткань в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

мония, плексиформная артериопатия, веноокклюзивная болезнь. В патогенезе повреждения при действии лекарств имеют значение гиперчувствительность, токсическое действие кислородных радикалов, генотоксическое повреждение эпителия, угнетение деградации коллагена, повреждение иммунной системы с развитием саркоидной реакции, стимуляция синтеза коллагена [41].

Повреждение легких при радиации

Чаще всего повреждение легких возникает при рентгенотерапии злокачественных новообразований при облучении грудной клетки, молочной железы, легких, опухоли пищевода, перед пересадкой костного мозга. У 10% пациентов через 3 мес после облучения развивается клиническая картина заболевания в виде одышки, кашля, повышения температуры тела, болей в грудной клетке, хрипов.

В первые 2 мес возникает ДАД с отеком межальвеолярных перегородок, некрозом альвеолоцитов I типа, формированием гиалиновых мембран, гиперплазией альвеолоцитов II типа, с увеличением гиперхромных ядер, происходят увеличение числа альвеолярных макрофагов, деструкция эпителия бронхов и желез подслизистого слоя. Подобные изменения в легких описаны при острой лучевой болезни у погибших ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [42].

В период от 2 до 9 мес после облучения возникает облитерация капилляров, пролиферация фибробластов. После 9 мес формируется интерстициальный фиброз, иногда с формированием сот, в сосудах появляются интимальные пенные клетки, миоэпителиальная пролиферация, гиалиноз стенок артериол, окостенения мышечного слоя. В эпителии бронхов наблюдаются очаговая плоскоклеточная метаплазия и дисплазия, в

некоторых случаях возникает гиперсенситивный пневмонит [7].

Бронхиолиты

При действии множества токсических и инфекционных факторов развивается бронхиолит — экссудативное и/или продуктивно-склеротическое воспаление бронхиол, приводящее к частичной или полной их непроходимости.

Клиническая классификация бронхиолитов основана на этиологии заболевания [43].

Выделяют бронхиолиты:

1. Постинфекционные — острые бронхиолиты, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом, вирусом парагриппа, *Mycoplasma pneumoniae*. Такие бронхиолиты чаще возникают у детей.
2. Ингаляционные — вызванные действием таких газов, как CO, двуокись серы (SO₂), NO₂, O₃, парами кислот, органическими (зерновыми) и неорганическими пылями, курением, ингаляцией кокаина.
3. Лекарственно-индуцированные — пенициллинамид, препараты, содержащие золото, амиодарон, цефалоспорины, IFN, блеомицин.
4. Идиопатические:
 - а) сочетающиеся с другими заболеваниями — коллагеновые болезни, ИЛФ, РДС взрослых, язвенный колит, аспирационная пневмония, радиационный альвеолит, злокачественные гистиоцитоз и лимфома, пересадка органов и тканей (пересадка костного мозга, пересадка комплекса легкие—сердце);
 - б) не сочетающиеся с другими заболеваниями — криптогенный бронхиолит с криптогенной организующейся пневмонией, РБ с интерстициальной болезнью легких.
5. ОБ — ВИЧ-инфекция, вирус герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ), аспергилла, легионелла, пневмоциста, клебсиелла.

Патогистологически выделяют острые (экссудативные) и хронические (продуктивно-склеротические) бронхиолиты. В развитии экссудативного бронхиолита основную роль играют вирусы, бактерии, ингаляция токсических газов. При этом основные морфологические изменения связаны с некрозом эпителия, отеком стенки бронха, инфльтрацией ее полиморфноядерными лейкоцитами и небольшим числом лимфоцитов, которые преобладают при вирусном поражении. Клинические симптомы при таком бронхиолите появляются в первые 24 ч и могут сохраняться в течение 5 нед. К таким бронхиолитам относят псевдомембранозный или некротический, гранулематозный. Все острые бронхиолиты в последующем, как правило, трансформируются в хронические, или происходит обратная инволюция экссудативного воспаления. Среди хронических бронхиолитов выделяют ре-

спираторный, фолликулярный и диффузный пан-бронхиолит (ДПБ) [44].

С другой стороны, одна из наиболее употребляемых патогистологических классификаций, нашедших применение в клинической практике, — разделение хронических бронхиолитов на пролиферативные и констриктивные. К первым относят ОБОП и криптогенную организующую пневмонию. Ко вторым — РБ, фолликулярный бронхиолит (ФБ), ДПБ, ОБ. Морфологической основой пролиферативных бронхиолитов является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной, а затем соединительной ткани, образование телец Массона.

Патогистологические изменения при *констриктивном бронхиолите* связаны с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развятию фиброзной ткани между эпителиальной выстилкой и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета и повышением ригидности стенки. В отдельных наблюдениях разрастание фиброзной ткани приводит к полному закрытию бронхиол.

К острым клеточным бронхиолитам относят: а) эозинофильный или астматический; б) псевдомембранозный или некротический; в) гранулематозный бронхиолит.

Эозинофильный бронхиолит характеризуется наличием секрета и десквамированного эпителия в просвете бронхиол, оголением базальной мембраны с инфильтрацией стенки бронхиол эозинофилами, тучными и плазматическими клетками, лимфоцитами.

В основе *псевдомембранозного бронхиолита* лежит некроз эпителия с поражением и без поражения базальной мембраны. В клеточном инфильтрате преобладают лейкоциты или лимфоциты либо же их смесь. Лимфоциты, как правило, преобладают при вирусной инфекции.

При гриппе, парагриппе, при действии вируса герпеса возникает истинный псевдомембранозный фибрин, который в сочетании с детритом покрывает поверхность бронхиол. Кроме того, фибрин скапливается под базальной мембраной вокруг капилляров. Псевдомембранозный бронхиолит в последующем трансформируется в хронический облитерирующий бронхит с закрытием просветов бронхиол. Кроме того, псевдомембранозный бронхиолит развивается при высоких аэрозольных концентрациях SO_2 , NO_2 , O_3 . Такой же тип бронхиолита возникает при синдроме Мендельсона. При повреждении базальной мембраны бронхиол возможно развитие ОБОП.

Развитие *гранулематозного бронхиолита* характерно для туберкулеза и саркоидоза, когда гранулемы в стенке бронхиол захватывают эпителий, приводя к формированию стеноза просвета на разных уровнях.

ОБ возникает из острого бронхиолита, если некротический процесс захватывает всю стенку бронхиолы или имеются очаги некроза стенки, т.е. возникает из пан- или мезобронхит. Организация таких фокальных некрозов приводит к врастанию в просвет фиброзной ткани в виде полипов. При этом в составе таких полипов имеются макрофаги (часто «пигментированные»), лимфоциты, фибробласты и миофибробласты.

ОБОП начинается с терминальных бронхиол, впоследствии переходит на респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки. Повреждение альвеол происходит в последнюю очередь, процесс никогда не начинается с межальвеолярных перегородок. Такой вариант бронхиолита характеризуется врастанием грануляционной ткани в бронхиолы и альвеолы (см. рис. 4.43).

РБ. Считается, что РБ развивается у молодых людей — курильщиков не старше 35 лет, начинающих курить в 7–9 лет. Морфологической основой РБ является врастающая в респираторные бронхиолы грануляционная ткань при отсутствии некроза эпителия и стенки. Во врастающей в просвет грануляционной ткани накапливаются «пигментированные» альвеолярные макрофаги.

ФБ довольно часто развивается у детей и характеризуется гиперплазией лимфоидной ткани в стенках бронхиол вплоть до образования лимфоидных фолликулов. Лимфоидная инфильтрация стенок бронхиол является основной причиной развития обструкции (рис. 4.44).

ДПБ — заболевание жителей тихоокеанского региона, характеризуемое развитием иммунной реакции, связанной с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-BW-54 или другими HLA-генами, представленными в хромосоме 6. Бактериальная инфекция, как правило, отмечается у всех пациентов с таким бронхиолитом. При ДПБ неравномерно поражаются оба легких. Гистологически стенки бронхиол инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами/макрофагами.

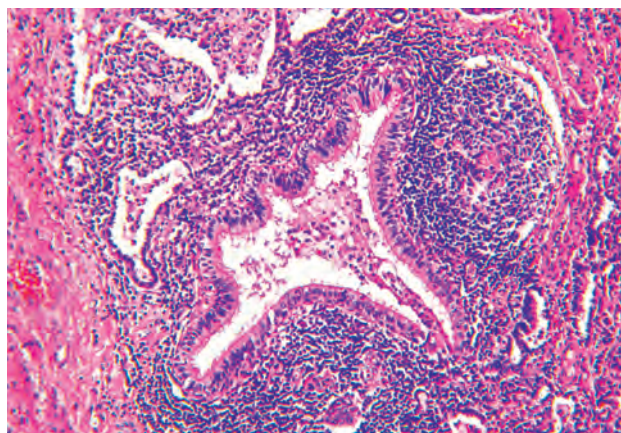


Рис. 4.44. Фолликулярный бронхиолит с обструкцией просвета. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Редкие болезни легких

Гистиоцитоз X

Гистиоцитоз X (син.: гранулематоз из клеток Лангерганса) относят к группе заболеваний, характеризующихся развитием эозинофильных гранул. В отличие от локальной эозинофильной гранулемы, гистиоцитоз X относят к диссеминированным болезням легких.

Клетки Лангерганса представляют собой тип регуляторных клеток макрофагальной системы, относящиеся к антигенпрезентирующим клеткам. В норме такие гистиоциты обнаруживают в коже, слизистых оболочках, легких, тимусе, тимус-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки. Изменения антигенпрезентирующих функций макрофагов приводит к накоплению иммунных комплексов, их отложению в стенках сосудов и терминальных бронхиол, а также к активации макрофагальной системы. Отмечают связь описанных изменений с курением [12].

Микроскопически заболевание характеризуется наличием характерных гранул, как правило, звездчатой формы, распространяющихся вдоль альвеолярных септ. Эти гранулемы состоят из гистиоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, лимфоцитов. Несмотря на название «эозинофильная гранулема», наличие эозинофилов в грануле не обязательно. Диагноз основывается на обнаружении скоплений гистиоцитов, которые представляют собой клетки с округлым, иногда складчатым ядром, невыраженными ядрышками и скудной, слегка эозинофильной цитоплазмой, с нечеткими клеточными границами. При активном процессе такие клетки образуют гнездовидные скопления. Даже при обнаружении характерных звездчатых гранул диагноз может быть подтвержден лишь при обнаружении клеток Лангерганса (рис. 4.45, 4.46). Кроме интерстициального поражения, при гистиоцитозе характерно

скопление альвеолярных макрофагов в просвете альвеол, таким образом эта реакция напоминает изменения, наблюдаемые при десквамативной интерстициальной пневмонии. Макрофаги, обнаруживаемые в альвеолах, обычно заполнены гранулярным веществом бурого или золотистого цвета. Скопления пигментированных макрофагов обнаруживают обычно вблизи гранул, в фокусах фиброза или воспаления, они неспецифичны. Часто гистиоцитоз X сопровождается развитием РБ, при котором выявляют скопление пигментированных макрофагов в просвете дистальных бронхиол и прилежащих альвеол и, по-видимому, связаны с курением [6].

Помимо гранул возможно обнаружение очаговых разрастаний фиброзной ткани в просвете альвеол, впоследствии такие изменения приводят к образованию «сотового легкого».

В участках гранулематозных изменений отмечаются пролиферация интимы легочных артерий и инфильтрация их стенок эозинофилами или мононуклеарами. Это следует расценивать как вторичный реактивный васкулит.

Подтверждение диагноза «гистиоцитоз X» возможно с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, выявляющей в описанных клетках так называемые гранулы Бирбека или X-тельца. Для электронно-микроскопического анализа можно использовать как ткань легких, полученную при биопсии, так и клетки БАС.

Иммуногистохимические методы в последнее время стали альтернативой электронно-микроскопическому исследованию. Клетки Лангерганса окрашиваются положительно при использовании АТ анти-CD1a или АТ к белку S-100. Следует, однако, помнить, что единичные клетки Лангерганса можно обнаружить при различных воспалительных заболеваниях легких и даже в норме [7].

Дифференциальную диагностику следует проводить с такими заболеваниями, как эозинофиль-

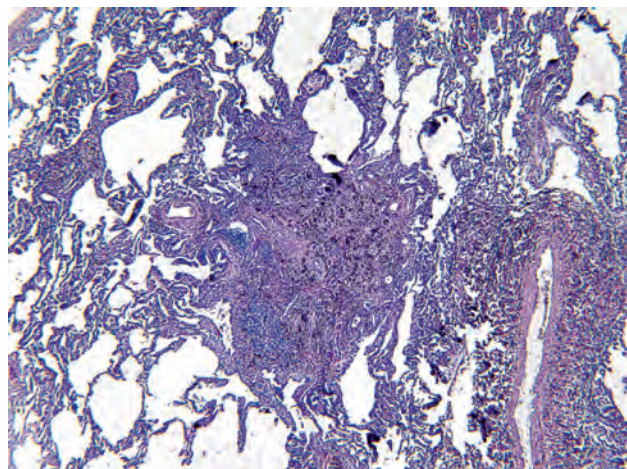


Рис. 4.45. Край гранулемы с деформацией альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

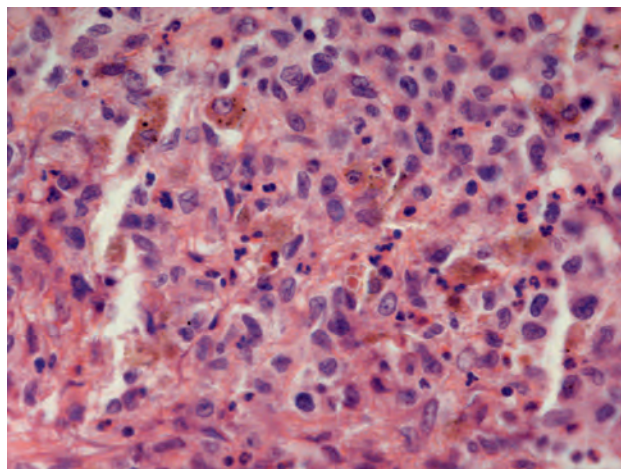


Рис. 4.46. Эозинофилы, гистиоциты и лимфоциты в грануле. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

ная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония и ОИП, а также с реактивным эозинофильным плевритом у лиц, страдающих спонтанными пневмотораксами, обусловленными различными причинами, в том числе и эозинофильной гранулемой.

Лимфангиомиоматоз легких

Лимфангиомиоматоз легких (ЛАМ) (син.: лимфангиолейомиоматоз легких) — редкое заболевание, характеризующее бессистемной (неупорядоченной) пролиферацией гладких мышц в интерстиции легких. При этом также возможно внелегочное поражение лимфатических сосудов или торакальных или абдоминальных лимфатических узлов. Заболевание описано только у женщин, чаще всего в репродуктивном возрасте, однако описаны редкие наблюдения заболевания в менопаузе [12].

Патогенез заболевания изучен недостаточно. Высказываются предположения о генетической детерминированности. Некоторые авторы относят заболевание к многофокусным гамартомным поражениям, в прогрессировании которых важную роль играют женские половые гормоны. Течение болезни неуклонно прогрессирующее. Активизация процесса отмечается во время беременности и родов, при приеме контрацептивных препаратов.

Макроскопически характеризуется наличием беспорядочно расположенных узелков, возможно развитие микрокистозных сотоподобных изменений. Хотя приставка «лимфо-» предполагает поражение преимущественно лимфатической системы, пролиферация гладких мышц возможна и в других участках. Тонкие мышечные волокна могут быть обнаружены вокруг бронхиол, в межальвеолярных перегородках, вокруг артерий, вен, лимфатических протоков и в плевре. Типичным для этого заболевания считают образование мелких воздушных кист с узелками гладкомышечной пролиферации (рис. 4.47), по крайней мере в стенках этих образований. Предполагают, что они образуются вследствие воздушной ловушки в бронхолах, сдавленных в результате пролиферации гладких мышц. Нарушение структуры эластических волокон в участках гладкомышечных разрастаний также может быть причиной образования таких кист. При длительно текущем заболевании возможно скопление гемосидерина вследствие сдавления мелких вен. В таких случаях может происходить отложение железа с развитием гранулематозной реакции (так называемый эндогенный пневмокониоз). В редких наблюдениях могут быть обнаружены небольшие скопления округлых или овальных клеток, в литературе описываются как миобластические фокусы, как полагают, происходящие из гладких мышц [7].

Процесс пролиферации гладких мышц может захватывать и лимфатическую систему грудного или брюшного отделов. При этом наблюдает-

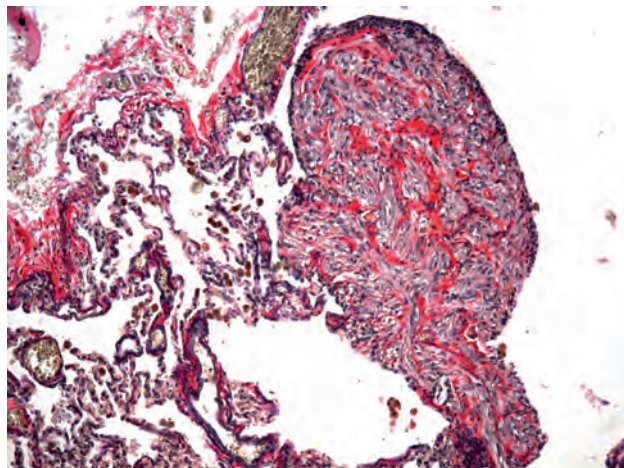


Рис. 4.47. Лимфангиолейомиоматоз — типичный гладкомышечный узелок в легочной ткани. Окраска по Верхоффу–Ван Гизону. $\times 100$

ся замещение паренхимы лимфатических узлов, сдавление которых может приводить к развитию хилоторакса.

Легочный альвеолярный протеиноз

Легочный альвеолярный протеиноз (син.: легочный альвеолярный липопротеиноз, легочный альвеолярный фосфолиппротеиноз) — редкое заболевание, характеризующее накоплением в альвеолах белково-липидного вещества и прогрессирующей ДН. Встречается как самостоятельная форма или может быть связан с другими заболеваниями, такими как иммунодефицитные состояния (синдром приобретенного иммунодефицита, лечение цитотоксичными препаратами), опухоли (лейкозы, лимфомы, иногда солидные опухоли), воспалительные заболевания, вызванные различными инфекционными агентами (*Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans* и др.).

Патогенез альвеолярного протеиноза остается неизвестным. Существующие гипотезы связывают возникновение заболевания с дефектом альвеолярного клиренса, выработкой избыточного количества сурфактанта, не обладающего поверхностно-активными свойствами, альвеолоцитами II типа, возможно сочетание этих причин.

Макроскопически на поверхности легких определяются плотные серовато-белые бугорки в виде зерен. Гистологически обнаруживают альвеолы, заполненные эозинофильным, гранулярным веществом, обычно ШИК-положительным (рис. 4.48). Нередко в альвеолах встречаются вакуолизованные, пенистые макрофаги; на фоне эозинофильного вещества могут быть видны двоякопризматические кристаллы, вероятно, холестеринной природы. Характерна гиперплазия альвеолоцитов II типа, которые становятся кубовидальной формы. Как правило, архитектоника легочной ткани не изменена, однако в отдельных наблюдениях описанные изменения сопровожда-

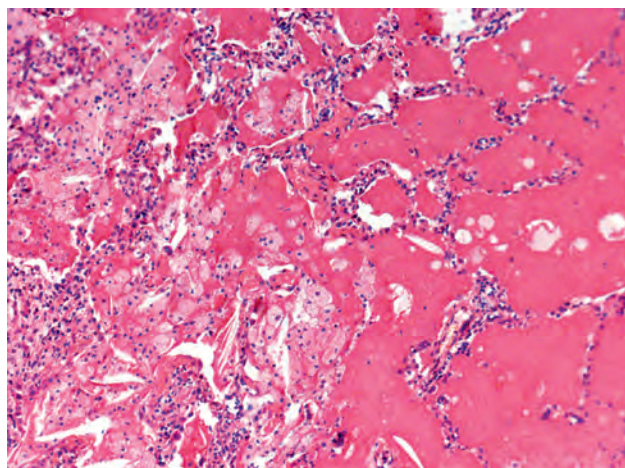


Рис. 4.48. ШИК-положительное вещество и кристаллы в альвеолах при альвеолярном протеинозе. ШИК-реакция. $\times 200$

лись интерстициальным фиброзом. Выраженные воспалительные изменения и наличие паренхиматозных очагов некроза свидетельствуют об инфекционном осложнении. Дифференциальную диагностику следует проводить с отеком легкого, при нем обнаруживают эозинофильное вещество, которое, в отличие от протеиноза, гомогенное, не имеет гранулярной структуры, нехарактерно

также наличие кристаллов и пенистых клеток. Следует также дифференцировать заболевание от пневмоцистной пневмонии, при этом выполнение окраски метамином серебра по Гомори позволяет выявить микроорганизмы [12].

Врожденные (генетические) нарушения в легких

Легкие повреждаются первично при ряде генетических заболеваний или вторично — при нарушении функциональной активности клеток, дефектах соединительной ткани или вследствие инфекций [5, 45].

Наиболее распространенным генетически обусловленным заболеванием являются ААТ-недостаточность, МВ, ПЦД, семейный идиопатический фиброз, жировой протеиноз, недостаток сурфактанта (проявляющийся альвеолярным протеинозом), трахеобронхомегалия, синдром Вильямса–Кэмпбелла с развитием БЭ (табл. 4.1).

Врожденная патология легких включает в себя: бронхогенные кисты, экстралобарную секвестрацию, кистозную аденоматоидную трансформацию (рис. 4.49), легочную лимфангиэктазию, полиальвеолярные доли, гипервоздушность отделов (табл. 4.2).

Таблица 4.1. Генетически обусловленные заболевания с первичным поражением легких

Заболевание	Хромосома	Патогенез	Патология легких
ААТ-недостаточность	14q32.1/АД	Протеазно-антипротеазный дисбаланс	Панацинарная эмфизема
Цилиарная дискинезия	Неизвестно/АР	Нарушение мукоцилиарного клиренса	Респираторные инфекции. БЭ
МВ	7q31.2/АР	Нарушение транспорта хлора	Респираторные инфекции. БЭ
Семейный идиопатический фиброз	Неизвестно/АР	Неизвестно	Диффузный фиброз
Липопроотеиноз (болезнь Урбаха–Вейта)	1q21/АР	Отложение липопротеина в верхних дыхательных путях вызывает утолщение слизистой и бронхиальной обструкции	Гиалинизированные или гранулярные отложения в подслизистой оболочке трахеи и бронхов
Дефицит сурфактанта	2p12–p11.2	Нарушение функции сурфактанта	Альвеолярный протеиноз
Трахеобронхомегалия (синдром Мунье–Куна)	Неизвестно/АР	Мешотчатые выпячивания между кольцами хряща вследствие атрофии эластических и гладких мышц приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса	Повторные респираторные инфекции
Синдром желтых ногтей	Неизвестно/неизвестно	Гипоплазия или обструкция лимфатических протоков, повышенная проницаемость сосудов	Плевральный выпот БЭ. Повторные респираторные инфекции
Синдром Вильямса–Кэмпбелла	Неизвестно/неизвестно	Дефицит хрящевого каркаса субсегментарных бронхов с коллапсом альвеол	БЭ. Повторные легочные инфекции



Рис. 4.49. Три типа кистозной аденоматоидной перестройки легких (по Stocker T.J., 1994 [45])

Таблица 4.2. Патология врожденной кистозной болезни легких

Заболевание	Патология
Бронхогенные кисты	Кисты с фиброзно-мышечными стенками, с наличием хряща, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием, заполненные жидкостью
Внелегочная секвестрация	Легочная паренхима вне плевральной полости, кровоснабжение обычно системное
Врожденная кистозная аденоматоидная трансформация	
Тип I (65%)	Множественные кисты ≤ 10 см, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием, возможно наличие желез и хряща, скелетная мускулатура отсутствует
Тип II (25%)	Однообразные кисты $\leq 2,5$ см, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием, отсутствие желез и хряща, гладкая мускулатура в 5%
Тип III (10%)	Кисты $\leq 0,5$ см, выстланные кубическим эпителием, отсутствие хряща, желез, гладких мышц
Врожденная долевая гипервоздушность	Гипервоздушность дистальных отделов
Полиальвеолярная доля	Увеличение числа неизмененных альвеол с увеличением объема доли
Лимфангиэктазия легких	Расширение септальных и субплевральных лимфатических протоков

Заключение

Патология трахеи, бронхов и респираторной ткани связана с действием множества факторов. При различной патологии в процесс в большей или меньшей степени вовлекаются различные отделы легких, содержащих огромное количество специализированных клеток. Патологические изменения, происходящие в этом уникальном органе, могут развиваться на клеточном, тканевом и органном уровнях. Патологоанатомическая диагностика заболеваний легких основывается на

макро- и микроскопическом исследовании, с использованием методов световой, электронной, флуоресцентной микроскопии, с привлечением современных методов иммуногистохимии. Однако следует помнить, что зачастую для правильного установления диагноза следует учитывать клинические данные, результаты функциональных и рентгенологических, лабораторных методов исследования.

Список литературы

См. +

4.3. Роль дисфункции эндотелия в развитии хронической обструктивной патологии легких

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

Эндотелиальные клетки в настоящее время рассматриваются как автономный сосудистый эндокринный орган, обладающий высокой секреторной активностью и выполняющий ряд важнейших функций. Высокоспециализированные эндотелиальные клетки секретируют биологически активные вещества широкого спектра и направленности эффекта, причем характер синтезируемого клеткой вещества зависит от ее функционального состояния. Клетки эндотелия обладают выраженной метаболической активностью и выполняют различные функции, связанные с поддержанием динамического равновесия разнонаправленных процессов [1, 2]:

- тонуса сосудов (регуляция вазодилатации/вазоконстрикции через секрецию сосудорасширяющих и сосудосуживающих субстанций, модулирование сократительной активности гладкомышечных клеток);
- процессов гемостаза (синтез/ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, про- и антикоагулянтов, факторов фибринолиза);
- местного воспаления (продукция про- и противовоспалительных факторов, регуляция сосудистой проницаемости, адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов посредством экспрессии на клеточной мембране специфических рецепторов);
- ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации гладкомышечных клеток, ангиогенез).

Уникальное положение эндотелиоцитов на границе между циркулирующей кровью, тканями и в случае легких, воздушной средой бронхоальвеолярного пространства делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, способных вызвать повреждение эндотелия. В основе эндотелиальной дисфункции (ЭД) лежат структурные (слущивание и апоптоз эндотелиоцитов) и функциональные (дисбаланс между вырабатываемыми в эндотелии биологически активными субстанциями) изменения [3]. Существует более узкое представление о ЭД как о состоянии, при котором имеется недостаточная продукция оксида азота (NO). Причинами ЭД могут быть различные факторы: гипоксемия, свободнорадикальное повреждение, действие провоспалительных цитокинов, гипертензия, действие экзогенных токсикантов (табачный дым, поллютанты и пр.) и многие другие.

Механизмы эндотелиальной дисфункции

Основываясь на современных данных, выделяют четыре механизма, опосредующих ЭД [4–6]: нарушение биодоступности NO вследствие снижения его синтеза при инактивации NO-синтазы (NOS); уменьшение плотности на поверхности эндотелиоцитов рецепторов (в частности, брадикининовых и мускариновых), раздражение которых приводит к образованию NO; увеличение разрушения NO вследствие оксидативного стресса.

При воздействии патологических факторов функциональная перестройка эндотелия происходит в несколько этапов: 1) усиление синтетической активности клеток эндотелия; 2) нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия, вследствие чего нарушается присущая эндотелию барьерная функция, повышается его проницаемость; 3) истощение эндотелия, сопровождаемое гибелью клеток и замедленными процессами регенерации.

Эндотелийзависимая вазодилатация связана преимущественно с синтезом трех веществ: NO, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицина. Основным вазоактивным агентом, продуцируемым эндотелием, является эндотелийрелаксирующий фактор, идентичный молекуле NO, с недостаточностью которого связывают ЭД. Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при участии ферментов NOS — эндотелиальной Ca²⁺-зависимой (конститутивной) NO-синтазы (eNOS) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), образующейся в эндотелиоцитах, макрофагах, нейтрофилах, гладкомышечных клетках и в ряде других клеток после их активации различными стимулами. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы в гладкомышечных клетках сосудов, стимулируя образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, активируя цГМФ-зависимую протеиназу, создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых мембранных каналов. Открытие этих каналов приводит к расслаблению гладких мышц благодаря выходу ионов K и Ca из мышц при реполяризации. Активирование K-Ca-каналов является основным механизмом вазодилаторного, противосвертывающего и противоагрегирующего действия NO. Основным стимулятором активности NO является напряжение сдвига (изменение скорости кровотока). Сосудорасширяющий эффект многих вазодилаторов (брадикинин, ацетилхолин и др.) опосредован NO. При нарушенной функции эндотелия ацетилхолин вызывает ослабленную либо извращенную реакцию. Поэтому реакция сосудов на ацетилхолин используется в качестве теста функционального состояния эндотелия.

Из-за свободнорадикальной природы молекулы оксида азота NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее чувствительной к повреждению. Важнейшим фактором нарушения образования или биодоступности NO является избыточное образование свободных радикалов, характерное для многих заболеваний. Оксид азота легко окисляется, превращаясь в пероксинитрит (ONOO⁻), очень активный радикал, способствующий окислению липидов низкой плотности. Пероксинитрит оказывает цитотоксическое и иммуногенное действие, повреждает ДНК, вызывает мутации, подавляет функции ферментов, разрушает клеточные мембраны. Ангиотензин II способствует превращению NO в пероксинитрит. Под влиянием кортикостероидов и TGFβ снижается внутриклеточное содержание мРНК-eNOS и мРНК-iNOS, усиливается протеолиз iNOS, что сопровождается снижением уровня NO [7]. При ЭД происходит S-глутатионирование eNOS, подавляющее ее активность, нарушаются обмен кофакторов NOS и функция клеточных рецепторов, усиливается синтез асимметричного диметилированного аргинина, являющегося эндогенным ингибитором NOS [8–10]. Повышенная продукция эндогенного NO вследствие активной экспрессии iNOS и фосфорилирования eNOS определяет вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов и усиление миграции лимфоидных клеток в очаг воспаления [11]. Длительное сохранение высоких концентраций NO сопровождается нитрозированием важных ферментов и протеинов, что приводит к развитию таких угрожающих осложнений, как метаболический дистресс-синдром, полиорганная дисфункция и рефрактерность сосудов, которые значительно повышают летальность [12, 13]. Оксиду азота принадлежит роль «модератора» основных функций эндотелия. Он принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления, процессах коагуляции крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию, тормозит выработку адгезивных молекул, подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, изменяя процессы их структурной перестройки, которые бывают при гипоксии у больных с бронхообструктивной патологией [1].

Вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез обструктивных заболеваний

В настоящее время активно изучается вклад ЭД легочных сосудов в инициацию и прогрессирование ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) [3, 9, 14, 15].

ХОБЛ. Дисфункция эндотелия возникает на ранних стадиях формирования ХОБЛ, когда еще нет существенных изменений показателей легоч-

ной функции [15, 16]. Функция эндотелия серьезно ухудшается в период обострения ХОБЛ и может быть главной причиной прогрессирования болезни легких, а не только высокого кардиоваскулярного риска [17, 18]. Повреждение эндотелия преимущественно в легочных капиллярах усиливается в период обострения ХОБЛ и сохраняется даже после исчезновения клинических симптомов [19]. Персистирующая ЭД с ее провоспалительным, вазоконстрикторным и протромботическим механизмами может вызывать новые эпизоды обострения ХОБЛ, прогрессирование изменений с формированием морфологического субстрата легочной гипертензии и развитие системного атеросклероза как основной внелегочной манифестации у этой категории больных [18]. Дисфункцию эндотелия рассматривают как одно из центральных звеньев патогенеза СН у пациентов с ХОБЛ [20, 21].

Ключевое звено патогенеза БА — воспалительный процесс в дыхательных путях, непосредственным инициатором и участником которого является сосудистый эндотелий. Даже краткий эпизод бронхиальной обструкции и гипоксемии может приводить к повреждению эндотелия, что регистрируется на ранних стадиях БА. Функциональное состояние эндотелия при БА нарушено у 60–70% больных, что проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в сочетании с повышением содержания в плазме крови молекулы тромбоцитарно-эндотелиоцитарной клеточной адгезии (CD31/PECAM-1) [14]. При прогрессировании БА воздействие медиаторов воспаления усугубляет эндотелиальное повреждение, вследствие чего происходят структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка (ЛЖ), приводящие к диастолической дисфункции [14, 22, 23].

Патофизиология эндотелиальной дисфункции и бронхообструктивных заболеваний

Патофизиологическая связь нарушения функции эндотелиоцитов и обструктивной патологии легких является сложной и мало изученной. Курение, один из основных этиологических факторов ХОБЛ, может инициировать сосудистые нарушения через прямое повреждение легочных эндотелиоцитов или реализацию воспалительных медиаторов [3, 15]. Дисфункция эндотелия может быть обусловлена изменением экспрессии на мембране легочных эндотелиоцитов рецептора тромбина тромбомодулина, ингибитора пути тканевого фактора, селектинов и других молекул адгезии, а также нарушением регуляции и взаимодействия вазоактивных субстанций и ростовых факторов, реализуемых эндотелием [3]. S.Y. Kim и соавт. [24] отводят критическую роль в выживаемости и функции эндотелиальных клеток протеинки-

назе В (Akt), снижение которой под влиянием сигаретного дыма может участвовать в дисфункции и гибели эндотелиоцитов в легких курильщиков. Один из негативных Akt-регуляторных механизмов состоит в K48-сцепленном убиквитинировании протеинкиназы В и последующей протеосомной деградации. Авторы обнаружили митохондриальную E3-убиквитинлигазу, участвующую в индуцированном сигаретным дымом Akt-убиквитинировании, дисфункции и гибели легочных эндотелиальных клеток.

Все больше доказательств, что повреждение эндотелия легочных капилляров ведет к деструкции легочной ткани [25, 26]. В ткани эмфизематозных легких и больных ХОБЛ выявлено высокое содержание апоптотических эндотелиальных и эпителиальных клеток [25]. В связи с этим все больше внимание в качестве потенциальных маркеров ЭД при ХОБЛ привлекают циркулирующие эндотелиальные микрочастицы — мембранные везикулы, которые выделяются из клеток эндотелия при активации или апоптозе в условиях воспаления [27]. Идентифицировано восемь типов этих микрочастиц, которые определяются наличием на клеточной мембране различных эндотелиальных маркеров: эндотелиального кадгерина, молекулы адгезии эндотелия и тромбоцита, молекулы клеточной адгезии меланомы, E-селектина, CD51, CD105, фактора Виллебранда и CD143. У пациентов со стабильным течением ХОБЛ в циркуляции повышено содержание эндотелиальных микрочастиц, на мембране которых присутствуют эндотелиальный кадгерин, молекулы эндотелийтромбоцитарной адгезии и E-селектин. Уровни этих трех микрочастиц еще больше возрастают при обострении ХОБЛ и коррелируют с выраженностью легочной деструкции и ограничением воздушного потока [27]. Более высокие базовые уровни E-селектина могут указывать на пациентов, предрасположенных к обострениям ХОБЛ [19]. Оценивая паттерн экспрессии эндотелиальных антигенов на циркулирующих микрочастицах, можно предсказывать наличие и степень повреждения эндотелия у больных ХОБЛ [19]. Среди хорошо известных содержащихся в плазме маркеров эндотелиальной активности (нитраты-нитриты, тромбомодулин, ингибитор пути тканевого фактора, растворимые селектины, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, тромбомодулин и др.) в последнее время вызывает интерес плазменный натрийуретический пептид типа С, который в исследовании больных ХОБЛ оказался более чувствительным маркером ЭД, чем ЭТ-1, особенно при присоединении кардиальной патологии (артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца (ИБС)) [28].

Патогенез влияния ХОБЛ на дисфункцию эндотелия (ДЭ). Дисфункция эндотелия легочных сосудов при ХОБЛ может быть связана как с хронической гипоксемией, так и с персистенцией

воспалительного процесса [16]. У больных ХОБЛ системное воспаление и гипоксия на ранних стадиях заболевания сопровождались клинически значимыми изменениями маркеров ЭД — повышением уровня в плазме фактора Виллебранда и снижением содержания NO в выдыхаемом воздухе [16]. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных факторов релаксации (NO, простациклина, простогландина E₂, эндотелиального фактора гиперполяризации) и повышением образования факторов вазоконстрикции (ЭТ-1, тромбосана и др.), усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы. Особое значение в генезе легочной гипертензии, развиваемой при ХОБЛ, придается недостаточности высвобождения NO. У больных ХОБЛ легочная ЭД и снижение эндотелийзависимой релаксации легочных артерий связана с подавлением активности NOS, экспрессируемой клетками эндотелия, и усилением активности RhoA/Rho-киназного сигнального пути [29]. Ослабление синтеза NO при поражении эндотелия может быть важным звеном в развитии тромбозов [8].

Высокоспецифичным маркером функциональной активности эндотелия является ЭТ-1. Этот пептид, синтезируемый многими клетками, в том числе эндотелиоцитами легочных сосудов, оказывает сосудосуживающий эффект, стимулирует образование слизи, усиливает гиперреактивность бронхов. Большая часть продуцируемого эндотелием ЭТ-1 обнаруживается в гладкомышечных клетках сосудов. Действуя на рецепторы гладких мышц, ЭТ-1 вызывает их сокращение и пролиферацию. Вазоконстрикторный и метаболический эффекты ЭТ-1, а также потенцирование им роста и дифференцировки тканей реализуются путем активации двух типов рецепторов — А и В. Рецепторы А обладают большим сродством к изоформам ЭТ-1 и ЭТ-2 и обнаруживаются преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов, опосредуя вазоконстрикторный эффект. Рецептор В не имеет изоформных предпочтений и экспрессируется преимущественно в эндотелиальных клетках. В эндотелийзависимой вазодилатации участвует подтип рецептора В1; рецепторы подтипа В2, присутствующие в гладких мышцах, опосредуют вазоконстрикторный эффект. В нормальных условиях концентрация ЭТ-1 в плазме крови невысока, но резко возрастает при активации эндотелия. Под влиянием хронической гипоксемии, агрессивных поллютантов, вирусной инфекции, что часто наблюдается при обострении ХОБЛ, в крови больных повышается концентрация ЭТ-1. Табачный дым, как агрессивный поллютант, непосредственно воздействует на альвеолярные капилляры, вызывая повреждение эндотелиоцитов, а также активирует экспрессию генов эндотелина и фактора роста эндотелия. Активация наблюдается уже при кратковременном воздействии та-

бачного дыма и остается повышенной в течение всего периода экспозиции [30]. Увеличение экспрессии гена ЭТ-1 может быть одной из причин развития легочной гипертензии у курильщиков. Эндотелин-1 стимулирует синтез провоспалительных цитокинов IL-8 и -6. Последний, в свою очередь, активирует синтез ЭТ-1, что приводит к поддержанию хронического воспаления [31].

Следствием хронического воспаления при ХОБЛ является ремоделирование сосудов малого круга кровообращения с утолщением медиального слоя сосудов в результате увеличения количества гладкомышечных клеток [32]. Изменение эндотелия легочных сосудов приводит к утрате эндотелиоцитами их основных функций. Типичным признаком ЭД считается смена фенотипической активности эндотелиоцитов, что проявляется потерей клетками антикоагулянтных свойств и усилением продукции факторов коагуляции. Эндотелиоциты интенсивно синтезируют провоспалительные и просклеротические цитокины (TGF β , фактор роста тромбоцитов, ЭТ-1), накопление которых стимулирует структурные изменения и сосудистое ремоделирование.

Большое значение в нарушении эндотелиальной функции имеют избыточное образование свободных радикалов и нарушение процесса их элиминации, что ведет к лавинообразному увеличению их количества и повреждению клеток [21]. Оксидативный стресс стимулирует образование ряда протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы, химазо-хемотрипсинаподобная сериновая протеиназа, катепсин G. Кроме повреждающего действия на эндотелиоциты сосудов и интерстиций легочной ткани, протеолитические ферменты стимулируют образование ангиотензина II или повышают чувствительность сосудов к нему. В ряде исследований продемонстрирована связь между уровнем ангиотензина II и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов. Под влиянием ангиотензин-конвертирующего фермента, локализуемого на поверхности эндотелиальных клеток легочных капилляров, происходит превращение неактивного ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, и именно локальные ренин-ангиотензиновые системы участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Одновременно ангиотензин-конвертирующий фермент принимает участие в инактивации NO в легких, в результате чего легочные сосуды утрачивают способность отвечать вазодилатацией на эндотелийзависимые субстанции [21].

Апоптоз, сопутствующий гипоксическому состоянию и воспалению, приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате эндотелием антикоагулянтных свойств, разрежению капиллярной сети. Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, служит NO, вырабатываемый в небольших концентрациях эндотелиальной NOS. Вместе с тем его гиперпро-

дукция может приводить к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, являющегося мощным проапоптотическим фактором. На мышинной модели ангиогенеза показано, что эндотелиальные прогениторные клетки больных ХОБЛ дисфункциональны и демонстрируют нарушенную ангиогенную способность и увеличенный апоптоз в сравнении с клетками здоровых некурящих лиц [33]. Регенераторная способность эндотелиальных прогениторных клеток существенно нарушается уже на ранней стадии ХОБЛ [34]. На эндотелиальных прогениторных клетках, выделенных из периферической крови больных ХОБЛ, выявлено увеличение числа и экспрессии β_2 -адренергических рецепторов [35]. После применения антагониста β_2 -адренергических рецепторов отмечалось усиление пролиферации/миграции эндотелиальных прогениторных клеток, что свидетельствовало об активации репарационного паттерна этих клеток и коррелировало со снижением внутриклеточной концентрации реактивных форм кислорода [35].

Роль ЭД в миграции лейкоцитов. Следствием ЭД являются активация процессов адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и, как результат, усиление притока лейкоцитов в бронхоальвеолярное пространство и легочную паренхиму. Начальная фаза лейкоцитарной адгезии (роллинг) связана с замедлением перемещения клеток вдоль стенок сосудов, захватом лейкоцитов, опосредованным взаимодействием между E- и P-селектинами на поверхности эндотелия и интегринами. P-селектин начинает действовать на ранних этапах воспаления, обеспечивая быстрый роллинг лейкоцитов, имеющих на клеточной мембране комплементарные рецепторы (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, эозинофилы). Никотин является важным фактором, активирующим роллинг и адгезию нейтрофилов [36]. Уровень P-селектина у больных ХОБЛ существенно выше, чем у здоровых людей, и значительно возрастает в период обострения заболевания [37]. На лейкоцитах больных ХОБЛ экспрессия P-селектин гликопротеинового лиганда PSGL-1 значительно превышает его экспрессию у здоровых волонтеров, как курящих, так и некурящих [38]. Индукция экспрессии E-селектина на поверхности эндотелия осуществляется позднее провоспалительными цитокинами, в частности TNF- α и IL-1. Высокие концентрации этих цитокинов в крови больных ХОБЛ приводят к значительной активации синтеза селектинов на поверхности эндотелия, приобретению выраженной способности связывать нейтрофилы [39]. Сигналами активации синтеза селектинов также служат макрофагальный воспалительный белок-1 α , моноцитарный хемотактантный протеин, IL-8, фактор ингибирующий миграцию, C5a-компонент комплемента. Эндотелиоциты больных БА во время приступа активно вырабатывают факторы адгезии. В опытах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована адгезия

эозинофилов крови пациентов с БА сосудистым эндотелием, что рассматривается как ведущий механизм персистенции аллергического воспаления [40]. Клинические и экспериментальные исследования подтверждают важную роль селектин-опосредованного эндотелий-лейкоцитарного взаимодействия в активации притока лейкоцитов в легкие и поддержании хронического воспаления, что дает основание рассматривать селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов как одну из возможных точек терапевтического воздействия [20].

Последующий этап закрепления лейкоцита на поверхности эндотелия характеризуется взаимодействием между β_1 - и β_2 -интегринами и межклеточными молекулами адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Содержание молекул ICAM-1 у пациентов с обструкцией значительно выше, чем у здоровых волонтеров, хотя значимая корреляция со снижением ОФВ₁ была выявлена только у курящих пациентов с ХОБЛ. Количество растворимого VCAM-1 также увеличивается при ХОБЛ, особенно в период обострения заболевания, что может быть использовано для мониторинга тяжести заболевания, прежде всего развития легочной гипертензии и претромботического состояния.

Особенностью трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в легких является их способность проникать через альвеолярные капилляры (а не посткапиллярные венулы как в системной циркуляции), диаметр которых часто меньше нейтрофила, что приводит к снижению времени миграции [41]. Миграция лейкоцитов в легкие может происходить посредством β_2 -интегринзависимой (в период обострения ХОБЛ) и независимой активации (в период ремиссии ХОБЛ). В опытах *in vitro* трансэндотелиальная миграция нейтрофилов пациентов с ХОБЛ значительно превышала миграцию клеток, полученных от здоровых доноров как курящих, так и некурящих [42]. В ряде работ показана высокая экспрессия β_2 -интегрина и его длительная персистенция у пациентов с ХОБЛ [43]. Могут ли на процесс эндотелиальной трансмиграции нейтрофилов при ХОБЛ оказывать влияние деформационные характеристики их клеточной мембраны, стадия обострения и фенотип заболевания, пока не известно [41].

Миграция лейкоцитов через эндотелий легочных сосудов усиливается под действием хемоаттрактантов. Ключевыми хемоаттрактантами для нейтрофилов у больных ХОБЛ являются IL-8, CXCL1 (Gro-a), CXCL5 (ENA-78), продуцируемые активированными эпителиальными клетками и макрофагами. Процесс хемотаксиса регулируется присутствующими на поверхности мигрирующих клеток белками, которые взаимодействуют с эндотелием, тканевыми клетками или внеклеточным матриксом, а также сигнальными молекулами — хемокинами. Активация синтеза хемокинов и рецепторов CXCR1 (IL-8) и CXCR2

(IL-8, Gro-a и ENA-78) способствует притоку нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов в очаг воспаления у больных ХОБЛ. Экспрессия CXCR2 достоверно увеличивается на клетках легочного эпителия при обострении ХОБЛ. Блокирование этих рецепторов и/или использование ингибиторов ключевых ферментов, участвующих в синтезе хемокинов (в частности, фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4)), может быть альтернативой поиску новых лекарственных препаратов, направленных на непосредственное торможение эндотелиальной трансмиграции [44].

Влияние на регуляцию сосудистого тонуса. Эндотелийзависимым процессом является сосудистый тонус. В какой степени дефектная сосудистая реактивность, напрямую связанная с функциональным состоянием эндотелия, способствует формированию и прогрессированию ХОБЛ и, наоборот, каким образом развитие этой патологии влияет на дисфункцию гладкомышечной стенки сосудов, в настоящее время неизвестно. На модели ХОБЛ выявлено нарушение функции практически всех медиаторных систем стенки легочных артерий, что приводит к снижению влияния вазодилаторов на тонус сосудов и может способствовать развитию легочной гипертензии [45]. Одной из причин вазоконстрикции и запуска ремоделирования стенки легочных артерий с последующим формированием легочной гипертензии может быть снижение выделения NO, связанное с нарушением функции эндотелия [46].

Потенциальные лекарства. В последние годы ведется активный поиск медикаментозных средств, нацеленных на восстановление адекватной эндотелийзависимой регуляции сократительной активности гладких мышц легочных артерий, нарушенной в процессе формирования ХОБЛ. Внимание привлекают препараты, обладающие плейотропными свойствами, в частности сулодексид, наиболее важными эффектами которого являются улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия, противовоспалительное и антиоксидантное действие [47]. Применение сулодексида на модели ХОБЛ способствовало частичному восстановлению β -адренергической системы вазодилатации и полному восстановлению NO-медиаторной системы расслабления гладких мышц стенки легочных артерий, о чем свидетельствовала сосудистая реакция на изосорбида динитрат (Нитросорбид*), не отличавшаяся от реакции препаратов бронхов интактных животных [48]. Восстановление под влиянием сулодексида, регулирующего влияние эндотелия на гладкомышечный тонус легочных артерий, сказалось в улучшении легочной микроциркуляции — включении в кровоток резервных зон легочных капилляров [49]. Терапевтический эффект сулодексида может быть обусловлен его влиянием на функциональное состояние эндотелиоцитов: блокадой продукции ЭТ-1 и стимуляцией выброса NO.

Поиск средств, восстанавливающих регуляторную функцию эндотелия в целях профилактики и лечения обструктивных болезней легких, остается актуальной проблемой. Применение таких вазодилататоров, как простаноиды, антагонисты рецепторов ЭТ-1, ингибиторы ФДЭ-5, на ранней стадии формирования ХОБЛ не оказывало благоприятного эффекта на течение заболевания и могло привести к ухудшению газообменной функции легких [46]. Улучшение функционального состояния эндотелия, оцениваемое методом ультразвуковой (УЗ) доплерографии, отмечено у пациентов с ХОБЛ, принимавших для коррекции редокс-баланса антиоксидантный коктейль, состоящий из аскорбиновой кислоты (Витамин С*), витамина Е и тиоктовой кислоты (Аль-

фа-липоевой кислоты*) [21]. Активно изучается возможность применения дыхательных смесей, содержащих NO, и фармакологических доноров NO для регуляции легочного кровотока, тонуса бронхов и функции бронхиального эпителия [50, 51]. Однако в настоящее время наиболее перспективным представляется использование в качестве корректора нарушенной эндотелиальной функции препаратов-ангиопротекторов (класса сулодексида), механизм действия которых связан с восстановлением структурно-функциональной целостности клеток сосудистого эндотелия.

Список литературы

См. [21]

Часть 2

Диагностика респираторных заболеваний

5.1. История заболевания и физикальное обследование

Е.В. Бобков

Введение

«...и пойдемте все с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как быть ему полезным...»
Е.С. Боткин, 1897 [1]

В последние годы во многих странах Европы, как и в России, активно обсуждаются «ключевые врачебные компетенции».

Сбор анамнеза и непосредственное обследование пациента традиционно относят к ключевым профессиональным компетенциям врача-интерниста и пульмонолога [12]. Клиническое обследование больного начинается с оценки его жалоб, а также функционального, профессионального, семейного и социального статуса. Затем проводится непосредственное обследование пациента путем осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации. Исходя из полученных данных формируется диагностическая гипотеза, проводится дифференциальная диагностика, составляются планы дальнейшего обследования и лечения пациента.

Навыки «распознавательной» диагностики врачи совершенствуют на протяжении всей своей профессиональной деятельности, поскольку частое преобладание в клинической картине неспецифических или непостоянных симптомов (особенно на начальных стадиях болезни), ограниченные возможности физикального обследования и диагностики болезни «по внешним признакам» создают немало трудностей на пути к диагнозу больного.

Кроме объективных трудностей, существуют и субъективные, связанные с тем, как думают врачи. Недавнее изучение этой проблемы показало, что существует немало ошибок или «сбоев» в клиническом мышлении [20, 21]. Одной из них является ошибка «удовлетворения поиском» (*«search satisfying» error*). Она наблюдается в тех случаях, когда врач перестает искать ответ на вопросы, вызванные состоянием пациента, как только находит решение, удовлетворяющее его, пусть и необоснованно. Он слишком рано успокаивается. «Эффект

подтверждения» (*«confirmation bias»*) возникает в условиях, когда врач отбирает, точнее, выискивает только ту информацию, которая подтверждает его изначальное (т.е. предвзятое) мнение о том, чем болен пациент. «Диагностический импульс» (*«diagnostic momentum»*) наблюдается в тех случаях, когда врач оказывается не в состоянии изменить свое мнение относительно диагноза, даже если у него остаются большие сомнения по поводу природы недуга пациента. Существует «эффект уполномоченности» (*«commission bias»*), препятствующий здравому клиническому мышлению, характеризует ситуацию, когда доктор предпочитает делать хоть что-нибудь, нежели не делать ничего, вопреки завету Гиппократов «*non nocere*» — «не навреди» и т.д. [20]

В этих условиях компетентность врача определяется способностью комплексной оценки всех найденных фактов и логическому обоснованию диагноза.

Клиническое обследование в последние годы стало неотъемлемой частью «доказательной медицины» [22]. Практически каждый клинический признак получил свои операционные характеристики (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия и др.), определяющие его диагностическую и/или прогностическую ценность.

Известная в доказательной медицине теорема Томаса Байеса (1702–1761) об изменении диагностической ценности признака болезни в зависимости от ее распространенности нацеливает врача на изучение заболевания в широком контексте: места жительства пациента (эндемичные районы), эпидемиологической обстановки и других факторов риска.

Полноценному сбору и хранению информации о больном помогают специально разработанные вопросники и диагностические алгоритмы, а также хорошо структурированные медицинские истории болезни (*«historia morbi»*).

История болезни как медицинский документ формировалась в течение трех столетий. В России написание истории болезни по определенной схеме, вместо бессистемно ведшихся «скорбных листов», было введено М.Я. Мудровым (1776–1831). Современные электронные варианты этого документа позволяют врачу оптимизировать ведение больного, строже придерживаться хронологии событий, быстрее получать, сохранять и копировать

информацию. Недостатки электронных историй болезни связаны с несовершенством программного обеспечения и возможной утратой конфиденциальности при передаче данных (в сети Интернет и др.).

Наиболее перспективным считается ведение «проблемно-ориентированных медицинских историй болезни» (*«problem-oriented medical records»*, POMR), в которых анамнез, данные физикального обследования, результаты лабораторных и других тестов систематизированы для получения обобщенных данных по отдельным **проблемам** (например, кровохарканье), а не по заболеваниям (например, пневмония) [9]. Трудность заключается в том, что проблемы пациента, описанные не в терминах названий болезней, представляют сложность для подсчета в эпидемиологических целях. Ряд современных классификаций, таких как Международная классификация проблем здоровья первичного звена (International Classification of Health Problems for Primary Care 2 — ICHPPC 2), пытаются ее преодолеть.

Таким образом, современные технологии и тенденции в образовании способствуют тому, чтобы врач не оказался в «ментальной ловушке» или «прокрустовом ложе» на пути к диагнозу больного, хотя всем известно, «как легко увидеть то, что хочешь увидеть, как легко поверить тому, чему хочется верить, и как легко подыскать объяснения тому, что, по нашему представлению, не должно или не может быть...» (Боткин Е.С., 1897).

Беседа с пациентом

«Qui bene interrogat bene diagnoscit»
Г.А. Захарьин

Опрос пациента проводится по определенному плану. Врач последовательно изучает жалобы больного, анамнез болезни и жизни пациента. Жалобы больного тщательно детализируются, и все, что с ними связано, хронологически излагается в разделе анамнеза заболевания. Анамнез жизни обычно включает: медицинскую биографию, семейно-бытовые условия и социальный статус пациента. В заключение врач проводит краткий опрос больного по органам и системам для того, чтобы оценить состояние здоровья пациента в целом (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Основные характеристики симптомов и признаков

Локализация: где? куда распространяется?
Качественная характеристика: что напоминает?
Количественная характеристика: 10-балльная шкала
Время: начало, продолжительность, частота, периодичность
Условия возникновения: внешние, внутренние факторы
Усиливающие и ослабляющие факторы
Сопутствующие проявления

Со времен выдающегося русского врача проф. Г.А. Захарьина (1829–1898) — основоположника московской терапевтической школы, расспросу придается первостепенное значение в клиническом обследовании больного. Недавние исследования подтвердили, что большую часть (до 88%) значимой диагностической информации врач получает именно из беседы с пациентом [19], тем более «продвинутым пациентом» (термин проф. Е.Я. Парнеса) — активным интернет-пользователем, посетителем образовательных «школ для больных», читателем медицинских журналов и других информационных ресурсов.

В сегодняшней профессиональной жизни врача пациент представляет собой гораздо более «могучую силу», чем в прежние времена. Нынешние врачи больше не являются обладателями собственного знания. Во взаимоотношениях с врачом пациент имеет все основания рассчитывать на статус «более равного» партнера. Цель медицины не только в том, чтобы лечить больных и облегчать страдания. Она предусматривает также заботу о благосостоянии и достоинстве пациента. Многие из них, не довольствуясь статусом пассивного реципиента, претендуют на роль постоянного участника в процессе мышления врача. И если раньше принято было говорить об их взаимоотношениях в рамках модели «доктор—пациент», то теперь все чаще приходится слышать об интерактивной модели общения «пациент—доктор». Так, при обсуждении диагноза пациент может спросить: «Чем еще это может быть вызвано? Есть ли какие-нибудь симптомы, не укладывающиеся в предполагаемую картину болезни? Не может ли быть так, что у меня не одна проблема, а несколько? С какими еще болезнями моего организма могут быть связаны наблюдающиеся симптомы?» А когда курс лечения будет уже назначен, пациент может поинтересоваться: «Достаточно ли надежно проверено это лекарство применительно к моему состоянию?» и т.д. Эти новые обстоятельства важно учитывать наряду с общим развитием пациента, особенностями его психологии, религиозными убеждениями и другими составляющими «культуры человеческого рассудка».

Современная психология общения предлагает множество вербальных и невербальных приемов, помогающих врачу «разговорить» своего пациента (приемы «отражения», «поощрения», «плодотворного молчания», «эмпатии», «конфронтации», «сверки понимания» и др.). Так, умелое сочетание вопросов «открытого» (Что вас беспокоит?) и «закрытого» (Не было ли у вас аллергии на укус насекомых?) типов позволяет быстро и эффективно направлять беседу с пациентом в «нужное русло» [17]. Однако не менее важным считается и умение слушать и слышать своего пациента.

«Умение слушать — это то драгоценное свойство, которое располагает к открытости, кото-

рое заставляет чужих людей выкладывать перед вами свою душу...» (Боткин Е.С., 1897). К сожалению, в настоящее время оно относится к разряду «интеллектуального рыцарства» (термин Г. Гессе). По результатам проведенного исследования о том, как врачи работают с пациентами, оказалось, что в среднем они прерывают рассказ пациента уже через 16 с (!) и многократно в последующем. Такая торопливость нередко приводит к ошибкам в диагностике [19].

Нельзя забывать, что беседа с врачом важна для пациента и в психологическом отношении. Ведь даже в самой сложной ситуации больной всегда ищет утешения, и наш прогноз не должен лишать его надежды. «*Dum spiro, spero*» (Пока дышу, надеюсь) — гласит широко известное изречение, встречаемое у многих древних авторов (Цицерон, Сенека и др.).

Основные жалобы

Основными жалобами больных с патологией органов дыхания являются одышка, кашель с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, свистящее дыхание, лихорадка, ночная потливость, охриплость, повышенная дневная сонливость. Значимость ряда жалоб для постановки диагноза чрезвычайно велика, что послужило основанием для их краткого разбора в рамках этого раздела.


Одышка

Одышка — это ощущение собственного дыхания как дискомфорта (нехватка воздуха, сдавление в груди, неполнота вдоха и т.д.). Одышка относится к висцеральным ощущениям, которые трудно передать словами, так же как голод, боль, слабость. Больные по-разному описывают свои ощущения. Первый анализ описаний одышки сделал Р.М. Simonetal еще в 1990 г., выделив 9 кластеров, каждый из которых представлял собой определенную качественную характеристику одышки в зависимости от превалирующих при данном заболевании патофизиологических механизмов. Наиболее универсальным оказался кластер «работа/усилие», т.е. зависимость одышки от физической нагрузки. Однако при БА больные также жаловались на «стеснение в груди», а при интерстициальных болезнях легких — на «учащенное дыхание» и т.д. «Словарь или словник одышки» служит в настоящее время одним из важных диагностических инструментов в пульмонологии [11].

Причиной одышки могут быть заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой системы, болезни крови и печени, нервно-мышечные и психические расстройства. Разобраться в причинах одышки помогают ее особенности, в частности острота, связь с положением тела, болью и другими симптомами (лихорадка, мокрота, хрипы в легких, увеличение печени, неврологические и психические нарушения).

Так, острейшая одышка без явных провоцирующих факторов требует исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и спонтанного пневмоторакса. В том случае, когда одышка «день на день не приходится» и/или провоцируется определенными аллергенами (триггерами), следует подумать о БА. Сухие «музыкальные» хрипы в легких повышают вероятность этого диагноза. Одышка, длящаяся в течение нескольких недель, месяцев или лет, характерна для больных ХОБЛ, ИЗЛ.

Хорошо известно, что острая боль за грудиной и одышка крайне подозрительны в отношении инфаркта миокарда. Острая одышка в сочетании с лихорадкой служит признаком инфекции верхних или нижних дыхательных путей. Нарастающие одышка, кашель, объем мокроты и ее гнойный характер традиционно служат важными критериями обострения ХОБЛ (по Anthonisen, 1987). Масса сопутствующих жалоб при одышке (слабость, потливость, сухость во рту, судороги, парестезии) свидетельствуют о гипервентиляционном синдроме (ГВС), тогда как «неудовлетворенность» вдохом — об ипохондрии (неврастении) [8], а нарастающая неврологическая симптоматика — о миастении и мышечных дистрофиях.

Специфические варианты одышки в ряде случаев помогают разобраться в ее причинах. Приступы ортопноэ — облегчения дыхания в положении сидя, как и эпизоды пароксизмальной ночной одышки, характерны для больных СН. Причинами постоянного ортопноэ могут быть паралич куполов диафрагмы, синдром Гедблома (Hedblom), сосудистые мальформации, бронхоэктазии и абсцесс легкого. Признак платипноэ — облегчение дыхания в положении лежа (с явлениями ортодеоксии) — чаще встречается у больных циррозом печени (печеночно-легочный синдром), а также при артериовенозных мальформациях (рис. 5.1, см. ) и после пульпомонэктомии (вследствие открытия «овального окна» и шунтирования крови справа налево, которое возрастает в вертикальном положении). Правостороннее трепопноэ — облегчение дыхания в положении на правом боку — отмечается у больных с патологией сердца, правосторонним плевральным выпотом, левосторонней пневмонией (правило «*good side down*»).

Особого рода сложности возникают, когда пациенты диссимилируют тяжесть своего состояния, пытаясь связать одышку с возрастом или избегают ее путем сознательного ограничения физической активности в течение дня. В этом случае одышку можно объективизировать, задав больному ряд простых вопросов о том, сколько ступенек лестницы или какое расстояние он может преодолеть без остановки, «чтобы отдышаться». Современные клинические рекомендации ориентируют врача не только на использование критериев тяжести одышки Британского медицинского совета (шкала

mMRC¹, Cherwood Jones Classification), визуально-аналоговых шкал (ВАШ) одышки, словесного рейтинга одышки (шкала Борга), но и ряда нагрузочных тестов (НТ), позволяющих более точно охарактеризовать степень функциональной (дыхательной) недостаточности [10].

Со времени описания известным русским физиологом Н.А. Миславским (1854–1929) «дыхательного центра» продолговатого мозга (1885) механизмы одышки остаются малоизученными. Считается, что по своим механизмам одышка наиболее близка к ощущению боли. Одышка может сочетаться с учащением или замедлением дыхания, дыхательной аритмией, изменениями газового состава крови. Однако наиболее тесно она коррелирует с динамической гиперинфляцией легких [19].

Кашель

Кашель — один из ведущих симптомов заболевания системы дыхания. Его механизм связан с раздражением кашлевых рецепторов, после чего начинается инспираторная фаза кашля. За ней следует выдох первоначально через закрытую голосовую щель (компрессионная фаза кашля). Внезапное открытие голосовой щели создает мощный поток воздуха — экспираторную фазу кашля. При этом воздушный поток достигает скорости урагана (до 965 км/ч), увлекающим за собой патологический секрет и инородные тела бронхов.

В зависимости от длительности кашлевого анамнеза выделяют острый кашель (до 3 нед), подострый (4–8 нед) и хронический кашель (более 8 нед) [15].

Острый кашель в большинстве случаев связан с вирусными инфекциями дыхательных путей, не представляющих трудностей для диагностики. Среди причин подострого кашля следует отметить постинфекционный кашель, обусловленный внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазма) или коклюшной инфекцией. В этих случаях диагноз часто устанавливается ретроспективно по нарастанию титров специфических АТ.

Основной причиной хронического кашля с мокротой является курение табака. Продуктивный кашель играет важную роль в диагностике «хронического бронхита», который должен быть не менее 3 мес в году в течение 2 (или более) лет подряд при отсутствии других заболеваний (GOLD, 2011). В том случае, когда кашель невозможно связать с курением, бронхиальной обструкцией и инфильтративным поражением легочной ткани (пневмония), следует подумать об альтернативном диагнозе. Так, у некурящих пациентов среди причин хронического кашля в группе из 102 пациентов оказались: синдром постназального затека (41%), «кашлевая» БА (24%), гастроэзофагеальный рефлюкс (21%), «хронический эозино-

фильный бронхит» (5%), бронхоэктазии (4%), еще реже — лекарственные препараты, в частности ИАПФ («капотеновый» кашель) [19].

Важно подробно описать кашель больного, его продолжительность, изменения за время болезни, связь с мокротой, лихорадкой и другими симптомами. Кашель может быть сухой, влажный (с мокротой), «лающий» (при ларингите), слабый кашель при несмыкании голосовых связок, громкий кашель с металлическим оттенком при трахеомалации, формировании трахеопищеводного свища. Постоянное «подкашливание» весьма подозрительно на туберкулез легких, а «90-дневный» кашель характерен для коклюшной инфекции взрослых. Психогенный кашель проявляется привычными приступами сухого, громкого или «странного» кашля, не приводящего к значимому нарушению самочувствия больного. Основными причинами «кашля с детства» служат БА, МВ и бронхоэктатическая болезнь.

Известная аксиома гласит, что любое изменение характера «привычного» кашля и свойств мокроты у заядлого курильщика требуют тщательного рентгенологического обследования для исключения рака легких. Кроме того, продуктивный кашель продолжительностью от 2 нед (!) служит показанием для обязательного исследования мокроты на кислотоустойчивые палочки методом прямой бактериоскопии мазка, окрашенного по Цилю–Нильсену, для исключения туберкулеза легких.

В случаях упорного течения кашель утомляет больных, нарушает их сон, создает психосоциальные барьеры, приводит к осложнениям, таким как беттолепсия, головная боль, разрывы сосудов сетчатки, боли в грудной клетке, животе, грыжи передней брюшной стенки и переломы ребер.

Для объективизации кашля в клинической практике используются ВАШ, балльные шкалы оценки кашля, дневники, туссография, определение кашлевого порога с помощью ингаляций раздражающих веществ.

Кровохарканье

Под кровохарканьем понимают выделение из дыхательных путей кровянистой мокроты. Выделение кровянистой мокроты называется «гемоптоэ», а окрашенной или содержащей прожилки крови — «гемофтиз». При гемоптоэ кровь чаще алая, пенящаяся, без сгустков (ее объем не превышает 50 мл/сут). Откашливание кровяных сгустков указывает на завершение кровотечения.

Основными причинами кровохарканья служат острые и хронические неспецифические заболевания легких (бронхит, пневмония) новообразования бронхов и легких (рак легкого), гемосидероз легких, инфаркт легкого, инородные тела бронхов, травмы, нарушения гемодинамики в системе малого круга кровообращения (митральный стеноз), гематологические (геморрагические диатезы) и

¹ mMRC — модифицированная шкала Медицинского исследовательского совета Великобритании.

ревматологические заболевания (СКВ, синдром Гудпасчера, синдром Вегенера), паразитарные и грибковые инфекции легких, редкие болезни легких (МВ). На протяжении веков кровохарканье считалось патогномичным признаком туберкулеза легких, о чем написано еще в известных афоризмах Гиппократа (ок. 460 — ок. 370 до н.э.) [7, 15, 16].

При поиске причин кровохарканья следует исключить его внелегочные источники — кровотечение из носоглотки и кровавую рвоту («гематемезис»). В пользу кровавой рвоты свидетельствуют болезни желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенная болезнь, цирроз печени), наличие тошноты и рвоты. В 20–30% случаев причину кровохарканья установить не удастся (идиопатическое кровохарканье).

При легочном кровотечении с кашлем выделяется значительное количество крови (более 200 или 600 мл/сут, по данным разных авторов). При этом тяжесть состояния определяется не столько величиной кровопотери, сколько аспирацией крови и асфиксией. К легочному кровотечению приводят те же причины, которые вызывают кровохарканье. Основные из них — рак легкого, туберкулез, МВ и бронхоэктазии («сухие» наиболее опасны). Обильное кровотечение может потребовать кровезамещающей, гемостатической терапии, эндоскопической эмболизации бронхиальных артерий.

Кровохарканье относится к «тревожным признакам», требующим проведения тщательного клинического обследования, а при необходимости — бронхоскопии и КТ органов грудной клетки.

Боль в грудной клетке

Варианты болевых ощущений в грудной клетке разнообразны. Этот симптом является одним из самых частых поводов при обращении к врачу. Локализация и интенсивность болей не всегда отражает их причину, поэтому пациенты должны быть тщательно исследованы, в частности, указаны все характеристики этого симптома.

Плевральные или париетальные боли обычно локализованные, односторонние, ощущаются по ходу межреберных промежутков. Боль при диафрагмальном плеврите часто иррадирует в плечо и шею той же стороны. Наиболее яркой и определяющей характеристикой этой боли служит ее связь с дыханием. Она описывается больными как «жгучая» или «колошная» и, как правило, усиливается при глубоком вдохе, кашле или чиханье. Пациенты с плевритом часто испытывают одышку, поскольку усиление боли делает дыхательные движения осознанными и мучительными. Острая боль плеврального типа встречается у больных со спонтанным пневмотораксом, легочной эмболией, пневмонией, особенно вызванной пневмококком. Постепенное начало болей (в течение нескольких дней) наблюдается у пациентов с туберкулезом;

еще более медленное развитие боли характерно для первичных или вторичных опухолевых процессов в грудной клетке. Хронические боли характерны для мезотелиомы. Плевральные боли бывает трудно отличить от болей при переломах ребер, хотя локальное усиление боли при пальпации свидетельствует в пользу последнего. Перикардальные боли в основном острые, располагаются за грудиной и облегчаются в положении больного сидя с наклоном туловища кпереди. Боль при межреберной невралгии может напоминать плевральные, однако они в большей степени усиливаются при пальпации, чем при глубоком дыхании. Боль при невралгии может быть достаточно интенсивной, как «удар электрическим током» вне зависимости от дыхания, сопровождаются локальными нарушениями чувствительности в виде гипер- или анестезии. Во многих случаях диагноз становится очевидным через 1–2 дня, когда появляется характерная для *herpes zoster* везикулярная сыпь.

Особого внимания заслуживают боли при ишемии миокарда, которые могут наблюдаться как при хронической стабильной стенокардии, так и при остром инфаркте миокарда. Типичные для стенокардии боли «за грудиной» провоцируются физической нагрузкой, обильным приемом пищи, отрицательными эмоциями. Боль при стенокардии может иррадиировать в шею, руки, нижнюю челюсть. Встречаются случаи нетипичной иррадиации. Так, на лекциях академик В.Х. Василенко (1897–1987) часто вспоминал одного пациента, у которого прогрессирующая стенокардия и инфаркт миокарда проявились нестерпимой болью в левом ухе. Боль за грудиной при вариантной стенокардии возникает в покое (чаще ночью) и сопровождаются выраженными преходящими изменениями на ЭКГ.

В отличие от этого, боли при остром инфаркте миокарда, как правило, более интенсивные и продолжительные, не купируются в покое и приемом нитроглицерина, могут требовать больших доз опиатов и часто сопровождаются обильным потоотделением, тошнотой, артериальной гипотензией и аритмией. Во время приступов прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда пациенты могут испытывать одышку, порой переходящую в удушье от развивающегося отека легких. Боль в области грудины часто отмечается при поражении клапана аорты, особенно при аортальном стенозе, и других некоронарогенных заболеваниях, в частности при воспалении реберно-грудинных сочленений (синдром Титце).

В большинстве случаев легочной тромбоэмболии появляется характерная плевральная боль. В случаях острой или хронической легочной гипертензии у больного могут отмечаться загрудинные боли, типичные для ишемии миокарда. Поскольку эти боли обычно наблюдаются у пациентов с ДН и выраженным цианозом, их часто называют «*angina*

hypercyanotica», «*angor coeruleus*», «синдромом правожелудочковой грудной жабы». Эти боли обусловлены ишемией ПЖ вследствие коронарной недостаточности при увеличении массы миокарда ПЖ, повышения давления или сдавления левой коронарной артерии расширенным стволом ЛА.

К методам объективизации болевых ощущений относят ВАШ, Мак-Гилловский болевой опросник (McGill Pain Questionnaire), определение порога болевой чувствительности (тензоалгометр, термоалгометр), методику регистрации ноцицептивного рефлекса отдергивания и другие электрофизиологические методы. В последнее время для оценки субъективных ощущений (боль, одышка, тошнота и др.) все шире внедряются методы функционального картирования нейрональной активности мозговых структур, в частности методы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функционального магнитного резонанса.

Свистящее дыхание

Шумное (свистящее) дыхание над грудной клеткой отмечается при БА, ХОБЛ, бронхиолите у детей, инородном теле или опухоли бронха. Оно чаще выслушивается на фоне удлиненного выдоха, отличаясь от **стридора** (при стенозе гортани), который носит инспираторный характер и лучше выслушивается над трахеей. В педиатрической практике наиболее частой причиной стридора дыхания служит острый обструктивный ларингит («круп»). Стридор относится к числу наиболее опасных для жизни признаков, требующих оказания неотложной помощи вплоть до проведения коникотомии.

Другие жалобы

Лихорадка, слабость, миалгии, лихорадочный румянец лица на стороне поражения, герпес на губах (губы «обметало») часто характеризуют продромальный период в случаях острой инфекции верхних или нижних дыхательных путей. Лихорадка при пневмонии, туберкулезе, лимфомах, сепсисе часто сопровождается профузным, чаще ночным потоотделением и ознобом.

Среди причин охриплости следует отметить ларингит, опухоли голосовых связок, паралич возвратного нерва гортани (например, при раке легкого), гипотиреоз.

При ночном обструктивном апноэ пациенты жалуются на повышенную дневную сонливость, хроническую усталость, головную боль («пиквикский синдром», по W. Osler). У них часто отмечаются громкий ночной храп, избыточная масса тела и артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, импотенция, избыточная дневная сонливость. Повышенная сонливость в дневное время (выраженность которой можно оценить по шкале Epworth) нередко становится для храпящего человека источником проблем на работе, причиной автокатастроф и несчастных случаев на производстве, что важно учитывать при изучении профессионального маршрута пациента, решении вопросов его трудоспособности и трудоустройства.

Семейный и социальный анамнез

Семейный анамнез позволяет выявить у больного редкие наследственные заболевания легких, такие как МВ (рис. 5.2), дефицит α -1-антитрипсина, наследственная телеангиэктазия (болезнь Рандю–Ослера–Вебера), синдром неподвижных ресничек (синдром Зиверта–Картагенера), синдром Мунье–Кунна, синдром Вильямса–Кэмпбелла и др. [16].

Наследственная отягощенность отмечается и при более распространенных заболеваниях, механизм наследственной передачи которых является полигенным или точно пока не установленным (БА, тяжелый атопический синдром, туберкулез, рак легкого и др.). При изучении родословной желательнее, чтобы «родословное дерево» (*pedigree*) охватило не менее трех поколений родственников, чтобы выявить наследственные болезни, связанные с полом.

При сборе анамнеза важной представляется информация о контактах с больными туберкулезом и другими опасными инфекциями. Специально следует спросить о факторах риска заражения ВИЧ, таких как незащищенный секс, беспорядочные и

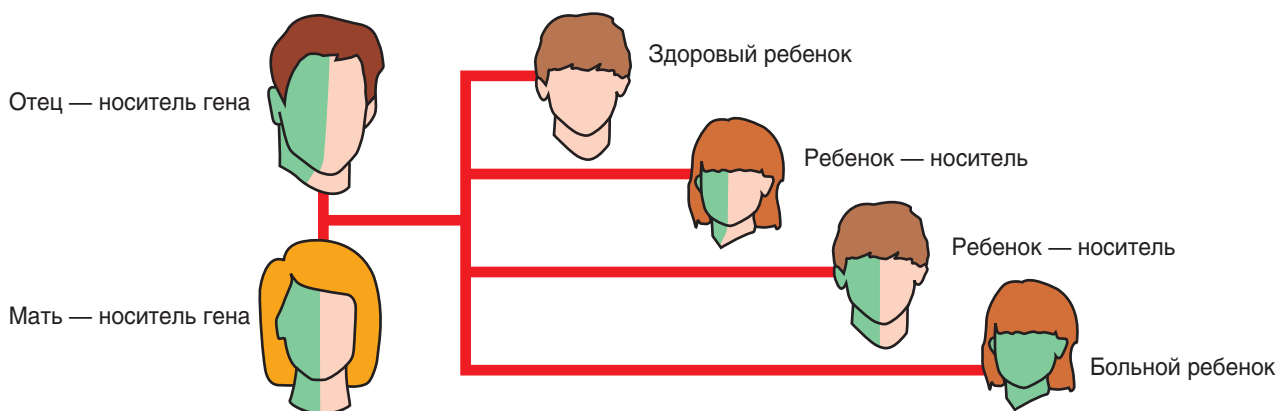


Рис. 5.2. Генетика муковисцидоза

однополюе связи, употребление инъекционных наркотиков.

У больных синдромом приобретенного иммунодефицита повышен риск развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci (carinii)*, и тяжелых форм туберкулеза. При употреблении наркотиков отмечается высокий риск развития острого РДС. Крайне негативную роль в распространении особо опасных форм туберкулеза, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью играют пенитенциарные учреждения.

Безусловно, анамнез не будет полноценным без оценки фактора курения. «Вы курили когда-нибудь?» — этот важный вопрос требует обсуждения с пациентом и грамотных рекомендаций по отказу от курения табака в случаях табачной зависимости. При этом следует указать в истории болезни данные об интенсивности курения (в количестве «пачка-лет» курения), степень никотиновой зависимости, уровень мотивации к отказу от курения [13]. Кроме курения табака, во многих странах неблагоприятная экологическая обстановка, производственные выбросы в атмосферу и дым, выделяющийся при приготовлении пищи или отоплении жилья, являются важными причинами легочной патологии.

На этом же этапе анамнеза следует выяснить, употребляет ли пациент алкоголь, служащий фактором риска развития легочной патологии, в частности аспирационной пневмонии, синдрома Мендельсона и др.

Лекарства и аллергия

Желательно изучить список лекарственных препаратов, которые принимает пациент. Важно знать, с какой целью и в какой дозе принимается то или иное лекарство, насколько сам пациент осведомлен о его возможных побочных эффектах и взаимодействии с другими средствами. В истории болезни важно отметить, были ли ранее токсико-аллергические (кожные) реакции, анафилактический шок или ангионевротический отек (отек Квинке) на прием медикаментов, в том числе на биологические активные добавки и препараты безрецептурного отпуска, включая гомеопатические средства и лекарственные травы. Кроме того, тщательно собранный аллергологический анамнез позволяет выявить сенсibilизацию к аллергенам домашней пыли, пыльце растений, перхоти домашних животных и др.

Профессиональный маршрут

Большое значение имеет знание условий профессиональной и производственной деятельности больного. Своевременное установление связи заболевания с профессиональной деятельностью пациента очень важно в профпатологии. С особым вниманием следует оценить влияние таких потенциально опасных производственных факторов, как бериллий, кремний, асбест, уголь, отходы

сахарной свеклы, прелое сено, работа с домашними и дикими животными, птицами. Среди мероприятий медицинской профилактики ведущая роль отводится предварительным и периодическим медицинским осмотрам. В случаях когда профилактические мероприятия оказываются малоэффективными, а перевод на другую работу ведет к потере квалификации и снижению объема трудовой деятельности, определяют группу инвалидности по профессиональному заболеванию (о чем также следует спросить у пациента).

Путешествия

Уточнение места жительства помогает в диагностике эндемических заболеваний, в частности таких грибковых заболеваний, как гистоплазмоз, кокцидиоз, бластомикоз, пециломикоз, а также ряда паразитарных заболеваний легких (эхинококкоз, токсокароз и др.). История пребывания в очагах инфекционных заболеваний также нацеливает врача на определенный диагноз (грипп, легионеллез и др.). Важно учитывать продолжительность поездки, вид транспорта. Длительные перелеты или поездки в автомобиле увеличивают риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии. Важно рассмотреть события после поездки: симптомы тромбоэмболии ЛА и инфаркт легкого могут оказаться отсроченными.

Эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (SARS или атипичная пневмония) на юго-востоке Китая в 2002 г. и его быстрое распространение по всему миру через авиапассажира отражают современные особенности клинической эпидемиологии. Margaret Chan, генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), провела классическое исследование по эпидемиологическому кластеру, которое было сделано в тот период. В настоящее время оно вошло во все учебники как эталон того, как должны работать врачи в «очаге» неясного и тяжелого заболевания [14].

Подобная ситуация не заставила себя долго ждать — в Саудовской Аравии в 2012 г. впервые был описан «ближневосточный респираторный коронавирусный синдром» (MERS-CoV), отличающийся высокой летальностью (до 40%), и который в настоящее время представляет потенциальную опасность для всего человечества.

Медицинская история

Предыдущие заболевания могут рецидивировать (например, туберкулез), а новые болезни могут быть следствием перенесенных ранее (например, бронхоэктазии вследствие некротизирующей пневмонии). Сведения о предшествующей иммунизации, перенесенных болезнях, травмах и операциях на грудной клетке, их осложнения могут иметь большое значение для понимания текущей проблемы. Выполненные ранее рентгеновские снимки грудной клетки важны при оценке

изменений на рентгенограммах, позволяют избежать массы повторных, ненужных, дорогостоящих и не всегда безопасных исследований. Многие пациенты ведут дневники наблюдений, в которых отмечают свое состояние (суточная пикфлоуметрия при БА и др.). Не следует пренебрегать и технологией автоматизированного сбора данных (мониторинга), что стало возможным при использовании современных аппаратов для амбулаторного контроля АД, ЭКГ и другого портативного оборудования.

Физикальное обследование

Чем менее наблюдателен сам больной, тем более необходимо, чтобы врач обладал умением, искусством наблюдать...
Е.С. Боткин (1897)

Физикальное обследование пациента является основным диагностическим инструментом, а «из такого туго натянутого лука», — как заметил один известный философ, — можно стрелять по самым далеким целям» [6]. Оно позволяет подтвердить или опровергнуть основную диагностическую гипотезу, оптимизировать программу дальнейших исследований.

Больного просят раздеться до пояса, чтобы осмотреть грудную клетку. Безусловно, для полноценного обследования важны внешние условия — тихое, светлое и теплое помещение, т.е. «хорошо организованная больничная обстановка». Однако в случае необходимости физикальное обследование возможно проводить практически в любом месте и многократно в последующем.

Общий осмотр

При общем осмотре оценивают состояние больного, его положение, витальные показатели, активность, телосложение, состояние кожных покровов и подкожной клетчатки (отеки).

Особое внимание следует обратить на детали окружающей обстановки (лекарства, небулайзер, банка с мокротой, пачка сигарет и др.), отражающие состояние здоровья пациента.

С этой же точки зрения важны и первые впечатления о больном, позволяющие в ряде случаев «по внешним признакам» предположить патологию бронхолегочной системы. Особо яркие фенотипические особенности имеют пациенты, страдающие ХОБЛ («розовые пыхтельщики», «синюшные отечники», по Burgows, 1966) (рис. 5.3, см. [19]), атопической БА (линии Dennie—Morgan под глазами, *keratosis pilaris* в области дельтовидных мышц), МВ (рис. 5.4, см. [19]), синдромом «сдавления верхней полой вены» (воротник Стокса) (рис. 5.5, см. [19]), кифосколиоз (рис. 5.6, см. [19]).

Особого снимания заслуживают **внелегочные проявления** легочных болезней. Так, при осмотре рук больного нередко выявляется признак

«барабанных палочек» (синдром Пьера Мари—Бамбергера), известный со времен Гиппократа (рис. 5.7, см. [19]). Причиной его развития в 80% случаев является патология легких, в частности **рак легких**, поражения плевры. В ряде случаев этот признак сочетается с болями в костях, суставах, вследствие развития гипертрофической легочной остеоартропатии (рис. 5.8, см. [19]) или утолщения надкостницы эпифизов длинных костей (лучевой кости, малоберцовой и др.), а также утолщением кожных складок и подкожной клетчатки (пахидермопериостоз) (табл. 5.2).

Другими яркими примерами внелегочных проявлений заболеваний легких служат «хлопающий» тремор рук (астериксис) при ДН II типа и признак Куссмауля при синдроме легочного сердца. Перечень других признаков, наиболее часто ассоциируемых с патологией бронхолегочной системы [19], представлен в табл. 5.3—5.9.

Обследование грудной клетки

Традиционно для обследования органов дыхания используются четыре приема: осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация. Если осмотр требует от врача визуальной памяти, то для пальпации, перкуссии и аускультации необходимы умения и навыки оценки звуковых и тактильных ощущений.

При этом важно придерживаться определенной схемы обследования, в частности, перемещаясь сверху вниз, сопоставлять данные, полученные при исследовании симметричных отделов обеих половин грудной клетки (сравнительные пальпация, перкуссия и аускультация) [4]. Особое внимание следует уделить исследованию надключичных зон (туберкулез), четвертое межреберье по передней аксиллярной линии справа (синдром средней доли), шестое межреберье по средней аксиллярной линии (плевральный выпот), над лопатками (рак легких), между лопатками (корни легких), ниже лопаток (застойные легкие) (рис. 5.9, 5.10, см. [19]).

Осмотр грудной клетки

После проведения общего осмотра врач оценивает форму грудной клетки, которая может быть нормальной (коническая), бочкообразной (эмфизематозная) или цилиндрической, плоской. Осмотр грудной клетки позволяет выявить такие деформации, как кифосколиоз, килевидная (*pectus carinatum*), воронкообразная грудная клетка (*pectus excavatum*), характерные изменения грудной клетки при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева), рахите, остеопорозе и других, в том числе врожденных, заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Тип дыхания у пациента может быть нормальным, преимущественно реберным (чаще у женщин) или брюшным (чаще у мужчин). У пациента может отмечаться учащение (>20 в минуту)

Таблица 5.2. Основные причины формирования «барабанных палочек»

<p>Наследственные причины Синдром Тулена–Соланта–Голе</p> <p>Опухоли Рак легкого Опухоли плевры Другие внутригрудные опухоли (рак пищевода, лимфома)</p> <p>Сердце Врожденные «синие» пороки Инфекционный эндокардит Операции на аорте Болезнь Такаюсу Синдром Бехчета</p> <p>Легочный шунт Врожденные «синие» пороки Приобретенные пороки сердца Артериовенозные мальформации Наследственные телеангиэктазии</p> <p>Интерстициальные болезни легких Асбестоз ИЛФ Коллагенозы Лангергансоклеточный гистиоцитоз Липоидная пневмония</p> <p>Хронические инфекции Бронхоэктазии Абсцесс легкого Эмпиема МВ</p>	<p>Болезни кишечника и печени Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипоз) Амебиоз Гепатома Печеночно-легочный синдром Билиарный цирроз печени Стриктуры пищевода</p> <p>Заболевания крови Гемоглобинопатии Наследственная метгемоглобинемия</p> <p>Другие причины Тиреоидная акропатия Вторичный гиперпаратиреоз Инфекции, связанные с ВИЧ Введение простагландинов Болезнь Фабри Интоксикации мышьяком, ртутью, бериллием и др.</p> <p>Односторонний признак «барабанных палочек» Сосудистые аномалии (аневризма подключичной артерии) Подвывих плечевой кости Повреждения срединного нерва Локальная травма Гемиплегия</p>
---	--

ту) или замедление (<12 в минуту) дыхания; при наличии бронхиальной обструкции выдох может быть удлинён и сопровождается сухими хрипами. Изменённые **паттерны** дыхания представлены в табл. 5.10.

Важно оценить симметричность дыхательных экскурсий грудной клетки. За экскурсией верхних отделов грудной клетки легче наблюдать по инспираторному подъёму ключиц, стоя позади сидящего пациента. Отставание одной из половин грудной клетки при дыхании будет свидетельствовать о регионарном нарушении вентиляции. Важно отметить участие в дыхании вспомогательной мускулатуры: крыльев носа, межреберных промежутков нижних отделов легких.

Втяжение передней брюшной стенки на вдохе («брюшной парадокс»), чередование брюшного и реберного типов дыхания («респираторная альтернатива»), инспираторное втяжение трахеи (признак Campbell), инспираторное втяжение нижних межреберных промежутков (признак Hoover) являются грозными признаками нарушения механики дыхания и/или утомления дыхательной мускулатуры. По положению трахеи относительно мышц шеи можно судить о смещении органов средостения вследствие массивного плеврального выпота (смещение в здоровую сторону) или ателектаза (смещение в большую сторону). При этом наиболее выраженная трахея смещается при верхнедолевой патологии легких.

Пальпация грудной клетки

Пальпация грудной клетки является необходимой частью обследования легких, сердца, молочных желез, лимфатической системы. В последнем случае важно помнить, что подмышечные лимфатические узлы поражаются не только при патологии молочной железы, но и париетальной плевры той же стороны. При пальпации надключичных ямок легко выявить напряжение (участие) вспомогательной мускулатуры при дыхании, в частности лестничных и грудино-ключично-сосцевидных мышц. У больных ХОБЛ при пальпации трахеи нередко можно ощутить ее инспираторное втяжение в грудную клетку (признак Olliver). Путем пальпации грудной клетки легко выявляются такие костные аномалии, как дополнительное или шейное ребро, подкожный кальциноз при системной склеродермии, зоны локальной болезненности при переломах ребер или спастическом сокращении мышц, болезненность грудино-реберных сочленений (синдром Титце). С помощью пальпации можно выявить зоны флюктуации при «прободающей эмпиеме» (*empyema necessitas*), зоны крепитации при подкожной эмфиземе. Пальпаторные приемы также используются для оценки дыхательной экскурсии грудной клетки. Отставание одной из половин грудной клетки при дыхании можно выявить, если охватить кистями грудную клетку больного так, чтобы большие пальцы рук находились на одинаковом

Таблица 5.3. Кожные симптомы при респираторной патологии

<p>Нарушения пигментации <i>Acantosisnigricans</i> — рак легких Альбинизм — синдром Германского–Пудлака; Бронзовая кожа — гемохроматоз Серо-коричневая кожа — болезнь Уиппла</p> <p>Дренирующийся абсцесс Грибы (гистоплазмоз, актиномикоз) «Золотуха» (микобактериоз) Некротизирующий васкулит Опухоли (мезотелиома)</p> <p>Кожные язвы Бериллиоз Хроническая венозная недостаточность Грибы (гистоплазмоз) Микобактериозы Некротизирующий васкулит Паразитозы Полицитемия Серповидноклеточная анемия Туляремия Кожные васкулиты Синдром Бехчета Коллагенозы Синдром Чарджа–Стросс Синдром Вегенера Саркоидоз</p> <p>Многоформная эритема Лекарственная болезнь Грибы (кокцидиоз) Микоплазма Опухоли</p> <p>Эксфолиативный дерматит Побочное действие лекарств Химиотерапия Опухоли Реакция отторжения трансплантата Лучевая терапия</p> <p>Гиперемия Карциноидный синдром, феохромоцитомы Гиперкапния, отравление цианидами Лекарства (вазодилаторы) Стероидные гормоны Мастоцитоз Тиреотоксикоз (с лихорадкой)</p> <p>Пятнистая сыпь Анти-GBM нефрит Нейрофиброматоз Коллагенозы Пситтакоз Саркоидоз Сифилис Вирусные пневмонии</p> <p>Пятнисто-папулезная сыпь Амилоидоз Лекарственные поражения легких Коллагенозы Болезнь Гоше Саркома Капоши Опухоли легкого Лимфома Паразитозы Саркоидоз Сифилис Васкулиты Вирусные пневмонии</p> <p>Сухой синдром Болезнь Гоше Лимфоцитарная интерстициальная пневмония Синдром Шегрена</p>	<p>Крапивница БА Лекарственная аллергия Механическая крапивница Пищевая аллергия Наследственный ангионевротический отек Микоплазма и <i>Helicobacter</i> Ингаляционные аллергены Укусы насекомых Мастоцитоз Профессиональная сенсibilизация Паразитозы Васкулиты</p> <p>Изменения ногтей Ногти курильщика Подногтевые кровоизлияния Синдром желтых ногтей Линии Бо (дерматомиозит, саркоидоз, серонегативные артриты, склеродермия)</p> <p>Подкожная клетчатка Аденопатии — микобактерии, грибы, ВИЧ, метастазы, лейкозы, лимфомы, саркоидоз, туберкулез Кальцинозы — дерматомиозит, метастатическая остеосаркома, смешанное соединительнотканное заболевание, системная склеродермия, уремия</p> <p><i>Erythema induratum</i> (болезнь Bazin) Аортальный стеноз Криоглобулинемия Панникулит Периферическая невропатия Стрептококковая инфекция Болезнь Такаюсу Туберкулез Болезнь Вебера–Крисчена Узловатая эритема Опухоли Инфекции Кокцидиоз, гистоплазмоз Туберкулез Пситтакоз Саркоидоз Подкожные узелки Амилоидоз Опухоли Нейрофиброматоз Ревматоидный артрит Туберозный склероз Болезнь Реклингаузена Болезнь Вебера–Крисчена</p> <p>Увеличение слюнных желез Булемия и/или аспирация Болезнь Гоше Лимфоидная интерстициальная пневмония Лимфомы Лимфаденопатии Саркоидоз Болезнь Шегрена</p> <p>Телеангиэктазия Артериовенозные мальформации Синдром атаксия–телеангиэктазия Карциноидный синдром Болезнь Иценко–Кушинга Печеночно-легочный синдром Болезнь Рандю–Ослера–Вебера Мастоцитоз Системная склеродермия и другие коллагенозы</p>
---	--

Таблица 5.4. Глазные симптомы при респираторной патологии

<p>Слепота <i>Amurosisfugax</i> (антифосфолипидный синдром, аспергиллез, синдром Чарджа–Стросс, синдром Вегенера, темпоральный артериит) Гигантоклеточный артериит Саркоидоз</p> <p>Сосудистая оболочка глаза Гистоплазмоз СКВ Токсоплазмоз</p> <p>Конъюнктивит Аллергия Хламидии Синдром Вегенера Вирус герпеса Саркома Капоши Саркоидоз</p> <p>Роговица Хламидии Синдром Вегенера Герпес Сифилис</p> <p>Радужная оболочка Опухоли Нейрофиброматоз</p> <p>Хрусталик Катаракта (стероиды, курение) Синдром Марфана</p> <p>Веки Проптоз (тиреотоксикоз, лейкоз, опухоли) Птоз (миастения, мышечные дистрофии)</p> <p>Глазной нерв Криптококкоз Синдром Вегенера Тиреотоксикоз Лейкоз Нейрофиброматоз Сифилис Саркоидоз</p>	<p>Сетчатка Антифосфолипидный синдром Болезнь Бехчета Кандидоз ЦМВ, вирус герпеса Сахарный диабет Синдром ДВС Диспротеинемия Синдром Элерса–Данло Эмболии Инфекционный эндокардит Жировые эмболии Фунгемия Синдром Вегенера ВИЧ Лейкоз СКВ Макроглобулинемия Синдром Марфана Полицитемия Саркоидоз Серповидноклеточная болезнь Септический эндокардит Сифилис Темпоральные ангииты Токсоплазмоз Травма Туберозный склероз</p> <p>Склера Синдром Вегенера Язвенный колит Ревматоидный артрит Саркоидоз Склеродермия СКВ Системный васкулит Сухость глаза Реакция отторжения Ревматоидный артрит Синдром Шегрена</p> <p>Увеит Болезнь Бехтерева Болезнь Бехчета Болезнь Крона Синдром Вегенера Вирус герпеса Язвенный колит Реактивный артрит Ревматоидный артрит Саркоидоз Сифилис</p>
--	--

Таблица 5.5. Почечные симптомы при патологии респираторной системы

<p>Гломерулонефрит Анти-GBM-нефрит Саркоидоз Коллагенозы Системные васкулиты</p> <p>Нефротический синдром Амилоидоз Лангергансоклеточный гистиоцитоз Лекарственные поражения легких Паранеопластические синдромы Посттрансплантационный синдром Эхинококкоз СКВ Васкулиты Венозные тромбозы</p>	<p>Объемное образование почек Синдром Вегенера Лейомиоматоз Метастазы Почечный карциноид Туберозный склероз</p> <p>Нефролитиаз Альвеолярный протеиноз Муковисцидоз Остеолиз (микобактерии или грибы) Саркоидоз</p> <p>Артериальная гипертензия Коллагенозы Нейрофиброматоз Легочно-почечный синдром Синдром ночного апноэ</p>
--	---

Таблица 5.6. Костно-суставные симптомы при респираторной патологии

<p>Артрит Болезнь Бехтерева Коллагенозы Реактивные артриты Саркоидоз Системные васкулиты Туберкулез</p>	<p>Кости Болезнь Бехтерева Бластомикоз и другие микозы Коллагенозы Эозинофильный гранулематоз Фиброзная гистоцитомы Болезнь Гоше Опухоли Саркоидоз Туберкулез</p>
--	---

Таблица 5.7. Нейромышечные «маски» респираторной патологии

<p>Мышцы Коллагенозы Несахарный диабет Эозинофильный гранулематоз Полимиозит Саркоидоз</p>	<p>Неврологическая патология Острая воспалительная полиневропатия Боковой амиотрофический склероз Аспирация Ботулизм Синдром Чарджа–Стросс Синдром Вегенера Синдром Итона–Ламберта Миастения Отравление фосфоорганическими соединениями Полиомиелит Саркоидоз</p>
--	---

Таблица 5.8. Гастроэнтерологические симптомы, ассоциированные с респираторной патологией

<p>Эзофагеальный рефлюкс Аспирационная пневмония БА Бронхоэктазия Бронхит Кашель Легочный фиброз Системная склеродермия Неспецифический язвенный колит Побочные действия лекарств Бронхоэктазия Бронхиолит Бронхит</p>	<p>Пищеводно-бронхиальный свищ Десквамативное интерстициальное заболевание легких Эозинофилии легочные Интерстициальные легочные болезни Абсцессы Организующаяся пневмония Саркоидоз Полисерозит с поражением плевры и перикарда Стеноз трахеи Поражение печени Дефицит ААТ Хронический активный гепатит Печеночно-легочный синдром Портопульмональная гипертензия Первичный билиарный цирроз Гепатоспленомегалия (амилоидоз, коллагенозы, эозинофильный гранулематоз, лимфатическая интерстициальная пневмония, саркоидоз)</p>
--	--

Таблица 5.9. Основные паранеопластические синдромы в пульмонологии

<p>Паранеопластические синдромы <i>Acantosis nigricans</i> «Барабанные палочки» Гипертрофическая остеоартропатия Тромбозы Мышечная слабость Эндокринные синдромы при раке легкого Акромегалия Диарея (ВИП) Гиперкальциемия (псевдогиперпаратиреоз) Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона) Карциноидный синдром (серотонин) Невропатия</p>	<p>Пемфигоид Дерматомиозит-полимиозит Синдром Рейно Синдром Иценко–Кушинга (адренкортикотропный гормон) Гинекомастия (пролактин) Гипергликемия (инсулин) Пигментация (мелатонин)</p>
---	--

Таблица 5.10. Паттерны дыхания

Тип дыхания	Причины
Дыхание Чейна–Стокса или периодическое дыхание — периоды апноэ чередуются с периодами гиперпноэ вследствие запаздывания реакции медуллярных хеморецепторов на изменения газов крови	Левожелудочковая недостаточность Повреждение головного мозга (травма, кровоизлияние) Условия высокогорья
Дыхание Куссмауля — частое, глубокое дыхание вследствие стимуляции дыхательного центра	Метаболический ацидоз (при сахарном диабете, хронической почечной недостаточности)
ГВС (алкалоз и судороги)	Тревожные расстройства (панические атаки)
Дыхание Биота — хаотичное дыхание	Поражение ствола мозга

расстоянии от срединной линии тела. При этом отмечается асимметричность расхождения кончиков больших пальцев при дыхании. Голосовое дрожание оценивается при пальпации симметричных участков грудной клетки. При этом просят больного громко произносить слова, которые вызывают дрожание грудной клетки. В английской традиции для этого используются слова с дифтонгами, которых нет в русском языке. По нашему опыту, наилучшим способом вызвать вибрацию грудной клетки являются короткие слова, заканчивающиеся на буквосочетание «-ой»: «ро...й», «бо...й» и др. При этом звуки, образующиеся в гортани, проводятся на периферию легких и ощущаются при пальпации с обеих сторон. Голосовое дрожание может усиливаться при улучшении проведения звука над зонами уплотнения (консолидации) легочной ткани, например при долевой пневмонии, или ослабляться при появлении препятствия на пути проведения звука, например при плевральном выпоте. Реже при пальпации можно обнаружить локальное дрожание грудной клетки, вызванное скоплением мокроты в бронхах (*rhonchal fremitus*), шумом трения плевры (*friction fremitus*), диастолическим шумом при митральном стенозе (*fremissement cataire*). При увеличении правых отделов сердца (например, у больных ХОБЛ) сердечный толчок пальпируется в эпигастральной области (признак *Harzer*).

Перкуссия грудной клетки

Метод перкуссии или выстукивания больного в поисках патологии внутренних органов впервые был предложен в 1761 г. венским врачом Леопольдом фон Ауэрбрюггером (1722–1809), а затем усовершенствован другим венским медиком — Йозефом Шкодой (1805–1881). Первоначально для этого использовался «перкуторный молоточек».

Искусство перкуссии зависит от умения равномерно и отрывисто наносить удары средним пальцем-«плексором» одной руки по среднему пальцу-«плессиметру» другой, плотно прилегающему к грудной клетке. При этом важно контролировать силу удара в зависимости от целей перкуссии — глубокая или поверхностная перкуссия. Чем глубже располагается патологический

очаг, тем сильнее должен быть перкуторный удар. Кроме восприятия полученного звука на слух, врач нередко оценивает его пальпаторно, особенно в случае тихой перкуссии. В норме над легкими определяется ясный легочный звук. С помощью перкуссии также определяют подвижность нижнего легочного края (в норме 5–7 см), хотя степень согласия (λ -каппа) среди разных экспертов оказалась достаточно низкой [19].

При патологии перкуторный звук меняется на коробочный, тимпанический, притупленный или тупой. Патологический процесс может как ухудшить, так и улучшить резонирующие свойства грудной клетки. Например, при массивном пневмотораксе перкуторный звук приобретает коробочный оттенок, а при наличии напряжения воздуха — тимпанический. В противоположность этому, перкуссия над плевральным выпотом или пневмонией дает тихий тупой звук, более короткий и высокий.

При перкуссии плеврального выпота обнаруживаются три зоны — ясный легочный звук над выпотом, притупление в середине и тупость над нижними отделами выпота. Возможно, это объясняется своеобразным распределением жидкости внутри плевральной полости с образованием «мениска» выпуклостью кверху — от позвоночника латерально вверх до задней подмышечной линии, а затем кпереди вниз до среднеключичной линии (перкуторная линия Эллиса–Дамуазо–Соколова). Кроме того, над верхней границей жидкости поджатая легочная ткань нередко создает зону тимпанического звука, что было отмечено Шкодой (1831) и с тех пор называется «шкодизм». В этой же зоне выслушивается своеобразный вариант бронхофонии, получивший название «эгофония» (*aegophonia*), что в переводе с греческого означает «козье бляение». Дополнительными признаками массивного выпота в плевру служат смещение органов средостения в здоровую сторону, исчезновение пространства Траубэ при левосторонней локализации процесса и появление треугольника Раухфусса–Грокко на здоровой стороне. Исчезновение пространства Траубэ позволяет отличить плевральный выпот от консолидации в переднебазальных и язычковых сегментах легких слева.

Аускультация легких

История аускультации прошла три периода развития. Впервые Гиппократ прикладывал ухо к груди как средство для ее выслушивания, с целью услышать сердцебиение. Следующий этап связан с внедрением в практику стетоскопа, который изобрел в 1816–1819 гг. французский доктор Рене Т.Г. Лаэннек (1781–1826). Он же стал первым использовать многочисленные термины, которые до сих пор применяются в современной медицине, такие как «хрипы», «бронхофония», «бронхиальное дыхание», «везикулярное дыхание» и др. Стетоскоп не сразу был признан всеми врачами, но вскоре стал все более и более популярным. С конца XIX столетия легочные звуки были предметом интенсивного научного исследования. Было опубликовано много трудов, описывающих легочные звуки, пытавшихся объяснить их возникновение и провести анализ. Однако схема описания звуков и термины, предложенные Лаэннеком, практически остались неизменными, что нашло отражение в их современной номенклатуре и классификации [2, 18].

Аускультация не потеряла своего значения в течение многих веков развития медицины, напротив, она входит в стандарты клинического обследования терапевтического больного. Ее триумфальное шествие до настоящего времени обеспечено такими свойствами, как простота и легкость применения, не требующая подготовки больного, и дешевизна исследования. С помощью аускультации можно выслушать измененное дыхание у астматиков, больных пневмонией и легочным фиброзом еще до появления изменений на рентгенограммах, что особенно важно при пневмонии, когда рентгенологическая картина может задерживаться до 3 дней (!). Однако при всех своих положительных моментах аускультация имеет и отрицательные стороны, поскольку оценка результатов выслушивания зависит от личного опыта врача, качества и модели фонендоскопа, условий аускультации и очень субъективна. По этой причине с середины прошлого века предпринимались попытки получения записи легочных звуков и их более объективной оценки. Эксперименты Forgacsetal в 1969 г. положили начало новому способу выслушивания — электронной аускультации. Развитие новых методов записи сигнала, компьютерной техники, использование цифровой памяти и методов арифметического анализа легочных звуков открыли третью эпоху аускультации. Исследование звуков легких привело к созданию в 1976 г. Международной ассоциации звуков легких.

Основы метода аускультации хорошо известны: с помощью диафрагмы выслушиваются высокочастотные звуковые феномены (их большинство), а без диафрагмы лучше слышны низкочастотные звуки (в частности, щелчок открытия митрального клапана и диастолический шум при митральном

стенозе). Важно обеспечить плотный контакт фонендоскопа с грудной клеткой, который может быть затруднен при западении межреберных промежутков (эмфизема); обильном волосяном покрове. Безусловно, важными условиями является абсолютная тишина в помещении, где проводится аускультация. Больной должен дышать глубоко и желательным открытым ртом, так как большинство шумов в легких образуется при движении воздуха. При этом, как говорили старые врачи, «бронхи звучат удлинённым выдохом, а альвеолы — крепитацией». В том случае, если больной сам не может глубоко дышать, используется **метод аускультативной перкуссии легких**, предложенный Рене Лаэннеком и доведенный до совершенства другими авторами (Cammanand Clark, 1840; Guarino, 1974). Ее наиболее известным вариантом служит перкуссия с помощью монет: одна монета прикладывается к грудной клетке в области грудины и служит плессиметром, а второй — производят постукивание. Варианты изменения металлического звука при этом: «стук деревяшек» (норма), «звон монеты» (*signe du sou*, по Лаэннеку, 1821) — при консолидации, «колокольный звон» — при пневмотораксе. Иногда оценивается изменение дыхательных шумов при перемене положения тела больного (динамическая аускультация). Если больной ослаблен, находится в тяжелом состоянии, то полноценное выслушивание больного возможно лишь с посторонней помощью. Наконец, важно помнить, что, как и любое медицинское оборудование, стетоскоп требует бережного обращения и ухода, периодической дезинфекции.

Основные дыхательные шумы

В норме над грудной клеткой при дыхании выслушиваются *нормальные легочные звуки*, которые сам Р. Лаэннек сравнивал с «шумом листвы деревьев». Раньше нормальные дыхательные шумы называли «везикулярное дыхание», что вызывало немало нареканий ввиду того, что в альвеолах (везикулах) воздушный поток отсутствует и не способен генерировать дыхательные шумы. Нормальные дыхательные шумы образуются вследствие турбулентных потоков воздуха в крупных дыхательных путях (трахея), которые проводятся по бронхам на периферию, где значительно ослабляются «воздушной подушкой» легочной ткани. Нормальные легочные звуки выслушиваются над большей частью легких, имеют мягкий дующий характер, хорошо слышны на вдохе и лишь в начальной трети выдоха.

Ослабление нормальных легочных звуков может быть следствием эмфиземы легких или утолщения стенки грудной клетки. При массивной пневмонии и обтурационном ателектазе (вследствие закупорки бронхов вязкой мокротой или опухолью) дыхательные шумы над зоной поражения могут практически отсутствовать. Скопление воздуха или жидкости в плевральных полостях также ослаб-

ляют звучание нормальных дыхательных шумов. Исключение составляют верхние доли, куда дыхательные шумы практически всегда проводятся непосредственно с рядом расположенной трахеи. Патологически усиленное или бронхиальное дыхание выслушивается над теми участками легких, где появляются условия для лучшего проведения дыхательных шумов с трахеи на поверхность грудной клетки. Бронхиальное дыхание наблюдается при уплотнении (консолидации) легочной ткани и служит классическим признаком пневмонии, хотя может отмечаться при легочном фиброзе, отеке легких, легочном кровотечении. Оно характеризуется более резким тембром, короткой паузой на высоте вдоха и более удлиненным выдохом, чем при нормальном легочном дыхании.

Побочные дыхательные шумы

Основные виды побочных дыхательных шумов (хрипов) представлены:

- 1) прерывистыми звуками (влажные);
- 2) продолжительными звуками (сухие хрипы).

Влажные хрипы

Влажные хрипы относятся к категории прерывистых (<0,25 с) звуковых явлений. Основная их масса выслушивается во время вдоха (инспираторные хрипы). По решению номенклатурного комитета Американского торакального общества (ATS) выделяют две основные категории влажных хрипов — крупнопузырчатые и мелкопузырчатые [18].

Крупнопузырчатые влажные хрипы (или *rale muqueux ou gargouillement*, по Лаэннеку, 1821) возникают в результате образования и лопания воздушных пузырьков при прохождении воздуха через мокроту крупных бронхов. Эти хрипы, как правило, выслушиваются в первую половину вдоха (син.: начально-инспираторные хрипы), редко слышны на выдохе. Электронное картирование показало, что при ХОБЛ они появляются уже при вдыхании 25% объема воздуха и чаще характеризуются врачами как «крупнопузырчатые». Подобные хрипы исчезают или уменьшаются после откашливания больного и очищения бронхов от мокроты.

Мелкопузырчатые влажные хрипы (или *rale humide ou crepitation*, по Лаэннеку, 1821) возникают на вдохе вследствие разлипания стенок дистальных отделов дыхательных путей (бронхиол и альвеол), спадающихся на выдохе. Небольшое количество влажных хрипов у здоровых людей можно выслушать над легкими в утренние часы, сразу после пробуждения. После серии глубоких вдохов они быстро исчезают. Экспираторный коллапс мелких бронхов и альвеол заметно усиливается при появлении в них воспалительного экссудата и/или нарушении функции сурфактанта. В соответствии с механизмом возникновения эти хрипы появляются, как правило, во второй половине вдоха: так, при фиброзе легких хрипы появляются

при вдыхании 45% объема и выслушиваются до его завершения (син.: конечно-инспираторные хрипы). По своему качеству они напоминают треск поджариваемой соли или трения волос друг о друга (крепитация). Количество хрипов на единицу дыхания отчасти отражает характер патологического процесса — их больше при фиброзе (до 14/вдох), меньше — при ХОБЛ (1–4/вдох), а при СН их число составляет от 4–9/вдох. Замечено, что количество хрипов при СН зависит от положения тела пациента (например, меняется при поворотах туловища с боку на бок в лежачем положении). Количество мелкопузырчатых хрипов не изменяется при откашливании. Звонкие локальные мелкопузырчатые хрипы выслушиваются при пневмонии над зоной уплотнения легочной ткани, в фазе «прилива» (*crepitatione indux*) или фазе разрешения (*crepitatione redix*).

Сухие хрипы

Номенклатурный комитет ATS определил сухие хрипы как побочные дыхательные шумы, продолжительностью более 250 мс. Выделяют две категории сухих хрипов: свистящие и гудящие хрипы [18].

Свистящие хрипы (>400 Гц) (*rale sibilant sec sifflement*, по Лаэннеку, 1821) выслушиваются на выдохе и нередко хорошо слышны дистанционно. БА является одной из основных причин «свистящего дыхания» у больных. Механизм образования сухих хрипов связан с вибрацией стенок суженных бронхов при движении по ним воздуха. Согласно закону Бернулли, увеличение скорости потока воздуха в полый трубке ведет к падению давления в ней и к сужению трубки. Вследствие упругости стенки бронхов вибрируют при изменении потока воздуха и давления, производя звуки, подобно музыкальному инструменту. Степень бронхиальной обструкции плохо коррелирует с наличием сухих хрипов. При астме свистящие хрипы могут исчезать при развитии картины «немного легкого» (астматический статус), что важно учитывать при обследовании больных. Сухие хрипы могут появляться при форсированном выдохе даже у здорового человека, что не является поводом для диагностики бронхиальной астмы. При астме хрипы слышны при спокойном дыхании. Кроме бронхиальной астмы, появление сухих свистящих хрипов возможно при ряде других заболеваний легких. Так, локальные монофонические хрипы, не исчезающие после откашливания, отмечаются при фиксированной обструкции бронха, чаще вследствие опухолевого процесса.

Гудящие (<200 Гц) сухие хрипы (*rale sec sonore ou ronflement*, по Лаэннеку, 1821) могут происходить от скопления вязкой мокроты, образования тонких перетяжек мокроты и вибрации стенок более крупных бронхов. Их количество меняется после откашливания или санации трахеи при бронхоскопии. При наличии других признаков

гудящие хрипы служат дополнительным признаком ХОБЛ.

Бронхофония, голосовая пекториловия

Другой способ генерации звуков при аускультации грудной клетки связан с оценкой шепотной речи. При этом пациента просят шепотом произнести слова, содержащие шипящие звуки: «чашка», «ложка», «шестьдесят шесть». Генерируемые при этом звуки хорошо проводятся на периферию грудной клетки в случае уплотнения (консолидации) ткани легкого и выслушиваются стетофонендоскопом в виде отдельных слогов (bronхофония) или целых слов (шепотная пекториловия, или *whispering pectoriloquy*). Термином «эгофония» (греч. *aegophonia*), или «козье блеяние», описывают характерное изменение звучания голосовых гласных звуков при компрессии легочной ткани плевральным выпотом, что отражено в поговорке английских врачей «*compressed lung cries like a goat*». При этом над уровнем жидкости гласная «и...» явно звучит как «э...».

Шум трения плевры

В норме небольшое количество жидкости в плевральных полостях облегчает дыхательные экскурсии легких. Воспаления изменения плевральных листков (различного генеза) ограничивают их подвижность относительно друг друга и ведут к появлению характерного шума трения плевры. Эти шумы выслушиваются в обе фазы дыхания над ограниченной зоной грудной клетки, имеют поверхностное звучание, напоминающее «хруст кожаного ремня» (Гиппократ). Шум трения плевры характеризуется изменчивостью. Он усиливается при давлении стетоскопом на грудную клетку, сохраняется после откашливания мокроты, при «дыхании» с закрытыми ртом носом (при этом пациент имитирует дыхание

путем втягивания и выпячивания живота), ему часто сопутствуют боли в боковых отделах грудной клетки. Скопление жидкости в плевральной полости ведет к исчезновению шума трения плевры, хотя в ряде случаев он может и сохраниться. В редких случаях шум трения плевры выслушивается при спонтанном пневмотораксе и плевродии («борнхольмская болезнь») как заболевании плевры *suigeneris*.

Физикальные признаки наиболее актуальных проявлений патологии легких представлены в табл. 5.11.

Шумы внелегочного происхождения

Наличие воздуха или другого газа в средостении может приводить к появлению хруста (потрескивания) синхронно с биениями сердца, который хорошо слышен при задержке дыхания (признак медиастинальной эмфиземы Хэммена, Hamman's sign). При этом рентгенологически в 80% случаев (не всегда) выявляется характерное просветление в виде полосы вдоль тени сердца.

Стридор является дистанционным, высокочастотным продолжительным звуком, производимым турбулентным потоком воздуха во внелегочных дыхательных путях, который, в отличие от других хрипов, лучше слышен над трахеей на вдохе. Причиной стридора могут быть состояния, опасные для жизни (например, отек гортани при анафилаксии), порой требующие немедленного врачебного вмешательства, вплоть до экстренной крикотомии.

Некоторые «дыхательные шумы» являются артефактами, хотя и могут иметь патологическое значение. Источником их происхождения могут быть волосяной покров под мембраной фонендоскопа, подкожная эмфизема, мышечная дрожь или сломанное ребро.

Таблица 5.11. Физикальные признаки наиболее частой патологии легких

Заболевание	Осмотр	Пальпация	Перкуссия	Аускультация
БА (приступ)	Гиперинфляция, участие в дыхании дополнительной мускулатуры	Ограничение экскурсии, снижение голосового дрожания	Коробочный звук	Удлинение выдоха, экспираторные и инспираторные свистящие хрипы
Пневмоторакс	Отставание с пораженной стороны	Отсутствие голосового дрожания	Коробочный звук или тимпанит	Отсутствие дыхания
Гидроторакс (массивный)	Отставание с пораженной стороны	Снижение голосового дрожания, трахея смещена в здоровую сторону	Притупление или тупость	Отсутствие дыхания
Ателектаз	Отставание с пораженной стороны	Снижение голосового дрожания, трахея смещена в больную сторону	Притупление или тупость	Отсутствие дыхания (кроме верхних долей)
Пневмония	Отставание с пораженной стороны	Усиление голосового дрожания	Притупление или тупость	Бронхиальное дыхание, бронхофония, пекториловия, влажные хрипы

Обобщение полученных данных

Диагностика — как охота: можно устраивать облавы, а можно искать зверя по следу...

Майкл Затурофф

На заключительном этапе обследования врачу рекомендуется выделить основные «проблемы» пациента и указать их в «проблемном листе». Они разделяются на актуальные, требующие от врача активных действий (например, кровохарканье), и неактуальные, которые были в прошлом (например, пневмония, аллергическая реакция) и не требуют вмешательства врача в настоящее время. Данные, изложенные в проблемном листе, служат основанием для подтверждения диагноза, программ обследования и лечения пациента [13].

Диагностический процесс осуществляется двумя основными путями: индуктивным или дедуктивным.

1. Прямой диагноз — если врач работает с одной диагностической гипотезой («идти по следу», по М. Затурофф [3]), возникшей в начале исследования, и подтверждает ее при завершении обследования, проходя классическим путем индукции: от симптомов (признаков) через синдромы к диагнозу; например, заподозрить правостороннюю крупозную пневмонию позволяет сочетание анатомического «правостороннего торакального синдрома», дисфункционального «легочно-плеврального синдрома», патогенетического «воспалительного синдрома» и синдрома бактериального (например, пневмококкового) инфицирования (этиология). Эта стратегия чаще используется, когда врач имеет достаточно клинических данных о больном (например, в разгар болезни).
2. Дифференциальная диагностика — если врач работает с несколькими гипотезами («облава», по М. Затурофф [3]), возникшими в процессе исследования больного. При этом используется гипотетико-дедуктивная стратегия постановки диагноза путем последовательного исключения наименее вероятных гипотез (*diagnosis differential isseu per exclusionem* — по Г.А. Захарьину). Эта стратегия чаще используется при недостатке исходных данных (например, в дебюте болезни). При этом ни одна из гипотез, как правило, не отбрасывается полностью, ей приписывается лишь большая или меньшая *степень правдоподобия* на основании специфичности обнаруженных признаков и оценки динамики клинической картины болезни.

В соответствии со знаменитым гераклитовским принципом *πάντα ῥεῖ* («панта реи», «все течет») в медицине существует понятие «естественное течение болезни». «Возьмем, — пишет известный русский врач и философ К.Н. Леонтьев

(1831–1891), — картину какой-нибудь болезни, положим *pneumonia* (воспаление легких). Начинается оно большей частью *просто*, так просто, что его нельзя строго отличить вначале от обыкновенной простуды, от *bronchitis*, от *pleuritis* и от множества других и опасных, и ничтожных болезней. Недомогание, боль в груди или в боку, кашель, жар. Если бы в это время человек умер от чего-нибудь случайного, то и в легких мы нашли бы очень мало изменений, очень *мало отличий от других легких*. Болезнь *неразвита, не сложна еще*, и потому и *не индивидуализирована, и не сильна* (еще не опасна, не смертоносна, еще мало влиятельна)... Потом приходит минута, когда картина наиболее сложна: в одной части легких простой *ronchus sub crepitans*, свойственный и другим процессам, в другой *ronchus crepitans* (подобный нежному треску волос, которые мы будем медленно растирать около уха), в третьем месте выслушивание дает бронхиальное дыхание *soufflé tubaire*, наподобие дуновения в какую-нибудь трубку: это — опеченение легких, воздух не проходит вовсе... Далее если дело идет к выздоровлению организма, то картина болезни упрощается... Если же дело — к победе болезни, то, напротив, упрощается, или вдруг, или постепенно, картина самого организма..., а уж смерть, давно сказано, всех равняет...» [5].

Приведенное описание закрепляет в воображении общее понятие того, что позднее сам К.Н. Леонтьев и его последователи назовут **всеобщим законом развития** в виде смены трех последовательных стадий: первичной простоты, цветущей сложности и индивидуализации процесса и, наконец, вторичного смесительного упрощения.

Старые врачи не зря говорили: «Горе врачу, который осматривает больного в самом начале болезни», так как еще нет или совсем мало специфических признаков. С другой стороны, осмотр больного в конце заболевания также чреват потерей (искажением) информации. В этом случае врачу помогают дополнительные методы исследования (спирометрия, пульсоксиметрия, рентгенография, бронхоскопия, микроскопия мокроты и др.). В связи с этим физикальное обследование в настоящее время это чаще «не конец, и не начало конца, а скорее конец начала [обследования]». Однако с расширением возможностей вспомогательных методов обследования логика клинической диагностики никак не должна отходить на второй план.

Заключение

1. Врачу необходимо постоянно совершенствовать навыки опроса и непосредственного обследования больного.
2. От клинических данных зависит программа дифференциальной диагностики и объемы лабораторно-инструментальных исследований.

3. Электронные и проблемно-ориентированные истории болезни систематизируют ведение медицинской документации.
4. Одышка, кашель, кровохарканье и боль в грудной клетке являются основными жалобами пациентов с патологией бронхолегочной системы.
5. На основании опроса и физикального обследования в 88% случаев возможно сделать диагностическое заключение.
6. Стридор является наиболее грозным признаком и требует неотложной помощи.
7. Появление у больного *de novo* признака «барабанных палочек» служит основанием для тщательного обследования пациента в целях исключения рака легкого.
8. Внелегочные «маски» респираторной патологии следует учитывать в дифференциальной диагностике.

Список литературы

См. @+

5.2. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях

М.Ю. Чернуха, И.А. Шагинян

Введение

Микроорганизмы, инфицирующие нижние дыхательные пути пациентов с легочными заболеваниями, определяют лечение, качество жизни, а для больных МВ перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеет значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками в целях элиминации бактериальных патогенов и организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики распространения патогенных микроорганизмов среди больных. Очень часто правильная микробиологическая диагностика представляет трудности, так как микробная флора дыхательных путей представлена часто ассоциациями, а некоторые микроорганизмы проявляют атипичные для своего вида фенотипические свойства, например ауксотрофные *P. aeruginosa* и SCV (*small colony variants* — фенотип мелких колоний) *S. aureus*.

Эволюция представлений о разнообразии этиологической структуры инфекций нижних дыхательных путей происходит параллельно с совершенствованием методов выявления микробных возбудителей и их маркеров, появлением новых технологий, основанных на молекулярно-биологических подходах к этиологической диагностике

бронхолегочных инфекций. В настоящее время описано более 100 микроорганизмов, способных вызывать инфекции нижних дыхательных путей, почти все они были хотя бы однократно обнаружены при биопсии легочной ткани и в мокроте (табл. 5.12, 5.13) [1].

Сложность проведения микробиологической диагностики легочных заболеваний связана со следующими особенностями.

- Широкое разнообразие инфекционных агентов, относящихся к разным классам микроорганизмов, что определяет широкий перечень биологических материалов и методов их исследования.
- Секрет, получаемый из нижних отделов дыхательного тракта, контаминируется микрофлорой верхних дыхательных путей и ротовой полости, представленной аэробными, анаэробными бактериями и грибами в концентрациях 10^{10} – 10^{12} КОЕ/мл.
- Грамотрицательная флора (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) в ротоглотке встречается в незначительном объеме. Однако у пациентов, ранее получавших антибиотики или страдающих хроническими заболеваниями — сахарным диабетом, острой лейкемией, хроническим алкоголизмом, концентрация возбудителей грамотрицательной флоры достигает 10^7 КОЕ/мл. Такая концентрация возбудителей создает предпосылки для развития инфекций нижних дыхательных путей, так как даже незначительная аспирация секрета ротоглотки (в объеме от 0,1 до 1 мл) приводит к попаданию 10^4 КОЕ/мл в трахеобронхиальное дерево.
- Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* или *Staphylococcus aureus*, колонизирующие мокроту, осложняют диагностику пневмококковой пневмонии, плевропневмонии анаэробной этиологии и туберкулеза легких.
- Особое место занимают хронические инфекции легких.
- Предшествующая антибактериальная терапия искажает первичную этиологическую природу инфекционного процесса [1].
- Хроническую инфекцию легких при МВ можно рассматривать как модель инфекции, развивающейся при ХОБЛ. Особенностью ее является хроническая смешанная инфекция легких, вызванная доминирующими возбудителями *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., другими неферментирующими микроорганизмами (НФМО), а также нетуберкулезными микобактериями и грибами.

При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что доминирующими возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*, *H. influenzae*, бактерии

Таблица 5.12. Микроорганизмы, наиболее часто выделяемые из различных областей дыхательных путей

Заболевания	Бактерии	Вирусы	Грибы	Другие возбудители
Риниты, синуситы	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i> , аэробные и анаэробные стрептококки, редко грамотрицательные аэробные бактерии и <i>S. aureus</i>	<i>Rhinoviruses</i> <i>Coronavirus</i> <i>Parainfluenza viruses</i> <i>Adenoviruses</i> <i>Respiratory syntyical virus</i> <i>Influenza viruses</i>	Редко	Редко
Фарингиты, тонзиллиты	β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА) (<i>Streptococcus pyogenes</i>) Представители родов <i>Corynebacterium</i> (в том числе <i>Corynebacterium diphtheria</i>) <i>Neisseriae</i> (в том числе <i>Neisseria subflava</i> , <i>Neisseriae gonorrhoeae</i>), <i>Mycoplasma hominis type 1</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> Анаэробы	<i>Adenoviruses</i> <i>Coxsackieviruses A</i> <i>Influenza viruses</i> <i>Rhinoviruses</i> <i>Coronavirus</i> <i>Parainfluenza viruses</i> <i>Epstein-Barr virus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus</i>	<i>Candida albicans</i>	Редко
Ларинготрахеиты	<i>Haemophilus influenza type b</i>	<i>Respiratory syntyical virus</i>	Редко	Редко
Круп	<i>Corynebacterium diphtheria</i>	<i>Parainfluenza viruses</i> <i>Parainfluenza viruses</i>		
Бронхиты и бронхиолиты	<i>Haemophilus influenza</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>	<i>Respiratory syntyical virus</i> <i>Adenoviruses</i> <i>Herpes simplex virus</i>	Редко	Редко
Пневмония	Аэробы и факультативные анаэробы <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Escherichia coli</i> и прочие <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacteria Burkholderia cepacia complex (Bcc)</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Neisseria meningitides</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Nocardiaasteroids</i> Облигатные анаэробы <i>Actinomycesisraelii</i> <i>Acidaminococcaceae</i> <i>Peptostreptococcaceae</i> <i>Eubacteriaceae</i> <i>Anaerorhabodus furcosa</i> <i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Fusobacteriaceae</i> <i>Prevotellaceae</i> Микобактерии <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nontuberculosis mycobacterium</i> Хламидии <i>Chlamydia psitaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Микоплазмы <i>Mycoplasma pneumonia</i>	<i>Adenoviruses</i> <i>Parainfluenza viruses</i> <i>Respiratory syntyical virus</i> <i>Influenza viruses</i> <i>Varicella-zoster virus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus</i> <i>Hantavirus</i> (<i>Muerto Carryon</i>)	<i>Hystoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatidis</i> <i>Paracoccidioides brasifensis</i> <i>Coccidioides</i> <i>Immitis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Filobasidiella (cryptococcus) neoformans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus</i> spp.	<i>Pneumocystis carinii</i>

Заболевания	Бактерии	Вирусы	Грибы	Другие возбудители
	Риккетсии <i>Coxiella burneti</i> Облигатные патогены <i>Bacillus anthracis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Burkholderia mallei</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Yersinia pestis</i>			

Таблица 5.13. Микроорганизмы, идентифицированные в мокроте больных муковисцидозом

Типы	Классы	Роды
<i>Proteobacteria</i>	<i>Gamma</i> proteobacteria	<i>Actinobacillus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Chryseomonas</i> , <i>Flavimonas</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Vibrio</i>
	<i>Epsilon</i> proteobacteria	<i>Campylobacter</i>
	<i>Beta</i> proteobacteria	<i>Burkholderia</i> (<i>Burkholderia cepacia</i> complex (Bcc)), <i>Achromobacter</i> , <i>Kingella</i> , <i>Neisseria</i> , неклассифицируемые <i>Comamonadaceae</i>
	<i>Alpha</i> roteobacteria	<i>Sphingobium</i>
<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Abiotrophia</i> , <i>Gemella</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , неклассифицируемые <i>Staphylococcaceae</i> .
	<i>Clostridia</i>	<i>Catonella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Moryella</i> , <i>Oribacterium</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , неклассифицируемые <i>Clostridiales</i>
	<i>Erysipelotrichi</i>	<i>Bulleidia</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> , неклассифицируемые <i>Fusobacteriaceae</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomyces</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Rothia</i> , неклассифицируемые <i>Actinomycetales</i> , неклассифицируемые <i>Bifidobacteriaceae</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , неклассифицируемые <i>Bacteroidetes</i> , неклассифицируемые <i>Sphingobacteriales</i> , неклассифицируемые <i>Prevotellaceae</i>
	<i>Flavobacteriae</i>	<i>Bergeyella</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Cloacibacterium</i> , неклассифицируемые <i>Flavobacteriaceae</i>
<i>Tenericutes</i>	<i>Mollicutes</i>	<i>Mycoplasma</i>
<i>Spirochaetes</i>	<i>Spirochaetes</i>	<i>Treponema</i>
Неклассифицируемые <i>Bacteria</i>		

комплекса *B. cepacia* (Bcc). Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [2]. Грибы *Aspergillus fumigatus* и грибы рода *Candida* выделяют у больных МВ в более взрослом возрасте, особенно подвергавшихся многократному лечению антибиотиками. В последнее время одной из главных причин, приводящих к летальному исходу, является инфекция, вызванная бактериями *B. cepacia* complex. Этот возбудитель способен вызывать так называемый «цепация-синдром» — некротизиру-

ющую пневмонию с септициемией, нередко приводящую к летальному исходу. Инфицирование больных МВ бактериями комплекса *B. cepacia* представляет особую опасность, так как данный микроорганизм обладает природной антибиотикоустойчивостью и быстро приобретает резистентность к широкому спектру антимикробных препаратов. Такие свойства затрудняют эрадикацию бактерий комплекса *B. cepacia* в процессе лечения, способствуют длительной персистенции возбудителя, приводя к быстрому переходу острой инфекции нижних дыхательных путей в хроническую

форму и значительным нарушениям функций легких. Больные, инфицированные *B. cepacia complex*, являются источником инфекции и представляют опасность для других пациентов [3]. Кроме того, колонизация нижних дыхательных путей бактериями *B. cepacia complex* до последнего времени была противопоказанием для пересадки легких, считающейся важной частью программы по увеличению продолжительности жизни у больных МВ. Данные последних публикаций и собственные исследования подтверждают значимость в развитии хронической инфекции других видов НФМО, среди которых особое значение в связи с большей частотой выделения по сравнению с другими микроорганизмами и фенотипическому сходству с бактериями *B. cepacia complex* приобретает *Achromobacter* spp. [4].

Пациентам с внебольничными пневмониями и ХОБЛ, лечение которых проводят в амбулаторных условиях, кроме рутинных микробиологических исследований, позволяющих выделить чистую культуру возбудителя, необходимо для подтверждения диагноза использовать и другие методы исследования, среди которых биохимические методы, MALDI-TOF масс-спектрометрия, молекулярно-биологические методы, специфическая диагностика с использованием ПЦР, мультилокусное секвенирование, полное геномное секвенирование [4–6]. Независимо от стартовой эмпирической антимикробной терапии и в первую очередь при хронической инфекции легких показано бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибиотикам. Серодиагностика может понадобиться в период эпидемий (например, легионеллеза, микоплазменной инфекции) или по особым клиническим и эпидемиологическим причинам, например, для уточнения идентификации.

Набор исследований, проводимый госпитализированным пациентам, определяется тяжестью заболевания, наличием эпидемиологических факторов риска, неэффективностью проводимой эмпирической терапии.

Биологические материалы для микробиологического исследования

Исследуют мокроту, промывные воды бронхов, транстрахеальный аспират, бронхиальный смыв и БАС, браш-биоптаты, плевральный экссудат, пунктат инфильтрата или абсцесса легкого, биоптат легочной ткани, кровь на гемокультуру, сыворотку крови для определения специфических АТ, мочу для определения легионеллезного и пневмококкового антигена, мазки из носа, зева и смывы из ротоглотки при диагностике вирусных инфекций. Результативность исследования возрастает при изучении бронхиального смыва и БАС, полученных

инвазивными методами. Мокрота — наиболее доступный для анализа материал и по надежности результатов при организации мониторинга микрофлоры нижних дыхательных путей (НДП) не уступает инвазивным методам, хотя отмечается контаминация микрофлорой верхних дыхательных путей и ротоглотки.

Мокрота. Для исследования у больных собирают утреннюю порцию мокроты натощак в объеме 3–5 мл в стерильные флаконы с плотно закручивающейся крышкой. Желательно предварительно почистить зубы и прополоскать рот кипяченой водой или раствором натрия гидрокарбоната (1 чайная ложка на стакан воды). Если пациент плохо выделяет мокроту или откашливает ее эпизодически и в скудном объеме, то накануне вечером и рано утром в день сбора мокроты ему следует дать отхаркивающее средство. При подозрении на туберкулез, пневмоцистоз и легионеллезную пневмонию необходимо применять раздражающие аэрозольные ингаляции [7, 8] путем вдыхания в течение 10–15 мин 30–60 мл подогретого до 42–45 °С раствора, приготовленного на стерильной дистиллированной воде, содержащего 150 г/л натрия хлорида и 10 г/л натрия бикарбоната. Получаемая индуцированная мокрота по качеству идентична откашливаемой мокроте [9].

Для диагностики острой бактериальной инфекции достаточно одного образца мокроты, при исследовании на туберкулез или грибковую инфекцию собирают утреннюю мокроту 3 дня подряд, при этом нежелательно накапливать ее объем свыше 12 ч из-за чрезмерной контаминации посторонней бактериальной флорой. Для диагностики хронической инфекции легких и идентификации микроорганизмов, характеризующихся длительной персистенцией в легких, необходимо проводить мониторинг микрофлоры НДП.

Сроки доставки мокроты в лабораторию не должны превышать 1,5–2 ч от момента ее получения (допускается хранение в холодильнике, но не более 6 ч), так как задержка ведет к аутолизу *Streptococcus pneumoniae*, за счет размножения бактерий-контаминантов меняется истинное соотношение микрофлоры бронхиального секрета.

Перед посевом мокроту промывают в стерильном физиологическом растворе, готовят мазки для микроскопии, разжижают муколитиками или гомогенизируют в асептических условиях со стерильными стеклянными бусами, производят десятикратные серийные разведения в бульоне, из которых делают дозированные высевы на питательные среды с последующей количественной оценкой каждого типа колоний выросших микроорганизмов.

Образцы, отправляемые в референс-лабораторию для посева на МБТ, перевозят в охлажденном состоянии, или их необходимо изначально обработать натрием хлоридом во флаконах или пробирках с плотно закручивающимися крышками, которые затем помещают в металлический

сосуд со стенками из адсорбирующего материала и упаковывают в предназначенный для транспортировки контейнер. Образцы для вирусного культивирования должны быть охлажденными, но не замороженными, в то время как для культивирования на хламидии образцы для транспортировки помещают в сахарозо-фосфатную среду и замораживают.

При исследовании на МБТ для разжижения мокроты перед посевом ее обрабатывают муколитиком (например, ацетилцистеином в течение 24–48 ч) и проводят деконтаминацию 2% раствором каустической соды по Ганеману (не более 15 мин) от посторонних бактерий. После разжижения и деконтаминации образцы центрифугируют (3800 об/мин), осадок микроскопируют и производят посев. Перед посевом на легионеллы следует использовать муколитики для разжижения мокроты. На рис. 5.11 представлен алгоритм микробиологического исследования мокроты.

Промывные воды бронхов. Пациенту во время вдоха специальным шприцем в трахею вводят 7–10 мл стерильного изотонического раствора, вызывающего кашлевой рефлекс. Недостаток — значительное разведение трахеобронхиального содержимого, что снижает возможность выделения бактерий, а концентрация их падает примерно в 100 раз по сравнению с мокротой.

Транстрахеальный аспират. Аспират из трахеи и дренирующих бронхов, в том числе вблизи очага воспаления легочной ткани, получают с помощью бронхоскопа. Следует помнить, что при введении бронхоскопа происходит контаминация секрета нижних отделов дыхательного тракта флорой ротоглотки, это искажает истинные результаты. В отличие от мокроты, ТГА можно исследовать на анаэробы.

Бронхоальвеолярный смыв. БАС, при котором проводят промывание сегмента легких стерильным изотоническим раствором, имеет наибольшее значение при постановке диагноза «пневмония, вызванная микобактериями» [10], *Pneumocystis jirovecii* у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (диагностическая эффективность достигает 89–98%) [11], также ЦМВ у пациентов с иммунодефицитом или после трансплантации органов [12, 13]. БАС можно использовать для культуральной диагностики легионеллезной, хламидийной и вирусной инфекций и для изучения с помощью молекулярных методов [14]. Чувствительность и специфичность метода БАЛ при этиологической диагностике инфекций НДП широко варьируют и в среднем составляют соответственно 69 ± 22 и $88 \pm 14\%$.

Браш-биоптат. Материал получают из бронхов специальной канюлей с защищенными щетками с помощью фиброоптического бронхоскопа. Принцип метода состоит в использовании системы подвижных каналов, предохраняющих материал от контаминации микрофлорой ротоглотки при вве-

дении и удалении бронхоскопа из нижних отделов дыхательного тракта, это позволяет производить исследование на анаэробы [15, 16].

Плевральная жидкость. Минимальный объем плевральной жидкости, необходимый для выделения бактерий, — 1–5 мл, грибов или микобактерий — не менее 10 мл. Избыток плевральной жидкости или гной транспортируют в стерильных флаконах с плотно завинчивающейся крышкой. При большом количестве материала производят посев в аэробные и анаэробные флаконы со средой для гемокультур в объемном соотношении 1:3–1:10.

Пунктат инфильтрата или абсцесса легкого. Образцы получают при трансторакальной пункции под рентгенологическим контролем. Материал из абсцесса включает не только гной, но и ткань капсулы, отграничивающей абсцесс. Гной собирают шприцем, в котором его доставляют в лабораторию, либо содержимое переносят в анаэробные системы для транспортировки. Использование тампонов для взятия гноя на анаэробное исследование запрещено.

Биоптат легочной ткани. Трансбронхиальная и открытая биопсия легкого — наиболее агрессивные инвазивные методы, применение которых необходимо для диагностики оппортунистических инфекций у больных иммунодефицитами. В результате появления результативных бронхоскопических методов к инвазивным методам стали прибегать значительно реже. Свежесрезанную поверхность используют для приготовления мазков-отпечатков с последующей окраской на легионеллы, пневмоцисты и грибы. Около 1/3 или 1/2 части образца размельчают в асептических условиях в ступке с абразивным веществом с помощью пестика либо в механическом гомогенизаторе. Размельченную суспензию или гомогенизованный экстракт используют для посева на легионеллы. Экстракт центрифугируют, из осадка готовят окрашенные мазки для выявления пневмоцист. Этот способ более чувствительный для выявления цист *P. jirovecii* по сравнению с мазками-отпечатками или гистологическими препаратами целого легкого. Оставшуюся часть образца размельчают (или гомогенизируют) для последующего микроскопического изучения и культурального исследования суспензии (или экстракта) на бактерии, грибы, вирусы, микоплазмы, хламидии. Гомогенат также можно использовать для изучения молекулярно-генетическими методами.

Кровь на гемокультуру. Целесообразно исследовать в первые 3–4 дня от начала заболевания, когда можно выделить гемокультуры при острой бактериальной пневмонии в 3–37% наблюдений [9]. Необходим посев крови, взятой при двух отдельных венепункциях с интервалом в 30–40 мин, это снижает частоту ложноположительных результатов за счет бактерий-контаминантов кожи на 70%. Если в предшествующие 1–2 нед больному

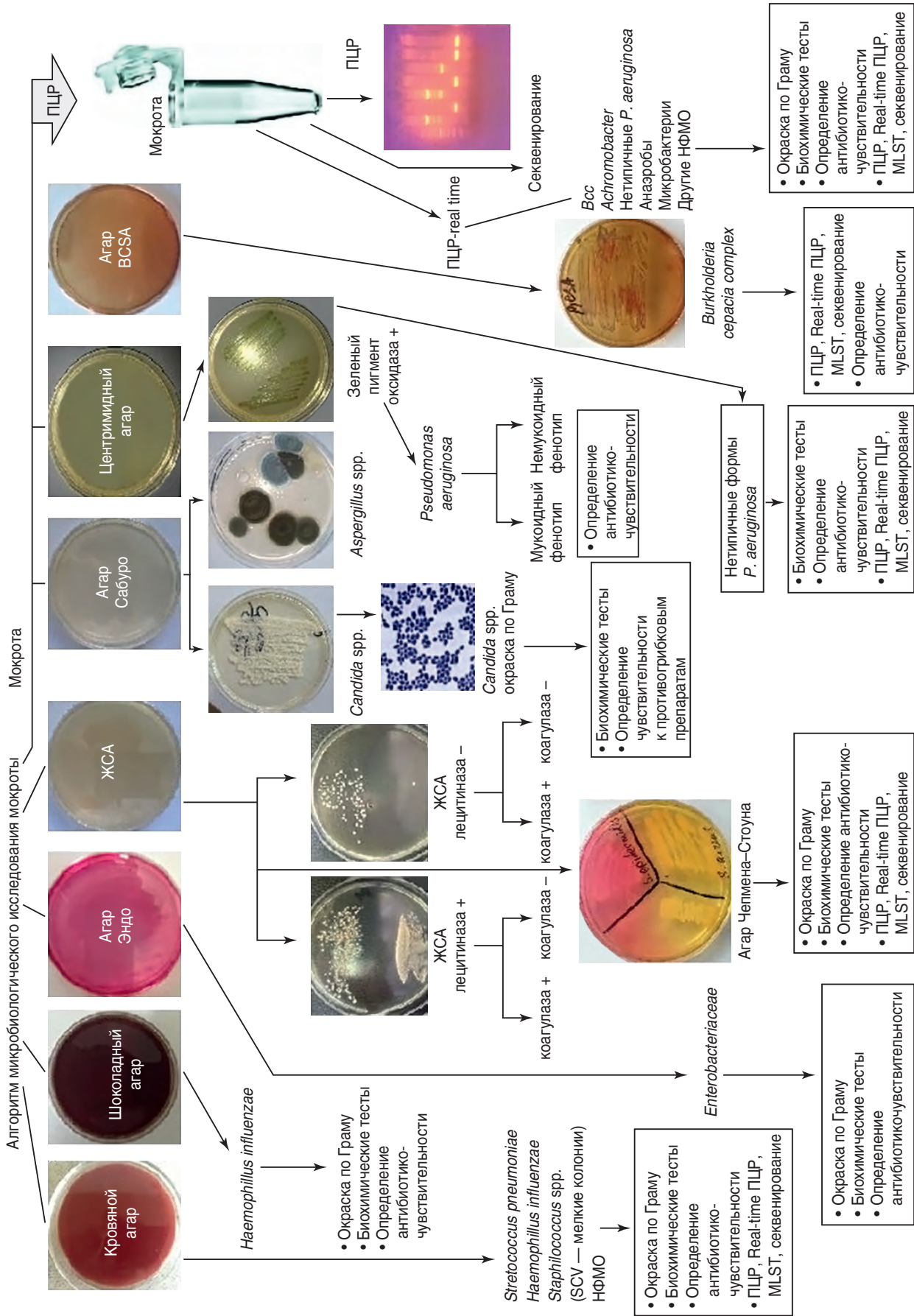


Рис. 5.11. Алгоритм микробиологического исследования мокроты

проводилась антимикробная терапия, кровь на посев берут 2–3 раза в сутки в течение 3 дней. Не следует собирать кровь из внутрисосудистых катетеров, кроме случаев, когда предполагают сепсис катетерного происхождения. Посев осуществляют во флаконы с питательными средами для аэробного и анаэробного культивирования. Перед использованием флаконов визуально определяют прозрачность среды: любое помутнение свидетельствует о ее непригодности. Флаконы хранят в холодильнике, перед использованием (за 30–60 мин) — при комнатной температуре. Оптимальный объем крови для исследования у взрослых составляет 20–30 мл.

Моча. Пневмококки в моче можно выявить у 38% больных при пневмококковой пневмонии [17]. Для посева исследуют утреннюю среднюю порцию свободно выпущенной мочи в объеме 3–5 мл, используя стерильные емкости. Во избежание излишней ее контаминации при мочеиспускании нормальной микрофлорой нижних отделов мочевыводящего и урогенитального тракта необходимо произвести тщательный туалет наружных половых органов с мылом и кипяченой водой. Посев мочи следует проводить не позднее 2 ч после взятия материала либо в течение 8 ч при условии ее хранения в холодильнике. При проведении скрининговых исследований на микобактерию туберкулеза мочу (в объеме не менее 20 мл) исследуют 3 дня подряд. Для проведения вирусологических исследований (на аденовирусы, ЦМВ) мочу в замороженном виде в объеме 10–15 мл незамедлительно доставляют в лабораторию. Мочу также исследуют на наличие пневмококкового и легионеллезного антигенов.

Мазки из носа, зева и смывы из ротоглотки. Образцы используют для выявления многих респираторных вирусов. Мазки из зева исследуют на наличие *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. методом ПЦР.

В работе Kabra et al. сравнивали результаты, полученные при посеве мазков из зева после кашля, мазков из зева до и после физиотерапии и мокроты. Чувствительность для выделения *P. aeruginosa* была 40, 42 и 82%, а для *S. aureus* — 57, 50 и 100% соответственно при посеве мазков из зева после кашля, мазков из зева до и после физиотерапии. Специфичность была высокая 99–100% как для *P. aeruginosa*, так и для *S. aureus*. Таким образом наиболее значимым исследованием для больных МВ является посев мокроты [18]. По данным Equi et al., чувствительность и специфичность результатов посевов мазка из зева после кашля по сравнению с результатами посевов спонтанной мокроты составляет 34 и 100% соответственно. Чувствительность показывает процент положительного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с положительным результатом, полученным при посеве мокроты. Специфичность показывает процент отрицатель-

ного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с отрицательным результатом, полученным при посеве мокроты [19].

Сыворотка крови. Образцы изучают с помощью серологических методов в острый период инфекции и у реконвалесцентов для диагностики пневмоний, вызванных *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусами и грибами.

Транспортировка и хранение. Установлено, что любая задержка, в частности хранение при комнатной температуре (20–25 °С), приводит к увеличению количества быстро растущих бактерий, что может привести к угнетению роста истинных патогенов, и наоборот, хранение в холодильнике (4 °С) может привести к гибели термофильных патогенных микроорганизмов. Результаты исследований ученых по данному вопросу противоречивы. Согласно Wong et al. (1984), Williams et al. (1978), хранение мокроты при температуре 4 °С в течение 48 ч не оказывает влияние на количественное содержание *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* или *S. pneumoniae*. Gould et al. установили, что в 8,7% образцов клинического материала *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *S. pneumoniae* не выдерживают хранения при температуре 4 °С в течение 48 ч. Pye et al. показали, что в 24% образцов жизнеспособность *P. aeruginosa* была снижена в 10 раз. Согласно данным Pitt and Govan, бактерии *B. cepacia* погибают при хранении мокроты при температуре 4 °С [20].

Методы изучения образцов биологических материалов

Изучение образцов мокроты и других биологических жидкостей следует проводить, начиная от бактериологических методов, являющихся золотым стандартом, и дальнейшей идентификации микроорганизмов с помощью современных биохимических, физических (MALDI-TOF), молекулярно-биологических (ПЦР, мультилокусное секвенирование, полное геномное секвенирование), серологических методов.

Бактериологическая диагностика. На основании проведенных исследований, многолетнего опыта лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и анализа данных зарубежных авторов разработан алгоритм микробиологической диагностики хронической легочной инфекции у больных МВ (см. рис. 5.11). Разработанный алгоритм идентификации можно использовать для идентификации различных видов микроорганизмов не только в мокроте, но и в других биологических жидкостях. Алгоритм идентификации был апробирован при мониторинге хронической инфекции легких у больных МВ, который проводили совместно с Московским цен-

тром муковисцидоза и Институтом пульмонологии. Исследование проводили в два этапа. За период с 2008 по 2009 г. в динамике на протяжении 2 лет обследовано 84 ребенка, больных МВ жителей г. Москвы и Московской области. 40 детей проходили лечение в отделении медицинской генетики РДКБ, 44 ребенка находились на амбулаторном лечении в Московском центре муковисцидоза [2, 4]. За период 2012–2013 гг. было проведено микробиологическое исследование 369 образцов мокроты и мазков из зева от 167 детей с тяжелым течением МВ в стадии обострения, наблюдавшихся в РДКБ, и 26 образцов от 26 взрослых больных, наблюдавшихся в НИИ пульмонологии. У 99 детей образцы брали до и после антибиотикотерапии с интервалом 15–30 дней. У 20 из них был проведен также микробиологический мониторинг с интервалом от 4 до 15 мес.

Для идентификации *S. aureus* использовали желточно-солевой агар и 5% кровяной агар, тест на плазмокоагулазу, коммерческие тест-системы StaphyloTest 16 «Lachema» или BioMerieux API Staph. Определение бактерий *P. aeruginosa* проводили высевом на селективную среду — цетримид-агар, 5% кровяной агар, тест на оксидазу, наличие пигмента, характерного запаха (винограда или земляничного мыла), использование коммерческой тест-системы API 20NE «BioMerieux». Энтеробактерии идентифицировали высевом на агары Эндо, Макконки, Гектоен (Himedia). Для идентификации бактерий *B. cepacia complex* использовали разработанный алгоритм идентификации и типирования [4], включающий 2 последовательных этапа исследования: применение бактериологических, биохимических и других фенотипических методов (выявление гемолиза, способности образования биопленки) и молекулярно-биологических методов. Все штаммы были идентифицированы с помощью коммерческих тест-систем: API 20NE «BioMerieux», 24 NE «Lachema» в соответствии с инструкцией производителя. Рост на селективном агаре для *Bcc* (BCSA — *Burkholderia cepacia selective agar*) наблюдали при температуре 37 °C через 24 ч и 30 °C через 48 ч.

Чувствительность к антимикробным препаратам определяли в соответствии с МУК 4.2.1890-04 методом серийных разведений в бульоне, с использованием АТВ-стрипов для стафилококков и синегнойной палочки «BioMerieux». Антибиотики были выбраны в соответствии с рекомендациями для лечения заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями [21]. Генотипирование штаммов проводили методом RAPD-ПЦР со случайным олигонуклеотидным праймером, размером 10 нуклеотидов Sh1 (Short 1) — ААТСГГГСТГ. Для определения *Bcc* использовали ПЦР гена *recA*, специфичного для бактерий комплекса *Bcc*, с праймерами BCR1 — 5'TGACCGCCGAGAAGAGCAA и BCR2 5'CTCTTCTTCGTCCATCGCCTC [22].

Определение геновара проводили с помощью ПЦР с геновар-специфическими праймерами согласно методам, описанным в работах A. Bauernfeind, I. Schneider, R. Jungwirth et al. (1999); E. Mahenthiralingam, J. Bishof, S.K. Byrne et al. (2000). Для идентификации *Achromobacter xylosoxidans* использовали праймеры на локус 16S рДНК AX-F1 — 5'-GCAGGAAAGAAACGTCGCGGGT-3' и AX-B1 — 5'-АТТТСАТАТСТТТСТТТСССГ-3' [23].

В отдельных случаях для подтверждения микробиологического диагноза использовали ПЦР-реалтайм, мультилокусное секвенирование, полное секвенирование генома [5].

Обязательным для установления диагноза хронической инфекции, вызванной ассоциацией возбудителей, является неоднократное в течение 6 мес выделение чистой культуры микроорганизмов (золотой стандарт). Поэтому посев мокроты осуществляют на универсальные среды — 5% кровяной и шоколадный агары с накладыванием на поверхность дисков с гентамицином и оптохином для выявления *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, и на селективные среды для выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Bcc*, *Candida* spp., *Enterobacteriaceae* и НФМО (желточно-солевой агар, цетримидный агар, ВССА, Сабуро, Эндо).

При анализе данных бактериологических посевов, полученных с использованием разработанного алгоритма, установлено, что в группе детей с МВ до 1 года *S. aureus* выявляется только у 28,6% детей, а *P. aeruginosa* — у 19%, то в возрасте 5–7 лет золотистый стафилококк обнаруживают у 87,5% детей, а *P. aeruginosa* — у 31,2% детей. Таким образом, в возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных МВ нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1–4 года нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8–18 годам — у 100% больных. Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинают диагностировать у 25% детей уже в возрасте 1–4 года, в возрасте 5–7 лет — у 50% больных, в возрасте 8–14 лет — у 65% и к 18 годам — у 80% больных МВ [3]. При этом установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких осуществляется не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных больных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. За рубежом эти показатели в 2 раза ниже — в 35% исследуемых образцов БАЛ выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречаемой ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* (18,2%), *P. aeruginosa* + *Bcc* (9,1%). В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно мукоидный и немучоидный фенотип *P. aeruginosa*. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, часто

выявляются и другие представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — *B. cepacia complex*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*, что, вероятно, обусловлено тропизмом этих видов микроорганизмов к легочной ткани. Полученные данные послужили основанием для заключения, что для больных МВ характерным проявлением инфекционных осложнений бывает смешанная инфекция. Таким образом, при анализе микрофлоры у детей, больных МВ, можно утверждать, что с увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus* [3].

Хроническая смешанная инфекция, как правило, представляет собой значительно большую проблему, чем моноинфекция, как для врачей, проводящих лечение инфекционного осложнения, так и для микробиологов и эпидемиологов. В экспериментах на мышах было показано, что смешанная инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и *Bcc*, вызывает усиление вирулентных свойств возбудителей, и в течение суток наблюдается гибель всех животных, т.е. доза заражения из LD50 становится LD100 [24, 25]. Полученные данные позволили выдвинуть предположение, что симбиотические взаимоотношения исследуемых бактерий *in vivo* также выражаются в увеличении продукции факторов патогенности и утяжелении инфекционного процесса у животных. Взаимное усиление вирулентности *in vivo* бактерий видов *P. aeruginosa* и *Bcc* свидетельствует о возможности взаимного использования компонентов регуляторной системы «Quorum sensing» близкородственными бактериями. В этом случае бактерии выбирают стратегию развития острой инфекции, что может быть одной из причин ухудшения клинического состояния больных МВ, страдающих смешанной инфекцией. Нами впервые установлено, что более 83% клинических штаммов *Bcc* способны формировать биопленку, колонизировать поверхности органов и тканей, формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде. Способность бактерий к формированию биопленки считается маркером возбудителя, который может вызывать хроническую инфекцию. Биопленки являются клинически важными состояниями бактерий в легочной ткани, потому что в таком состоянии бактерии устойчивы к эрадикации фагоцитами и их элиминации при лечении антибиотиками (минимальная ингибирующая концентрация антибиотика увеличивается при этом в 100 раз и более) [26].

При учете посева материала на селективные питательные среды было установлено, что микроорганизмы в клиническом материале встречаются в ассоциациях. При этом доминирующими микроорганизмами у больных с тяжелым течением являются *Pseudomonas aeruginosa*, выделен у 51 больного ребенка (30,5%), *Burkholderia cepacia complex* у 48 (28,7%), *Staphylococcus aureus* — у 89

(53,3%) и *Achromobacter xylosoxidans* — у 15 (9%), грибы рода *Candida* — у 96 (57,5%), при этом грибы у 21 пациента были обнаружены только при вторичном посеве после антибиотикотерапии (что еще раз доказывает появление грибов после антибиотикотерапии).

Микроорганизмы почти в 100% случаях встречались в ассоциациях.

У 8 больных высевали из материала одновременно *Bcc*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Ассоциация *Bcc* и *P. aeruginosa* была у 18 больных, ассоциация *P. aeruginosa* и *S. aureus* — у 15 больных, *Bcc* и *S. aureus* — у 12 больных.

Золотистый стафилококк. Идентификацию стафилококков проводили на селективной среде желточно-солевого агара. На основании фенотипических свойств — наличия пигмента и лецитиназной активности — 173 штамма стафилококков были отнесены к виду *S. aureus*. Для подтверждения принадлежности стафилококка к виду *S. aureus* необходимо использовать тест на коагулазу. Коагулаза (*coagulase*) — это фермент, образуемый определенными видами микроорганизмов рода *Staphylococcus*, который вызывает свертывание плазмы крови. Лецитиназоположительные стафилококки, характеризующиеся положительным тестом на коагулазу, были отнесены к виду *S. aureus*. Коагулазу продуцируют также *S. intermedius* и *S. hyicus*, которые редко присутствуют в клиническом материале. В некоторых случаях идентификацию стафилококков до вида проводили с помощью коммерческой тест-системы Staph 16 (Lachema).

У больных МВ встречаются атипичные формы золотистого стафилококка, которые трудно выделять и идентифицировать общепринятыми методами благодаря их замедленному росту и нетипичным для стафилококков свойствам. Такие атипичные формы называют штаммами с фенотипом мелких колоний (*small-colony variant* (SCV)). Бактерии медленно растут, в результате через 48 ч роста формируются очень маленькие без пигмента и гемолиза колонии, имеющие «fried-egg»-фенотип («яичницы-глазуньи») или точечный фенотип, редко — мукоидный фенотип. SCV-стафилококки имеют также другие атипичные, не характерные метаболически нормальным стафилококкам свойства. Могут быть лецитиназоотрицательными, слабо коагулазоположительными, характеризоваться отсутствием фермента маннитола, ауксотрофными по гемину, тимидину и менадиону, а также возможностью возврата в родительскую форму. Часто ассоциируются с персистентной инфекцией и обладают резистентностью к антибиотикам [27].

По данным Gómez-González et al., распространенность SCVs *S. aureus* в клинических экзemplях составляет приблизительно 1%, а среди больных МВ — до 17%. SCV *S. aureus* может часто высеваться от пациентов, которые получали гентамицин или другие аминогликозиды [28]. Часто золотистый стафилококк может не идентифициро-

ваться при смешанных инфекциях с *Pseudomonas aeruginosa*: длительный рост *S. aureus* в присутствии экзопродукта 4-гидрокси-2-гептилхинолон N оксид бактерий *P. aeruginosa*, ингибирующего рост стафилококков, приводит к образованию SCV. Чаще SCV выделяется из нижних дыхательных путей больных МВ старших возрастных групп в ассоциации с *Pseudomonas aeruginosa* [29].

При этом разные модели инфекции на животных показывают различный уровень вирулентности SCV по сравнению с типичным *S. aureus*. Моделирование септического артрита на мышах показывает, что SCV более вирулентны, чем типичные стафилококки. Модель эндокардита на кроликах не подтвердила различие вирулентности у типичных и SCV-стафилококков. На модели *Caenorhabditis elegans* было показано, что SCV менее вирулентны, чем первичные родственные изоляты [27].

Лабораторная диагностика, определение чувствительности к антибиотикам атипичных форм золотистого стафилококка может иметь существенное значение для выбора тактики антимикробной терапии стафилококковой инфекции у больных МВ.

В результате наших исследований были выделены 12 штаммов SCV. При этом в 6 случаях наблюдали смешанную инфекцию с *Pseudomonas aeruginosa*. 4 из выделенных штаммов были резистентны более чем к трем группам антибиотиков, у двух из которых выявлен ген *MecA*. Поэтому при выделении штаммов с SCV-фенотипом необходимо подтвердить принадлежность к виду *S. aureus* с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР, MLST), исследовать на антибиотико-чувствительность.

Другим важным моментом в диагностике стафилококковой инфекции является идентификация метициллинрезистентных стафилококков (MRS), среди которых особый интерес представляют MRSA.

Определение антибиотико-чувствительности 208 штаммов и выявление MRS проводили диско-диффузионным методом, 82 штамма из этих образцов также проверяли с помощью АТВ стрипов (BioMérieux). Результаты тестов показали, что 31 (15%) штамм устойчив к оксациллину. Тест на коагулазу показал, что 15 из них были коагулазоположительными, что позволило нам, учитывая также пигментообразование и лецитиназную активность, отнести их к MRSA, а остальные 16 штаммов — к метициллинрезистентным КОС.

Определение чувствительности к антибиотикам 82 штаммов стафилококков с помощью АТВ показало, что 29 из них были резистентны менее чем к трем антибиотикам, 31 — к 3–5 антибиотикам, 22 — более чем к 5 антибиотикам. 71 из 82 (88,7%) были устойчивы к гентамицину, 69 (84,1%) — к пенициллину, 50 (61%) — к эритромицину. К ванкомицину и линезолиду были чувстви-

тельны 100%, к рифампицину и фузидину — 97,9 и 93,8% соответственно.

С клинической точки зрения важно дифференцировать штаммы, имеющие ген *MecA*, обуславливающий резистентность ко многим антибиотикам, от штаммов с другими редко встречаемыми механизмами резистентности. При стафилококковых инфекциях, вызванных штаммами, характеризующимися наличием гена *MecA*, терапия β-лактамами антибиотиками (пенициллинами, цефалоспорины, карбапенемами) неэффективна, кроме того, эти штаммы часто бывают резистентны практически ко всем другим классам антибиотиков, за исключением гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин).

С помощью ПЦР гена *MecA* было установлено, что у 29 штаммов резистентность к оксациллину обусловлена наличием гена *MecA*. Резистентность к оксациллину 2 остальных штаммов можно объяснить гиперпродукцией β-лактамазы BOR-SA (*borderline S. aureus*), или новой, модифицированной способностью связывания пенициллина (MOD-SA), или наличием гена *MecC*, т.е. нового варианта гена *MecA*, идентичность которого с *MecA* составляет примерно 70%.

Поскольку способность формирования биопленок является свойством штаммов, которые могут вызывать хроническую инфекцию, нами было изучено формирование биопленок у 106 штаммов стафилококков. По способности формировать биопленки были разделены на три группы: I — обладающие выраженной способностью к формированию биопленки; II — с умеренной способностью образовывать биопленки; III — с низкой способностью или отсутствием способности формирования биопленки. Установлено, что способность к формированию биопленки у исследованных штаммов оказалась различной. Из 106 изученных изолятов у 16 штаммов (16,9%) наблюдали выраженную способность к формированию биопленки, у 54 (57,2%) — умеренную, у 36 штаммов (38%) — низкую.

Основным экзополисахаридом, продуцируемым *S. aureus* и *S. epidermidis*, с помощью которого происходит межклеточное взаимодействие при образовании биопленок, является полисахарид межклеточной адгезии (PIA), также известный как поли-N-ацетил глюкозамин (PNAG). Синтез PIA/PNAG кодируется *ica*-опероном, состоящим из 4 генов *icaA*, *icaB*, *icaC* и *icaD* [30]. Ключевыми продуктами являются трансмембранные протеины IcaA и IcaD, которые участвуют в синтезе PNAG. В связи с этим одним из направлений дальнейшего изучения штаммов стафилококков, выделенных от больных МВ, будет исследование на наличие генов *icaA* и *icaD*.

Таким образом для точной идентификации видов стафилококков необходимо использовать комплекс бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических методов.

Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФМО). Среди микроорганизмов, вызывающих инфекцию у больных МВ, значительное место занимают грамотрицательные НФМО, общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному с помощью рук и выделений медицинского персонала. Грамотрицательные неферментирующие бактерии принадлежат к нескольким родам и условно могут быть разделены на оксидазоположительные — роды *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Moraxella*, *Stenotrophomonas*, группу бактерий WO-1 (*weak oxidizer*) со слабой оксидазной активностью, группу 2 *Pseudomonas*-подобных бактерий и оксидазоотрицательные — род *Acinetobacter*, виды *Chryseomonas luteola* и *Flavimonas oryzae* [17].

Синегнойная палочка. Род *Pseudomonas* (*sensu stricto*) включает 11 видов: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. alcaligenes*, *P. luteola*, *P. oryzae*. Для больных МВ наиболее значимым является *Pseudomonas aeruginosa*.

Типичные изоляты синегнойной палочки идентифицируют по таким свойствам, как пигментообразование, положительный тест на оксидазу, рост при 42 °С, характерный земляничный запах, рост на цетримидном агаре. При этом от больных МВ с хронической синегнойной инфекцией часто изолируют атипичные формы *P. aeruginosa*, которых трудно идентифицировать без применения молекулярно-генетических методов (ПЦР) [32].

При исследовании образцов мокроты от больных детей за 2012–2013 гг. бактерии *P. aeruginosa* были выделены у 51 ребенка (30,5%). При этом у 25 детей была изолирована *P. aeruginosa* с мукоидным фенотипом, который характерен для хронической синегнойной инфекции легких. У 10 детей выделяли мукоидный и немучкоидный фенотипы одновременно. От 16 детей были идентифицированы штаммы с немучкоидным фенотипом. Мучкоидные штаммы при хронической инфекции резистентны к защитной системе организма и лечению антибиотиками, что обусловлено наличием таких факторов патогенности, как альгинат и рамнолипид, продукцию которых регулирует система Quorum Sensing, ответственная, кроме синтеза ряда факторов патогенности, за образование биопленки [33]. Развитию хронической синегнойной инфекции предшествует инфицирование меняющимися штаммами *P. aeruginosa*, при этом штаммы отличаются друг от друга. Установление хронической инфекции происходит благодаря образованию биопленок и адаптации в легких больных МВ штаммов: штаммы переходят в мучкоидную форму, становятся гипермутабельными и, соответственно, резистентными к антибиотикам [34]. Поэтому дополнительными

методами исследования хронической синегнойной инфекции у больных МВ могут быть изучение способности образовывать биопленку и выявление гипермутабельных штаммов.

Первичную синегнойную инфекцию можно вылечить с использованием больших доз антибиотиков в течение длительного периода времени, в связи с этим очень важно своевременно установить диагноз синегнойной инфекции. Согласно нашим исследованиям [2], в группе детей до 1 года у 19% встречается *P. aeruginosa*, а в возрасте 5–7 лет *P. aeruginosa* встречается уже у 31,2% детей. С возрастом процент высева *P. aeruginosa* увеличивается.

Таким образом, учитывая колонизацию дыхательных путей *P. aeruginosa* в раннем детском возрасте, необходимо осуществлять мониторинг микрофлоры сразу после постановки диагноза «муковисцидоз».

***Achromobacter* spp.** — оппортунистический патоген, оксидазо- и каталазоположительный грамотрицательный НФМО. Обладает природной резистентностью ко многим антибиотикам. В последнее время хроническая инфекция легких, вызванная *A. xylosoxidans* и *A. ruhlandii*, у больных МВ встречается часто. Согласно последним данным наиболее часто выделяется *A. ruhlandii*, второй по частоте встречаемости *A. xylosoxidans*, который при исследовании образцов от больных детей за 2012–2013 гг. выделяли в 9% случаев [4].

Очень часто *Achromobacter* spp. ложно диагностируют как *B. cepacia complex* в связи с фенотипическим сходством с *B. cepacia complex* при культивировании на 5% кровяном агаре и ростом на ВССА — селективной для *Bcc* среде. Для подтверждения принадлежности бактерии к видам *A. ruhlandii*, *A. xylosoxidans* и другим необходимо использовать тест системы API 20NE (BioMerieux) и ПЦР для выявления локуса в 16S рДНК со специфическими праймерами AX-F1 и AX-B1 [23].

Burkholderia cepacia complex (Bcc). В настоящее время *Bcc* включает 20 видов микроорганизмов: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. pyrrocinia*, *B. anthina*, *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis*, *B. metallica*, *B. contaminans*, *B. lata*, *B. pseudomultivorans*, *B. stagnalis*, *B. territorii* [35]. Точная идентификация неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов от больных МВ является наиболее сложной задачей. Очень часто нетипичные по фенотипическим свойствам микроорганизмы ошибочно могут диагностироваться как другие виды микроорганизмов. Ложная идентификация *P. aeruginosa* или *Bcc* могут иметь нежелательные последствия, ведущие к выбору неправильной терапии и изоляции пациентов.

Например, 2 штамма атипичной *P. aeruginosa* и 2 штамма *A. xylosoxidans* были неправильно идентифицированы API 20NE как *Bcc*, 12 штаммов *Bcc* биохимическими тестами (LaChema) были непра-

вильно идентифицированы как другие НФМО. Около 3,4% штаммов биохимическими тестами не удалось идентифицировать вообще. Для окончательной точной идентификации были использованы молекулярно-генетические методы. Kiska et al. показали в своей работе, что точность идентификации НФМО 4 различных коммерческих тест-систем составляет 57–80%, а точность идентификации *Bcc* — 43–86%. При этом все тесты идентифицировали НФМО, не являющиеся *Bcc*, как *Bcc* [36]. Wellinghausen et al. сравнивали результаты идентификации с помощью API 20NE 88 грамотрицательных оксидазоположительных палочек с результатами секвенирования 16S rRNA. Точность идентификации составляла 17%. В связи с этим методы, основанные на ПЦР, в частности *real-time* ПЦР, могут быть незаменимыми в сложных ситуациях.

В последнее время для точной идентификации используют метод MALDI-TOF и конечно мультилокусное секвенирование и полное секвенирование генома.

Микроскопический метод. Изучение нативных и окрашенных препаратов, в том числе с использованием меченных флюорохромом специфических антисывороток (антительные диагностикумы), обеспечивает быструю диагностику инфекций НДП.

Под большим увеличением (иммерсионный объектив $\times 100$) изучают морфологию бактерий. Чувствительность микроскопического метода при окраске по Граму, по разным оценкам, варьирует от 35 до 96%, а специфичность — от 12 до 85% [37]. Его диагностическое значение в основном ограничивается пневмококковой инфекцией, где совпадение с результатами культуральной диагностики составляет 75% [38].

Для выявления *Mycobacterium tuberculosis* микроскопические методы при окраске мазков по Цилю–Нильсену и флюоресцентным красителем имеют одинаковую чувствительность (до 50%) и специфичность (до 99%) [39]. Для обнаружения МБТ в световом микроскопе при окраске по Цилю–Нильсену необходимо содержание в мокроте не менее 5000–10 000 КОЕ/мл.

При диагностике актиномикоза легких материалом для микроскопического исследования служат гной, мокрота, плевральная жидкость, пунктаты закрытых очагов поражения, биопсийный материал. Обнаружение друз, мицелия, отдельных веточек и цепочек из спор — ценное подтверждение актиномикотической природы болезни. Прямая фазово-контрастная микроскопия бронхиального секрета со смесью 10% раствора калия гидроксида и 10% глицерина позволяет проводить быструю идентификацию грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus* spp., добавление специальных красителей позволяет улучшить очертания элементов гриба, включая *P. jiroveci*. Для определения антигенов *P. jiroveci* в индуцированной мокроте и БАС мож-

но использовать реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) с моноклональными АТ [40].

Для обнаружения *Legionella pneumophila* непосредственно в мокроте, ТТА, бронхиальном смыве, биоптатах ткани легкого применяется реакция прямой иммунофлюоресценции (РИФ), чувствительность которой составляет 25–66%, специфичность достигает 94% [41]. Для постановки диагноза «легионеллезная пневмония» положительный результат РИФ требуется подтвердить любым другим методом: культуральным исследованием респираторных образцов, либо определением антигена в моче, либо серологическими реакциями с сывороткой крови больного.

РИФ позволяет диагностировать инфекции, вызванные РС-вирусом, вирусами гриппа А и В, парагриппа, аденовирусами, вирусом кори, что особенно важно в случаях, когда обычная вирусологическая технология трудоемка или недоступна.

Методы выявления антигенов. Определение антигенов широко используется для диагностики различных инфекций, что связано с возможностью быстрого получения результатов и идентификации некультивируемых возбудителей. Однако для правильного диагноза недостаточно использование одного метода. Надежность теста в большей степени зависит от того, может ли возбудитель быть комменсалом (как в случае с *Streptococcus pneumoniae*), или его наличие всегда свидетельствует об инфекции (например, *Legionella pneumophila*) [42, 43].

Для индикации антигенов *Streptococcus pneumoniae* в мокроте, сыворотке крови и моче были разработаны методы встречного иммуноэлектрофореза, коаггутинации, латекс-агглютинации, ИФА. Их чувствительность варьировала от 40 до 90% [44, 45].

При диагностике легионеллезной пневмонии рекомендованы ИФА и радиоиммунологический метод для выявления в моче антигенов *L. pneumophila* серогруппы 1, на долю которой приходится 70–90% всех наблюдений болезни легионеров. Их чувствительность достигает 70–100%, специфичность — больше 99% соответственно [46]. Разработан иммунохроматографический тест для определения легионеллезного антигена в моче.

При криптококкозе определяют наличие антигена *Cryptococcus neoformans* в БАС, плевральном экссудате, сыворотке крови и ликворе [47], а при аспергиллезе используют ИФА для выявления в сыворотке крови белкового антигена (галактоманна), превалирующего в клеточной стенке *Aspergillus* spp. [48]. При легочном бластомикозе в сыворотке крови, моче и БАС можно выявить антиген *Blastomyces dermatitidis* у 70–100% больных в зависимости от формы инфекции (локализованная или генерализованная) [49].

В назофарингеальном аспирате, лаважной жидкости и мокроте в инфицированных эпителиальных клетках с помощью РИФ и ИФА можно быстро обнаружить антигены вирусов гриппа,

парагриппа, аденовирусов, ЦМВ в ранние сроки заболевания.

Диагностика микобактерий. После разжижения мокроты и центрифугирования из осадка производят высевы на яичную среду (Левенштейна–Йенсена) или агаровую основу (среда Миддлбука 7Н10). Селективные среды содержат ингредиенты, тормозящие рост сопутствующих бактерий и грибов. Инкубацию проводят во влажной атмосфере с содержанием 8–12% диоксида углерода. Образцы можно инокулировать в жидкую среду с ¹⁴С-пальмитиновой кислотой с добавлением или без антимикробных агентов, используя радиометрический метод и аппарат ВАСТЕС 480ТВ. Чувствительность этого метода достигает 10 КОЕ/мл. Для получения роста МБТ на первичных средах требуется 3–5 нед инкубации, затем еще 1–2 нед для подтверждающего ниаинового теста и определения чувствительности к антитуберкулезным препаратам. В среднем исследование с применением радиометрического метода занимает 18 дней, обычным методом — 36 дней [50].

Диагностика аэробных актиномицетов. Аэробные патогенные актиномицеты включают роды *Nocardia*, *Streptomyces*, *Actinomadura* и *Rhodococcus*, *Micromonospora*, *Micropolyspora*, *Thermoactinomyces* и *Saccharomonospora*. Они вызывают пневмониты (альвеолиты) и хорошо растут (в течение 3–7 дней) на простых бактериальных и грибковых средах при 50 °С во влажной атмосфере. Однако у рода *Nocardia* для роста колоний может потребоваться 3 нед инкубации. Идентификацию актиномицетов проводят по морфологическим признакам колоний, микроскопическому строению микроорганизмов, способности гидролизовать различные субстраты, взаимодействию чистых культур с антителами диагностикумами в серологических реакциях.

Диагностика грибов. Лабораторную диагностику пневмомикозов проводят культуральным, гистологическим и серологическими методами. Для посева используют картофельные среды, сабуродекстрозный агар, агар на сердечно-мозговой вытяжке, также селективные среды, содержащие хлорамфеникол и гентамицин, иногда с добавлением циклогексимида, подавляющего рост быстрорастущей плесени и ингибирующего *C. neoformans*, *Aspergillus fumigatus* и некоторые виды *Candida*. В отличие от бактерий, которые культивируют при 35 °С, посевы грибов инкубируют при 30 °С.

Грибы рода *Candida* часто обнаруживают в БАС, но они редко бывают истинными возбудителями инфекций нижних дыхательных путей. При исследовании аутопсийной ткани легких гистологическое подтверждение кандидоза было выявлено лишь у 2% онкологических больных и у 0,5% пациентов без неопластических процессов. Определение кандидозного антигена непосредственно в сыворотке крови или клинических образцах мало помогает в диагностике локального

или диссеминированного кандидоза, поскольку чувствительный метод ИФА выявляет присутствие антигенов и АТ у здоровых и у 50–75% больных при диссеминированном кандидозе [40, 51].

Инвазивный легочный аспергиллез встречается чаще, чем легочный кандидоз, в 90% наблюдений выделение аспергилл из мокроты и бронхиального смыва связано с колонизацией НДП [52]. В то же время при подтвержденном инвазивном легочном аспергиллезе лишь у 10% больных из мокроты были выделены *Aspergillus* spp. Для правильной интерпретации результатов культуральной диагностики необходимо производить посевы двух образцов, полученных при трансбронхиальной легочной биопсии и методом защищенной щеточной биопсии [53]. Для ранней диагностики инвазивного легочного аспергиллеза может быть полезным обнаружение аспергиллезного антигена в сыворотке крови методом ИФА, чувствительность которого варьирует в пределах 60–100% в разных группах больных [54].

Выделение *C. neoformans* из респираторного тракта следует трактовать с осторожностью, так как в половине наблюдений у пациентов отсутствуют признаки поражения паренхимы легких, рентгенологические изменения и другие симптомы заболевания. Это свидетельствует лишь о колонизации грибами [55]. Для подтверждения диагноза «криптококкоз» помогает обнаружение криптококкового антигена в сыворотке крови и ликворе. Антиген можно определять также в плевральном выпоте и БАС [47].

Неопределенность в оценке положительных и отрицательных результатов посевов при диагностике оппортунистических грибковых инфекций возрастает у больных иммунодефицитами. Существует два наиболее достоверных критерия прижизненной диагностики таких инфекций: 1) обнаружение грибов в ткани легких при культуральном или гистологическом исследовании; 2) выделение культуры при посеве ликвора или других стерильных жидкостей тела, исключая кровь и мочу, которые могут контаминироваться, в том числе при заборе материала [56].

В отличие от оппортунистических возбудителей пневмомикозов, выделение патогенных диморфных грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Sporothrix schenckii* из респираторных образцов, ткани легких и биоматериалов других локализаций имеет несомненную клиническую значимость. Эти грибы существуют в мицелиарной и дрожжевой (или в виде сферул) формах. В среднем их рост на средах появляется через 14 дней (грибов рода *Candida* — через 1–3 дня, *Aspergillus* spp. — через 4–7 дней). В рутинной практике посевы инкубируют до 4 нед у пациентов при серологически подтвержденной грибковой инфекции или у больных, получавших антигрибковую терапию при неустановленной этиологии

инфекционного процесса. Присутствие орофарингеальной микрофлоры в респираторных образцах не препятствует интерпретации результатов посевов на диморфные грибы. Посевы осуществляют при отрицательных результатах прямой микроскопии окрашенных препаратов, в том числе специальными методами, где можно легко идентифицировать соответствующий возбудитель по характерной морфологии. При диссеминированной грибковой инфекции исследуют материалы из других анатомических областей. Например, при генерализованном гистоплазмозе прямая микроскопия окрашенных мазков костного мозга помогает быстро поставить диагноз у 50% больных, положительный посев обнаруживается в 84% наблюдений [57]. Дополнительный диагностический тест — обнаружение полисахаридного антигена *H. capsulatum* в моче методом ИФА у 90% больных, однако этот тест может быть положительным и у пациентов с диссеминированной инфекцией, вызванной *P. brasiliensis*, *B. dermatidis*, *Penicillium marneffei* [58].

Диагностика хламидий. У детей хламидийную пневмонию, вызванную *Chlamydia trachomatis*, можно диагностировать методом РИФ, культуральным и серологическими методами. Для посева обычно используют гетероплоидные мышинные клетки МакКой, обработанные циклогексимидом, которые инкубируют 40–72 ч, после чего исследуют наличие внутриплазматических включений хламидий при световой микроскопии после окрашивания иодином гликогена, продуцируемого хламидиями в инфицированных клетках. Более быстрый и чувствительный метод — РИФ при окраске культуры клеток моноклональными АТ.

C. psittaci не продуцирует гликоген, и ее внутриплазматические включения выявляют при окраске по Гимзе обычно после 5–10 дней инкубации. Поскольку клеточные культуры *C. psittaci* высокоинфекционные, метод культивирования используется редко, и диагноз пситтакоза устанавливают серологическими методами.

C. pneumoniae можно обнаружить при заражении респираторными образцами монослоя культуры клеток HeLa-229. После инкубации в течение 3–5 дней готовят окрашенные специфическими моноклональными АТ препараты и изучают методом РИФ.

Диагноз хламидийной пневмонии ставят серологическими методами при определении АТ. Однако у больных иммунодефицитами, неспособными синтезировать в достаточном количестве АТ, может потребоваться культуральное исследование или использование молекулярно-генетических методов. Из трех видов хламидий *C. trachomatis* — редкий возбудитель ВП у больных иммунодефицитами.

Определение чувствительности хламидий к антибиотикам не имеет существенного значения, так как различия между штаммами и появление новой резистентности весьма редки, сами методы опре-

деления не стандартизированы и используются в основном с научной целью [1, 59, 60].

Диагностика микоплазм. Среды для культивирования микоплазм содержат свежий дрожжевой экстракт, пептон, сыворотку животных и готовятся как двухфазная среда с агаровой основой, залитой бульоном, содержащим индикатор рН для контроля ферментации глюкозы, бензилпенициллин и ацетат таллия для подавления роста бактерий. Другие добавки включают амфотерицин В и полимиксин. В процессе инкубации посевов наблюдают появление помутнения среды в течение 4–6 дней, после чего производят первый высев на селективный агар, затем повторный высев на 8–12-й день. Рост типичных колоний обычно виден в конце 2-й недели инкубации, при отсутствии роста двухфазную среду инкубируют до 30 дней, после истечения этого периода выдают отрицательный результат. Разрешающая способность культурального метода 10^5 КОЕ/мл, при прямом определении антигена в респираторном секрете методом ИФА — 10^4 КОЕ/мл. Из-за медленного роста организмов и низкой чувствительности культурального метода (60%) для диагноза инфекции *M. pneumoniae* чаще используют определение специфических АТ или ДНК-амплификационный тест [1, 59, 60].

Чувствительность микоплазм к антимикробным препаратам определяют только в научных целях и при изучении новых препаратов. Как и хламидии, они предсказуемо чувствительны к тетрациклам, макролидам, кетолидам и фторхинолонам.

Диагностика вирусов. Для заражения вирусами используют разные культуры клеток, возникновение инфекции определяют по цитопатическому эффекту или появлению гемагглютинирующих антигенов. Дополнительные тесты (гемадсорбция, ингибиции гемагглютинации, нейтрализации и иммунофлюоресценции) используют для дифференциации вирусов гриппа и парагриппа. Культуральный метод при изучении респираторных образцов более чувствительный, чем определение антигенов, и занимает в среднем 3–4 дня для обнаружения цитопатического эффекта при вирусе гриппа А и 8–9 дней при ЦМВ.

Выделение вирусов гриппа, парагриппа, РС-вирусов и риновирусов из респираторных образцов и ткани легкого имеет одинаково важное клиническое значение, в отличие от аденовирусов, вирусов простого герпеса и ЦМВ, обнаружение которых в респираторных образцах не столь существенно, как в ткани легкого [1, 59, 60].

Серодиагностика. Серодиагностика основана на выявлении специфических АТ разных классов иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG) в сыворотке крови у инфицированных пациентов и определении их титров при однократном исследовании или в динамике заболевания (в парных сыворотках, взятых с интервалом 10–14 дней) с помощью

антигенных диагностикумов в различных серологических реакциях *in vitro*. Обычно используются реакции преципитации, агглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, ИФА, непрямо́й иммунофлюоресценции, РСК. Эти методы имеют основное значение при подтверждении диагноза и проведении эпидемиологических исследований.

Известны коммерческие наборы на основе ИФА и реакции непрямо́й иммунофлюоресценции для определения IgM АТ и IgG АТ к широкому кругу респираторных патогенов: *Legionella* spp., *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Strongiloides stercoralis*, вирусов гриппа, парагриппа, РС-вирусов, аденовирусов, ТОРС-коронавирусов, вирусов простого герпеса, ЦМВ, вирусов краснухи и оспы, Эпштейна–Барр.

Для диагностики инфекции, вызванной *C. pneumoniae*, обычно используется метод микроиммунофлюоресценции. Результат считается положительным при четырехкратном увеличении титра АТ в парных сыворотках или при однократном определении титра IgM $\geq 1:16$ или IgG $\geq 1:512$ [61]. Аналогичные критерии применяются для *C. psittaci*. Чувствительность микроиммунофлюоресценции составляет 39–100%, специфичность — 94–100%, что превышает эти показатели в РСК и ИФА, применение которых при серодиагностике инфекций НДП хламидийной этиологии считается нецелесообразным [62]. При неонатальной пневмонии, вызванной *C. trachomatis*, титр видоспецифических IgM АТ 1:32 диагностический и коррелирует с результатами культуральной диагностики. В то же время определение IgG малоинформативно из-за циркуляции у детей до 12 мес материнских АТ.

Ввиду низкой чувствительности культурально-го метода серологические тесты составляют основу диагностики микоплазменной инфекции. Холодовые агглютинины, выявляемые в реакции агглютинации с резус-отрицательными эритроцитами 0(I) группы крови при 4 °С, присутствуют приблизительно у 50% больных пневмонией, обусловленной *M. pneumoniae*. Их уровень приходит в норму через 6 нед после острой инфекции. Однако холодовые агглютинины могут образовываться при целом ряде вирусных инфекций, лимфомах, аутоиммунных нарушениях, что снижает их диагностическую ценность. Комплементсвязывающие АТ выявляют в РСК у 85% пациентов, что согласуется с результатами культурального метода. При этом важны четырехкратное нарастание титров АТ либо титр $\geq 1:80$ при однократном исследовании сыворотки. В последние годы получил развитие метод ИФА для выявления специфических микоплазменных IgM АТ и IgA АТ; его чувствительность и специфичность выше, чем РСК [62]. IgM АТ обнаруживают на 1-й неделе заболевания и достигают пика на 3-й неделе, у взрослых они

продуцируются нерегулярно, поэтому отрицательный результат не исключает наличие инфекции. IgA АТ более постоянны, их продукция не зависит от возраста пациентов.

Серодиагностика грибковых инфекций не всегда информативна. Определение АТ к *C. albicans* не позволяет провести дифференциальную диагностику локализованного и диссеминированного кандидоза, так как эти АТ присутствуют и у больных, и у здоровых пациентов и только в 50–75% наблюдений встречаются при диссеминированном кандидозе [40].

РСК для выявления АТ к *B. dermatidis* характеризуется низкой чувствительностью и специфичностью (25%), титр АТ может повышаться при инфекциях, вызванных *C. immitis* и *H. istoplasma capsulatum*. Иммунодиффузионный тест для выявления АТ к *B. dermatidis* более чувствительный и специфичный (40–70%), чем РСК. Однако и отрицательный результат не исключает диагноз «бластомикоз».

При серодиагностике криптококкоза используют реакцию преципитации для определения IgM АТ, которые обнаруживают на 2–3-й неделе заболевания у 75% больных, затем постепенно исчезают [52]. Комплементсвязывающие IgG АТ появляются позднее, их титр 1:32 и выше предполагает возможность диссеминированной инфекции.

При легочном гистоплазмозе у 90% больных определяются АТ к *H. capsulatum* в РСК и методом иммунодиффузии, при диссеминированном процессе они встречаются в 80% наблюдений [63]. Перекрестные реакции наблюдаются при бластомикозах, кокцидиоидомикозе и параккокцидиоидомикозе.

Молекулярно-генетические методы. Основу молекулярно-генетических методов составляют ПЦР и ее модификации. Принцип ПЦР заключается в многократном повторении (амплификации) исследуемых локусов нуклеиновых кислот термостабильной полимеразой для наработки достаточного количества ДНК и обнаружения ее методами электрофореза и гибридизации. Этот процесс достигается с помощью введения в реакционную смесь коротких молекул ДНК (праймеров), комплементарных нуклеотидным последовательностям того микроорганизма, который необходимо обнаружить. Связывание праймеров с соответствующими участками ДНК/РНК приводит к образованию локальной двухцепочечной структуры узнаваемой полимеразой, которая начинает достраивать ее в направлении 5-3', используя дезоксинуклеозидтрифосфаты, присутствующие в реакционной смеси. Таким образом, если один из праймеров связывается с прямой цепью, а другой — с обратной, происходит наработка продукта, ограниченного с двух сторон этими праймерами. Поскольку каждый из вновь образованных продуктов — матрица для дальнейшей амплификации, происходит экспоненциальное увеличение их количества.

Анализ полученных продуктов амплификации с помощью электрофореза заключается в разделении ампликонов под действием электрического поля в агарозном или полиакриламидном геле. После окончания электрофореза оцениваются наличие и размер полученных продуктов реакции амплификации. Гибридизация заключается в нанесении на твердую фазу (микропланшет) олигонуклеотидных зондов, комплементарных внутренней структуре исследуемых ампликонов (прямая гибридизация), или нанесении на твердую фазу полученных ампликонов (обратная гибридизация).

Добавление ампликонов или зондов, меченных либо с помощью радиоактивных меток, либо флюоресцентных, либо конъюгированных с ферментом, способным осуществлять цветовую реакцию (например, пероксидаза хрена), приводит к образованию комплексов, которые можно определять с помощью соответствующих методов. Достоинство гибридизации по сравнению с гелеэлектрофорезом — увеличение специфичности метода и объективизация оценки результатов эксперимента в автоматическом режиме. К недостаткам относятся трудоемкость, необходимость использования специальной аппаратуры и более высокая стоимость.

Существуют наборы ПЦР для выявления отдельных микроорганизмов (*L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *H. capsulatum*, *B. dermatidis*, *C. immitis*, *A. fumigatus*, *P. jiroveci*, *T. gondii*, респираторных вирусов, вирусов простого герпеса, ЦМВ, ТОРС-коронавируса) и одновременного выявления нескольких возбудителей.

Наиболее перспективна мультиплексная ПЦР в реальном времени, позволяющая определять наличие ДНК различных возбудителей в одной пробирке в течение менее 3 ч. Принцип основан на непосредственном иммунофлюоресцентном определении амплифицированных генов по мере их генерации *in vitro*. Эффективность подобного подхода была доказана в ряде исследований [64]. Однако требуется осторожность в интерпретации результатов для дифференциации между колонизацией (или латентными формами) и инфекцией. Пневмококки, хламидии, микоплазмы, кандиды, пневмоцисты встречаются у индивидуумов и при отсутствии инфекции. Герпесвирусы, токсоплазмы, пневмоцисты могут существовать в латентной стадии в тканях и не вызывать инфекцию. В настоящее время среди молекулярно-биологических методов для точной идентификации в сложных случаях, для изучения эпидемиологической значимости штаммов микроорганизмов используют методы мультилокусного секвенирования и полного геномного секвенирования [65]. Некоторые организмы трудно или невозможно выявить другими методами, и молекулярная диагностика становится единственно возможной. Диагностическая специфичность и чувствительность могут достигать 98–100%. К таким методам относится мультило-

кусное секвенирование, секвенирование 16SrRNA, полное секвенирование генома.

Заключение

Лаборатории клинической микробиологии играют жизненно важную роль в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей. Надежность результатов микробиологического исследования зависит от целого ряда условий: правильного получения адекватного материала; своевременной его доставки в лабораторию в соответствующих средах или контейнерах; предварительной обработки образцов в соответствии с задачами исследования; чувствительности и специфичности используемых методов для выявления возбудителя и его маркеров; грамотной трактовки результатов исследования в соответствии с клиническими, радиографическими и другими лабораторными данными пациента. Комплекс современных адекватных методов позволяет в настоящее время правильно и быстро идентифицировать возбудителей респираторных инфекций, осуществлять мониторинг хронической инфекции легких, выявлять источник инфекции и назначать необходимую терапию, а также осуществлять профилактические мероприятия.

Список литературы

См. 

5.3. Методы визуализации

И.Е. Тюрин

Введение

Методы лучевой диагностики (син.: методы визуализации, методы диагностической радиологии) играют ключевую роль в выявлении, определении характера и распространенности патологического процесса органов дыхания, а также в оценке эффективности проводимого лечения.

В течение последних 20 лет в торакальной радиологии произошли кардинальные изменения. В начале 1970-х годов появились первые образцы рентгеновских компьютерных томографов, и уже в середине десятилетия стало возможным аксиальное сканирование различных анатомических областей тела, в том числе и органов грудной полости на задержанном дыхании. В 1980-х годах разработана методика высокоразрешающей КТ для изучения патологии легких, началось клиническое применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и УЗ-методов исследования, которые получили широкое распространение в последнем десятилетии прошлого века, в том числе и при исследовании органов дыхания. В этот же период времени произошло становление спиральной технологии сканирования в КТ. На ее основе

возникли первые клинические образцы программ для трехмерных преобразований и методики компьютерно-томографической ангиографии. Начало нового века характеризуется созданием КТ-аппаратов с многорядными детекторами и интенсивным внедрением в клиническую практику ПЭТ как в виде самостоятельного исследования, так и в сочетании с КТ.

На фоне революционных преобразований в области современных томографических технологий продолжается интенсивное развитие традиционного рентгеновского исследования. От рутинных рентгенотомографических методик эта область торакальной радиологии перешла к цифровой радиологии, основу которой составляют современные цифровые детекторы рентгеновского излучения.

В результате произошедших технологических изменений традиционное рентгенорадиологическое исследование больных с заболеваниями органов дыхания переросло торакальную радиологию, использующую все современные методы лучевой диагностики:

- Традиционное рентгенологическое исследование.
- Рентгеновская компьютерная томография (КТ).
- МРТ.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ).
- Радионуклидные исследования.
- ПЭТ, в том числе в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ).
- Интервенционные диагностические и лечебные процедуры под лучевым наведением (рентгеноскопия, УЗИ, КТ).

Традиционное рентгеновское исследование

Открытие в 1896 г. рентгеновского излучения В.К. Рентгеном и явления радиоактивности А. Беккерелем стало отправной точкой многолетнего пути развития торакальной радиологии, накопления знаний и клинического опыта, освоения новых областей медицинской практики.

Уже в 1897 г. была выполнена первая рентгенограмма органов грудной полости. В начале прошлого века (1903 г.) рентгеновские снимки начали выполнять на пластинах, покрытых бромидом серебра (С. Schlessner), в 1913 г. появилась отсеивающая решетка для фильтрации вторичного излучения при рентгенографии (G. Bucky). Важной вехой на пути становления торакальной радиологии стала разработка в 1920-х годах теории и практики линейной томографии (А.-Е.-М. Vocage, E. Pohl).

В конце этого же десятилетия были проведены первые бронхографические исследования (Sicard, Forestier). В 1928 г. выполнены первые ангиографические исследования периферических сосудов (R. Dos Santos, A. Lamas, P. Caldas), а в 1929 г. проведена первая ангиопульмонография (АПГ) (W. Forssmann). За этим последовали первый проточный автомат для обработки рентгеновской

пленки в 1942 г. (Malincrodt) и первая система для компьютерной (беспленочной) рентгенографии (Fuji), усилители рентгеновского излучения для проведения рентгеноскопии с использованием телевизионного монитора (J.W. Coltman). В начале 1990-х годов были представлены первые образцы цифровых рентгеновских аппаратов, которые в настоящее время представляют один из наиболее интенсивно развивающихся сегментов всей радиологической техники.

Исторически все методики традиционного рентгеновского исследования разделяют на основные и специальные. Под этим подразумевается, что рентгеновское исследование органов грудной полости при любом виде патологии должно начинаться с одной из основных методик и, в случае необходимости, продолжаться с использованием набора специальных методик. К основным методикам традиционно относят обзорные изображения анатомической области, такие как рентгенография, рентгеноскопия или флюорография. Среди специальных методик принято выделять томографические исследования (линейная томография, зонография), методики контрастирования и рентгенофункциональные исследования. Во второй половине прошлого века эти методики были основным инструментом обследования больных с патологией органов дыхания, в том числе раком легкого.

С внедрением в клиническую практику КТ, а также МРТ, УЗИ и эхокардиографии (ЭхоКГ) большинство из них перестали использовать или объем таких исследований значительно уменьшился. Так, практически все методики контрастирования (bronхов, сосудов, плевральной и брюшной полости, средостения и перикарда) представляют в настоящее время лишь исторический интерес. Вся необходимая информация об этих анатомических структурах может быть получена с помощью современных томографических технологий. Исключением являются ангиографические исследования сосудов грудной полости в тех случаях, когда они являются составной частью интервенционных радиологических процедур. Многократно сократилось количество линейных томографий, которые выполняются в тех лечебных учреждениях, где проведение КТ больным с легочной патологией не представляется возможным. Резко сократились показания к рентгеноскопии, она перешла из разряда основных методик рентгеновского исследования легочных больных в категорию специальных методик, проводимых по специальным и относительно узким показаниям. Обычно это контроль состояния грудной полости после торакальных операций, выявление жидкости в плевральной полости или проведение инвазивных процедур под контролем рентгеноскопии.

Пленочная рентгенография

Рентгенография является наиболее частой рентгенологической процедурой вообще и орга-

нов грудной полости в частности. Исследование может представлять собой обзорный снимок всей анатомической области в одной из стандартных проекций или снимок части грудной полости. В первом случае речь идет об обзорной рентгенографии, во втором — о прицельных и парциальных рентгеновских снимках.

Показанием к проведению рентгенографии является любое подозрение на патологический процесс в легких, средостении, плевральной полости или грудной стенке, а также оценка выявленных изменений в динамике.

Специальной подготовки к проведению рентгенографии органов грудной полости не требуется. Обзорные рентгенограммы выполняют при вертикальном положении пациента в двух проекциях — прямой передней и одной из боковых, правой или левой. При рентгенографии в прямой передней проекции пациента устанавливают лицом к вертикальной стойке и плотно прислоняют грудью к воспринимающему устройству. Это может быть кассета с рентгеновской пленкой, цифровая камера или другое приспособление. Плечи пациента опущены, подбородок приподнят. Для отведения лопаток кисти рук прижимают к бедрам, а локти направляют вперед (рис. 5.12).

Оптимальным размером рентгеновской пленки для рентгенографии является 35×35 см. Кассету устанавливают таким образом, чтобы верхний ее край находился на уровне VII шейного позвонка. Центральный пучок направляют в центр кассеты по срединной линии тела пациента через область VI грудного позвонка (уровень нижнего угла лопатки). Экспонирование производят после обычного (не форсированного) вдоха на задержанном дыхании.

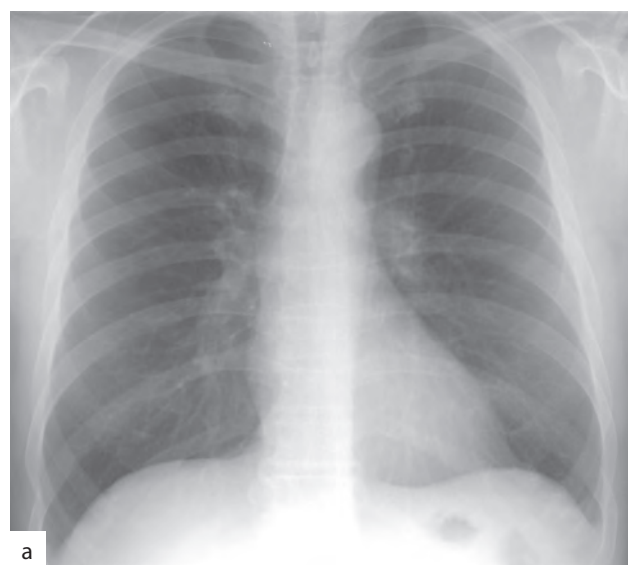


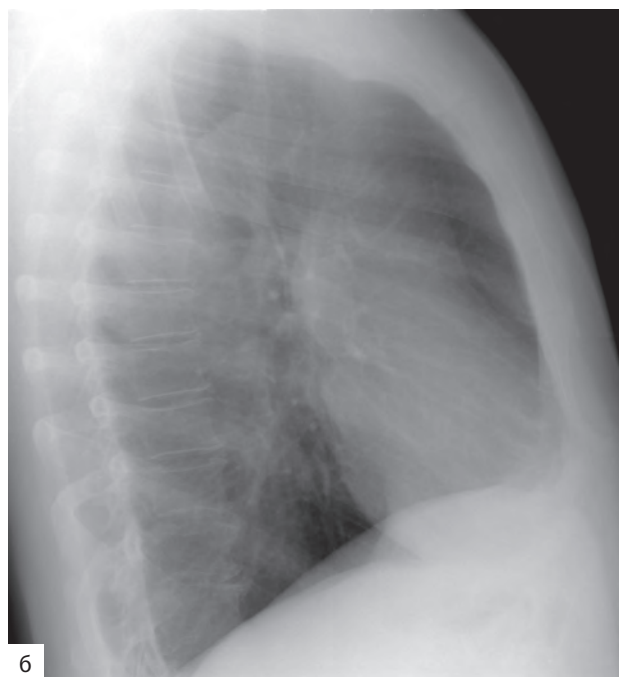
Рис. 5.12. Обзорные рентгенограммы органов грудной полости в передней прямой (а) и правой боковой (б) проекциях

О точности установки пациента в прямой проекции свидетельствует одинаковое расстояние от линии остистых отростков до правого и левого грудино-ключичного сочленения. На рентгеновском снимке должны отображаться все анатомические структуры груди, включая оба легочных поля, реберно-диафрагмальные синусы и поддиафрагмальная область, верхушки легких и мягкие ткани грудной стенки.

Кроме стандартного снимка в прямой передней проекции, аналогичные изображения можно получить при исследовании в прямой задней проекции и в положении лежа на боку при горизонтальном ходе рентгеновских лучей (латерография). Эти снимки чаще выполняют вне рентгеновского кабинета, в условиях реанимации или приемного покоя (рис. 5.13).

Рентгенография в боковой проекции также проводят в вертикальном положении. Пациент прижимается к воспринимающему устройству соответствующим боком, руки его подняты вверх и скрещены на голове. Оптимальный размер рентгеновской пленки 30×40 см. Верхний край кассеты на уровне VI шейного позвонка, центральный пучок направляют на среднюю подмышечную линию, на ширину кисти ниже подмышечной ямки.

Помимо рентгенографии в стандартных, прямой и боковой, проекциях, обзорные снимки могут быть получены и в атипичных проекциях. Обычно это правая или левая косые проекции, когда пациент разворачивается соответствующим боком к кассете под углом 45°. В прошлом такие рентгенограммы имели большое значение для оценки состояния камер сердца. В настоящее время они практически не используются.



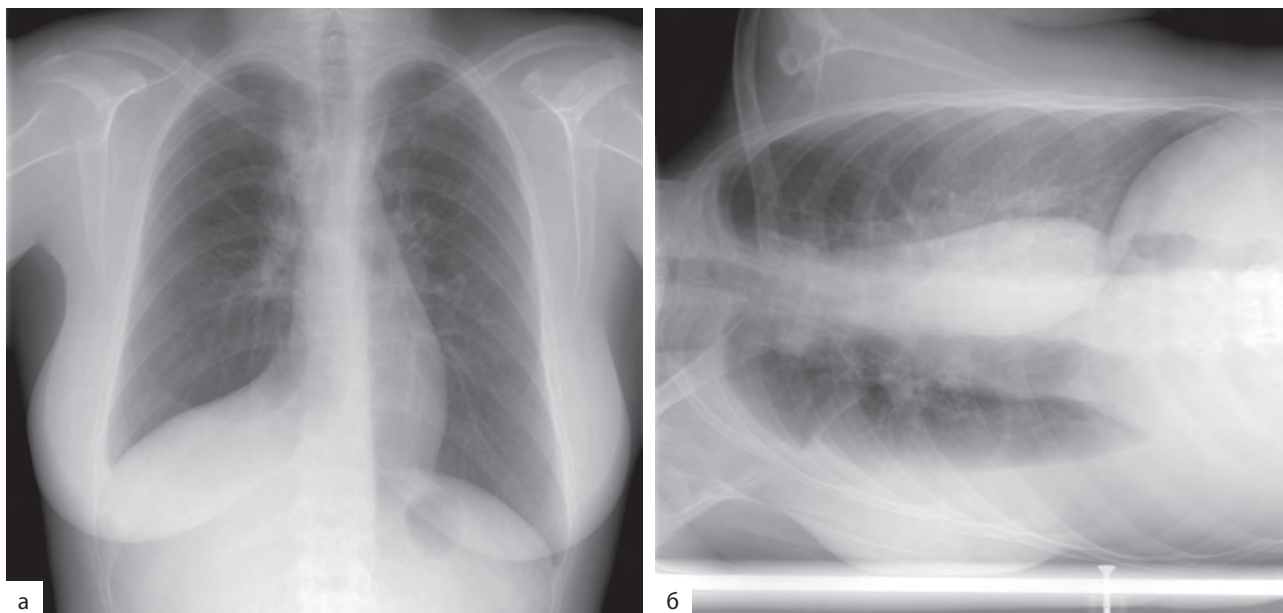


Рис. 5.13. Рентгенограмма (а) и латерограмма (б) в положении больной на правом боку. При латерографии жидкость в правой плевральной полости растекается вдоль боковой поверхности легкого

Прицельные рентгенограммы выполняют для детализации изменений, выявленных при обзорной рентгенографии. Они могут выполняться у вертикальной стойки с использованием пленки меньшего формата (парциальные снимки) или во время рентгеноскопии, когда пациента ставят в оптимальное положение под визуальным контролем рентгенолога (рис. 5.14). Другим видом специальных рентгенографических исследований являются рентгенофункциональные пробы, проводимые на выдохе, при натуживании (проба

Вальсальвы) и других физиологических маневрах. Особым видом прицельных снимков являются рентгенограммы области верхушек легких в положении лордоза, часто используемые во фтизиатрической практике.

Рентгенографический контраст

Термин «рентгенографический контраст» определяет величину разницы почернения двух участков на рентгенограммах. Большая разница соответствует высокому контрасту, соответственно,

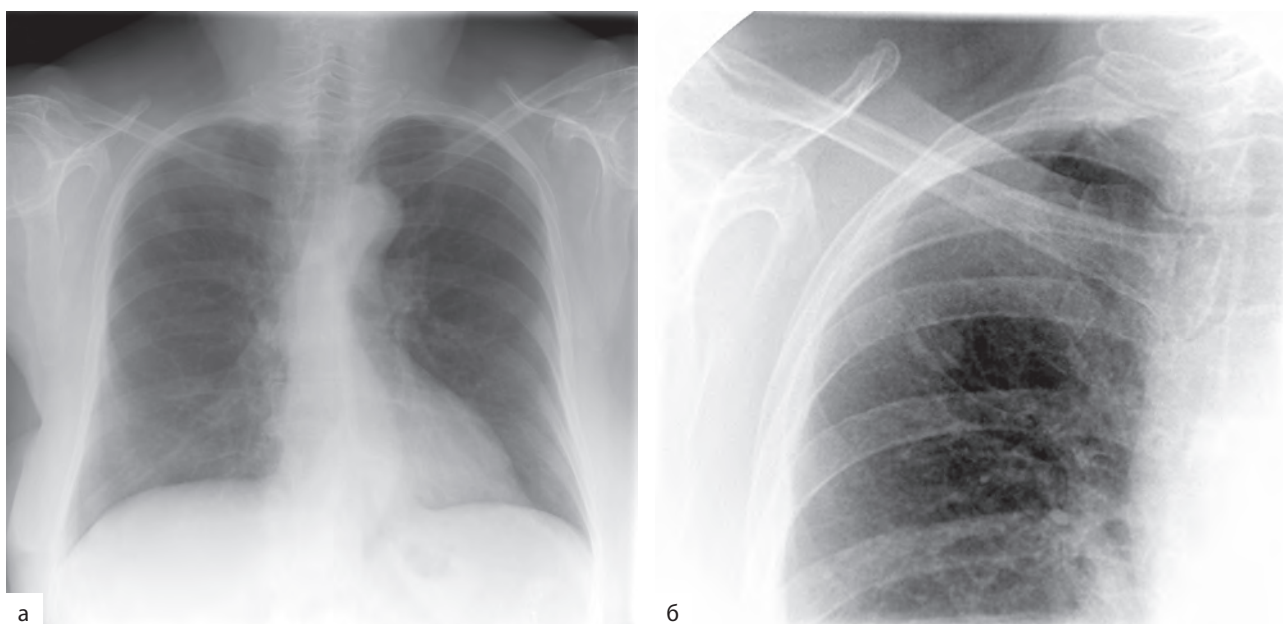


Рис. 5.14. Рентгенограмма (а) и прицельный снимок, выполненный при рентгеноскопии (б). В верхней доле правого легкого патологическое образование с нечеткими контурами — периферический рак

меньшая величина — меньшей контрастности. Высококонтрастным считается такое изображение, на котором объекты, интенсивно задерживающие рентгеновское излучение, выглядят белыми, и наоборот, участки, соответствующие частям тела, мало поглощающими рентгеновское излучения, — черными. Контраст определяется физическими свойствами объекта исследования, энергией рентгеновского излучения, используемым сочетанием «пленка—усиливающие экраны» и выраженностью вторичного рассеянного излучения.

При рентгенографии груди этот параметр имеет исключительно большое значение. Большинство рентгеновских снимков выполняется для оценки легких и средостения. Однако большая часть легочной ткани перекрывается плотными анатомическими структурами, такими как ребра, ключицы, позвонки, диафрагма и средостение. В случае выполнения высококонтрастного снимка те участки легких, на которые проецируется изображение этих анатомических структур, практически неразличимы. С другой стороны, изображение тени средостения, лишенное в силу чрезмерной контрастности своей обычной структуры, не пригодно для выявления многочисленных патологических процессов, расположенных позади сердечной тени, на фоне бифуркации трахеи, в области корней легких.

Основным фактором, влияющим на рентгенографический контраст выбранной анатомической области, является энергия рентгеновского пучка, которая, в свою очередь, определяется величиной напряжения генерирования рентгеновского излучения. Чем выше напряжение, тем больше проникающая способность излучения, тем меньше рентгенографический контраст. В этом случае снижение контраста наиболее плотных анатомических структур на фоне сохранения контраста легочной ткани приводит к повышению информативности изображения.

Рентгенография легких должна проводиться с использованием жесткого рентгеновского излучения, при напряжении генерирования свыше 100 кВ, обычно 120–150 кВ. Меньшие величины напряжения приводят к излишней контрастности изображения и ухудшению качества изображения.

Использование жесткого излучения имеет два важных следствия. Во-первых, снижение рентгенографического контраста снижает выявляемость обызвествлений и других высокоплотных включений. Поэтому для уточнения структуры патологических образований могут использоваться прицельные снимки, выполненные мягкими рентгеновскими лучами (двухэнергетическая рентгенография).

Во-вторых, жесткое рентгеновское излучение приводит к увеличению количества вторичного рассеянного излучения, которое индуцируется в тканях исследуемой области при прохождении квантов основного пучка излучения. Хаотично направленное рассеянное излучение попадает

на рентгеновскую пленку и снижает контраст. Поэтому при рентгенографии легких жесткими лучами применение отсеивающей решетки является обязательным условием.

Разрешение

Пространственное разрешение можно определить как способность выявлять мельчайшие детали изображения. При использовании стандартной комбинации экран—пленка этот показатель достигает 10–12 пар линий/мм. Тем не менее известно множество факторов, снижающих пространственное разрешение при рентгенографии легких. Наиболее важными из них являются нечеткие, размытые контуры деталей изображения, что определяется в рентгенологии термином «нерезкость».

Динамическая нерезкость возникает вследствие движения объекта исследования в момент экспозиции. При рентгенографии легких основным источником динамической нерезкости являются движения сердца и крупных сосудов, а также произвольные движения пациента в момент включения высокого напряжения. Геометрическая нерезкость возникает при использовании слишком большого фокусного пятна анода рентгеновской трубки в результате чрезмерного уменьшения фокусного расстояния (фокус рентгеновской трубки — экран) или слишком большого расстояния между объектом и рентгеновской пленкой. Экранная нерезкость является результатом гранулярного строения поверхности экрана.

Из всех видов нерезкости наибольшее практическое значение при рентгенографии легких имеет максимально полное исключение динамической нерезкости за счет сокращения выдержки до 0,04 с и менее. Уменьшение геометрической нерезкости возможно за счет адекватного фокусного расстояния величиной 180–200 см.

Сигнал/шум

Все системы получения изображений страдают от так называемого шума. Чем больше различия в полезном изображении и возникающих при регистрации излучения помехах, тем выше информативность. Квантовый шум зависит прежде всего от количества квантов рентгеновского излучения, попадающего на воспринимающее устройство — систему экран—пленка. Повышение чувствительности экранов или рентгеновской пленки либо того и другого вместе позволяет уменьшить количество излучения (количество квантов в единицу времени), необходимого для получения изображения. Поэтому использование таких систем, направленное на уменьшение экспозиции, обычно приводит также и к увеличению квантового шума и зернистости изображения.

Технологические стандарты

Для обеспечения высокого качества рентгеновских снимков легких и воспроизводимости

рентгенографических данных обзорные рентгенограммы должны выполняться с использованием оптимальных физико-технических условий. Современный стандарт предусматривает использование следующих параметров.

- Использование рентгеновских аппаратов, оснащенных высокочастотными трансформаторами, позволяющими достичь адекватной мощности генерирования рентгеновского излучения.
- Минимально возможная для данного типа рентгеновского аппарата выдержка, но не превышающая 0,04 с при исследовании в прямой проекции для исключения динамической нерезкости от движений камер сердца и крупных сосудов.
- Жесткое рентгеновское излучение при напряжении генерирования 120 кВ в целях снижения контрастности изображения костных структур и массивных мягкотканых объектов, таких как средостение, диафрагма, грудная стенка.
- Использование отсеивающей решетки с отношением не менее 1:6 для устранения вторичного рассеянного излучения, возникающего при использовании жесткого рентгеновского излучения.
- Фокусное расстояние не менее 150 см для устранения геометрической нерезкости.
- Наличие фотоэкспонетра для автоматического выбора минимально достаточной экспозиции.
- Наличие проявочного автомата для обработки экспонированной рентгеновской пленки.

Соблюдение указанных выше параметров позволяет стандартизировать технологию и избежать грубых ошибок, связанных с неправильным выбором физико-технических условий рентгенографии легких. Эта методика сокращает долю брака при рентгеновских исследованиях легких, а также упрощает сопоставление серий рентгеновских снимков, выполненных на разных рентгеновских аппаратах.

Технологические стандарты American College of Radiology для рентгенографии легких у взрослых пациентов.

- Расстояние фокус/трубка 72 дюйма (182 см).
- Размеры фокусного пятна трубки не превышают 2 мм (рекомендуется 0,6–1,2 мм).
- Обязательная коллимация (диафрагмирование) пучка излучения по размеру кассеты и фильтрация излучения.
- Чувствительность комбинации экран/пленка 200 ед.
- Использование жесткого излучения (120–150 кВ).
- Применение средств снижения вторичного рассеянного излучения (решетка или воздушная прослойка), эквивалентных отсеивающей решетке с отношением 10:1.
- Максимально допустимое время экспозиции 40 мс.

- Максимально допустимая доза на поверхности кожи не должна превышать 3 мГр, что возможно при использовании автоматического фотоэкспонетра, жесткого рентгеновского излучения, стандартного сочетания экран/пленка и отсеивающей решетки 12:1.

Рентгенография вне рентгеновского кабинета

Рентгеновские исследования органов грудной полости могут выполняться как в рентгеновском кабинете, с использованием стационарного рентгеновского аппарата, так и в других помещениях лечебного учреждения. Обычно это приемный покой, палата интенсивной терапии, отделение реанимации, операционная, перевязочная или процедурная и даже обычная палата. Это необходимо в тех случаях, когда пациенты в силу тяжести своего состояния или особенностей оказания им медицинской помощи не могут быть доставлены в рентгеновский кабинет. Частой причиной рентгенографии вне рентгеновского кабинета является проведение ИВЛ, необходимость выполнения исследования в ходе хирургического вмешательства, экстренное исследование больного непосредственно при поступлении в приемный покой.

Рентгеновские исследования органов грудной полости, проводимые вне рентгеновского кабинета, разнообразны. Это может быть обычная рентгенография в стандартной или атипичной проекции, выполняемая на передвижном рентгенографическом аппарате, рентгеноскопия с использованием мобильного рентгенохирургического аппарата. Такие исследования могут проводиться в различных положениях пациента — лежа на спине, на боку, на животе, а также полулежа или сидя. Рентгенография легких является наиболее частым лучевым исследованием пациентов в тяжелом состоянии, которые не могут быть доставлены в отделение лучевой диагностики.

Передвижной (палатный) рентгеновский аппарат имеет относительно небольшие габариты, позволяющие перемещать его по лечебному учреждению и завозить в небольшие помещения, например общие палаты или боксы. В нем предусмотрены высоковольтный генератор, вертикальный штатив, на котором закреплены рентгеновская трубка и тубус (коллиматор). Небольшой пульт управления соединен с аппаратом кабелем, что позволяет рентгенолаборанту проводить съемку, располагаясь на отдалении от аппарата и пациента, иногда в соседнем помещении.

При исследовании в палате интенсивной терапии или реанимационном отделении больной располагается в кровати, обычно в строго горизонтальном положении на спине. Реже пациенты обследуются в положении сидя, если их соматическое состояние это позволяет. В положении сидя или полусидя диафрагма смещается вверх и перекрывает значительную часть легочных полей, скрывая изменения в задних реберно-диафраг-

мальных синусах. Опасения, что в горизонтальном положении на спине чаще пропускается жидкость в плевральной полости, не соответствуют действительности. Кассета подкладывается под спину больного, рентгеновская трубка располагается над ним. При необходимости здесь же может быть выполнена латерограмма груди. Больной остается в положении на спине, трубка и кассета с пленкой располагаются по бокам от него. Рентгенологическое исследование всегда требует согласованных действий рентгенолаборанта и персонала палаты интенсивной терапии.

Рентгенография в палате имеет свои особенности и ограничения. Большинство передвижных рентгеновских аппаратов уступают по мощности стационарным аналогам. В силу этого рентгенография выполняется с большей экспозицией, что, в свою очередь, приводит к более выраженной динамической нерезкости от видимых сокращений сердца и крупных сосудов. При исследовании груди в положении на спине сердце и крупные сосуды средостения, расположенные у передней грудной стенки, оказываются в отдалении от кассеты с пленкой, в связи с чем возникает эффект геометрической нерезкости и проекционного увеличения. Это усугубляется небольшим фокусным расстоянием, поскольку при использовании палатного аппарата расположить рентгеновскую трубку на высоте более 150 см над пациентом практически невозможно. В результате срединная тень оказывается значительно больше, чем на снимках в передней проекции, создавая ложное впечатление о патологии сердца и перекрывая значительную часть легочных полей. Произвольное расположение кассеты исключает применение фотоэкспонетра, поэтому экспозиция определяется на глаз применительно к конституции пациента и очень часто неправильно. К этому следует добавить отсутствие кооперации части пациентов и медицинского персонала, невозможность сделать вдох и задержать дыхание в момент экспозиции. Рекомендации по устранению этих недостатков приведены в некоторых руководствах по рентгенодиагностике.

Технологические стандарты American College of Radiology для рентгенографии легких на палатных аппаратах взрослых пациентов.

- Расстояние фокус—трубка — 40–72 дюйма (100–182 см).
- Может применяться напряжение 70–100 кВ, если использование жесткого излучения (120–150 кВ) невозможно.
- Отсеивающая решетка необходима при использовании напряжения более 100 кВ.
- Максимально допустимое время экспозиции составляет 100 мс.

Указанные технологические недостатки можно частично компенсировать при использовании современных достаточно мощных палатных рентгеновских аппаратов. Они позволяют обеспечить

напряжение генерирования до 120 кВ при величине выдержки порядка 20–40 мс и силе тока до 250 мАс. Эти параметры очень близки к оптимальным значениям рентгенографии на стационарном рентгеновском аппарате. В этом случае использование неподвижной отсеивающей решетки, которая вместе с кассетой подкладывается под спину пациента, является обязательным. Однако и при такой методике сохраняются проблема рентгенографии в задней проекции и небольшое фокусное расстояние, что приводит к проекционному искажению и геометрической нерезкости изображения.

Значительным шагом вперед в области рентгенографии легких на палатных аппаратах стало внедрение систем компьютерной радиологии в середине 1980-х годов. Технологический принцип методики подробно описан в разделе «Цифровая рентгенография». Беспленочная кассета со специальными экранами, покрытыми особыми соединениями фосфора, устанавливается позади больного, производится экспозиция, а затем кассета помещается в дигитайзер, который считывает скрытое изображение с экранов. В настоящее время это единственный и исключительно эффективный способ получения цифровых изображений вне рентгеновского кабинета. Оцифровка рентгеноскопического сигнала в рентгенохирургических аппаратах фактически не является рентгенографией в прямом смысле этого слова.

Основные преимущества компьютерной радиологии применительно к исследованиям легких — исключительно широкий динамический диапазон и высокая разрешающая способность (5 пар линий/мм), что в сумме позволяет получить высокоинформативные изображения органов грудной полости в сочетании со всеми преимуществами цифровых радиологических методик. Даже при недостаточной экспозиции цифровое построение изображений позволяет компенсировать этот недостаток. В результате повышается качество изображений, снижается количество повторных рентгенографий.

Цифровая рентгенография

Цифровая рентгенография прочно заняла свое место в арсенале традиционной рентгенодиагностики и постепенно вытесняет пленочную рентгенографию из повседневной практики. Цифровые рентгеновские аппараты, специально предназначенные для исследования органов грудной полости, называются в нашей стране **цифровыми флюорографами**.

Основные технологии цифровой радиологии основаны на использовании фосфорных запоминающих экранов, систем «экран—оптика—прибор зарядовой связи (ПЗС)» матрица и так называемых плоских панелей (flatpanels). В нашей стране также используются цифровые системы, основанные на сканирующем принципе получения изобра-

жения. Основными преимуществами цифровой рентгенографии являются: более высокая информативность по сравнению с пленочным снимком, ускорение процесса получения изображения за исключением фотохимической обработки пленки, возможность постпроцессорной обработки полученного изображения с помощью компьютерных программ, удобства хранения и передачи диагностической информации в цифровом виде.

Системы компьютерной радиологии исторически являются первой разработкой для цифровой рентгенографии. Принцип действия этих систем основан на эффекте фотостимулируемой люминесценции (рис. 5.15). После прохождения через объект ослабленное рентгеновское излучение попадает на специальный экран, покрытый слоем люминофора. Экран размещен в стандартной кассете обычных размеров. Скрытое изображение, сформированное на экране, может сохраняться несколько часов. Для получения видимого изображения кассету помещают в дигитайзер, в котором она раскрывается. Тонкий луч инфракрасного лазера построчно сканирует экран, вызывая свечение люминофора. Это свечение пропорционально количеству квантов рентгеновского излучения, попавшего на экран. Свечение экрана регистрируется фотоэлектронным умножителем и преобразуется в электрические сигналы, из которых

строится видимое изображение. Экран облучается вспышкой яркого света и может применяться для следующей экспозиции.

Вторая группа аппаратов использует воспринимающее устройство, состоящее из люминесцентного экрана, оптической системы и ПЗС-матрицы. Принцип действия этих приборов аналогичен пленочной флюорографии (рис. 5.16). Ослабленное рентгеновское излучение попадает на люминесцентный экран, вызывая его свечение. Видимое изображение фокусируется системой линз до размера $\sim 3 \text{ см}^2$ и проецируется на ПЗС-матрицу, в которой происходит преобразование видимого света в электрические сигналы. После аналого-цифрового преобразования на экране монитора возникает диагностическое изображение. Время, необходимое для получения изображения, обычно составляет 8–15 с.

Третья группа приборов основана на использовании полноразмерных матриц или плоских панелей (рис. 5.17). Каждая из таких панелей представляет собой совокупность множества дискретных детекторов, помещенных в рентгенопрозрачный корпус, каждый из которых самостоятельно воспринимает ослабленное рентгеновское излучение, а из совокупности множества сигналов формируется диагностическое изображение. Существует два основных типа подобных устройств.

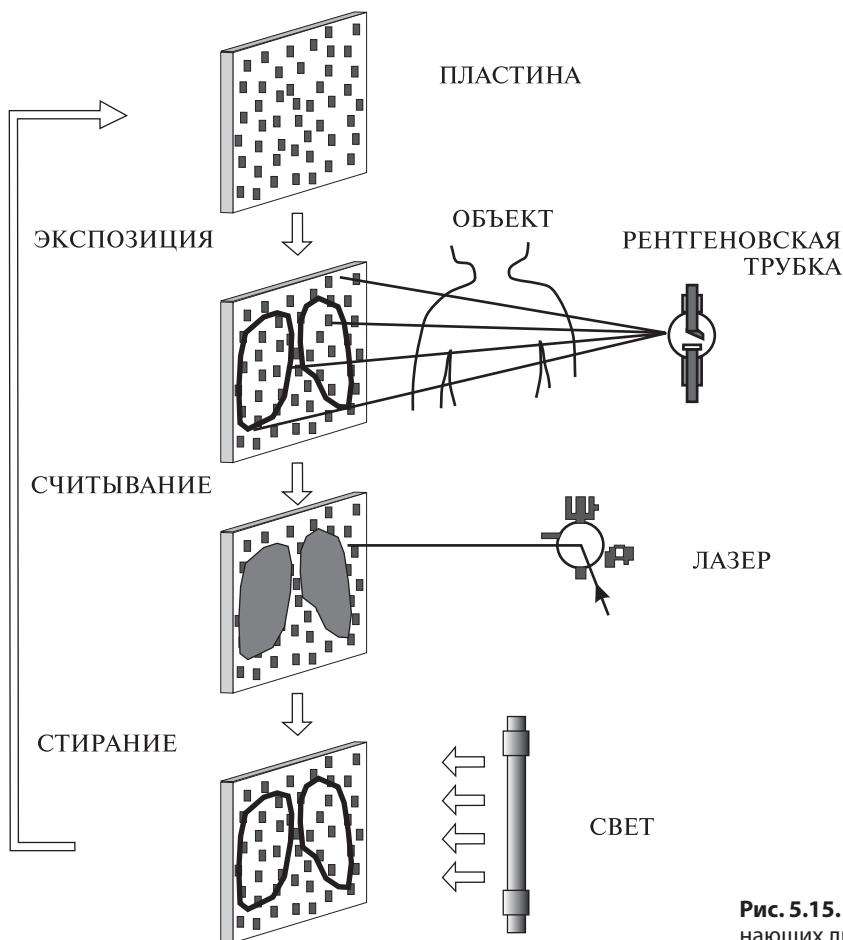


Рис. 5.15. Схема рентгенографии с помощью запоминающих люминофоров

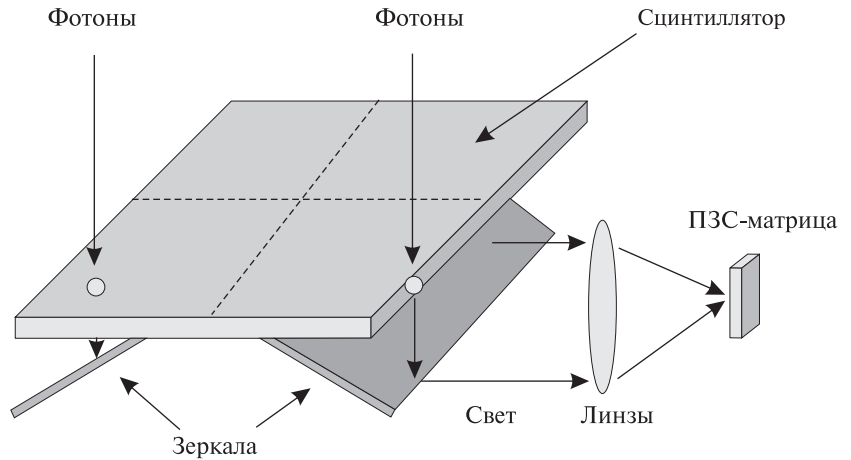


Рис. 5.16. Схема цифровой рентгенографии с использованием системы «экран-оптика-ПЗС-матрица»

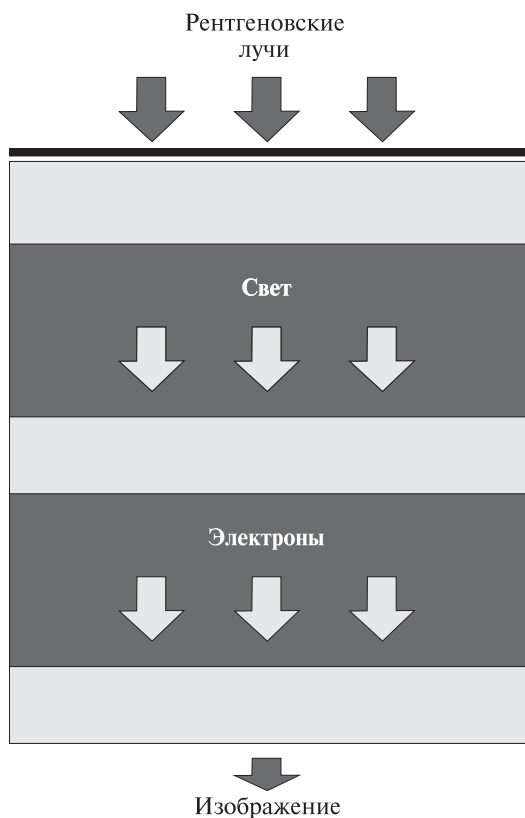


Рис. 5.17. Схема рентгенографии с использованием плоских панелей на основе йодида цезия

Первый из них основан на применении аморфного кремния. В качестве воспринимающего элемента на поверхности детектора используется соединение цезия и йода — CsI, в котором ослабленное рентгеновское излучение преобразуется в световой сигнал. Сформированный световой поток достигает фотодиодов на основе аморфного кремния, в которых свет преобразуется в электрические сигналы. С помощью аналого-цифрового преобразователя формируется цифровое изображение. Размеры каждого детектора составляют 140–200 мкм, а общее количество детекторов в плоской панели достигает нескольких миллионов.

Второй тип плоских панелей основан на использовании аморфного селена (рис. 5.18). В этом случае ослабленное рентгеновское излучение попадает на поверхностный слой аморфного селена, который находится в постоянном электрическом поле. Изменение электрического заряда под действием квантов рентгеновского излучения фиксируется слоем полупроводниковых элементов на базе аморфного кремния. В результате формируются электрические сигналы, которые передаются в аналого-цифровой преобразователь, после чего возникает диагностическое изображение.

Обе технологии имеют высокие технологические характеристики и постепенно начинают использоваться в диагностической радиологии,

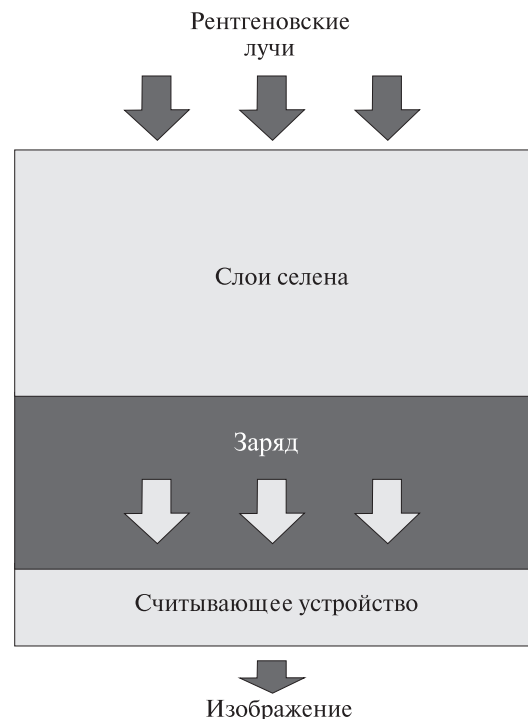


Рис. 5.18. Схема рентгенографии с использованием плоских панелей на основе аморфного селена

однако в скрининговых исследованиях до настоящего времени не используются из-за высокой стоимости оборудования.

Сканирующие флюорографические системы получили распространение в странах СНГ в середине 1990-х годов. Вместо полноразмерной матрицы, предусмотренной в технологии плоских панелей, в них используется одна линейка детекторов шириной 35–40 см. В этом случае рентгеновская трубка снабжена коллиматором, суживающим пучок рентгеновского излучения до величины линейки детекторов. При включении высокого напряжения рентгеновская трубка и линейка детекторов перемещаются вдоль грудной клетки, обычно в течение 5–8 с. Детекторы воспринимают ослабленное излучение, преобразуют его в электрические сигналы, из совокупности которых с помощью аналого-цифрового преобразователя строится изображение.

Вне зависимости от способа получения цифрового изображения, подобные аппараты имеют сходную комплектацию: штатив, на котором закреплены излучатель и воспринимающее устройство, высоковольтный генератор и средства управления процессом рентгенографии, рабочая консоль лаборанта, рабочее место врача-рентгенолога, регистратора, средства архивирования и получения твердых копий изображений.

Каждое рабочее место представляет собой персональный компьютер, выполняющий различные функции. Рабочее место лаборанта предназначено для первичной оценки полученного изображения, его маркировки.

Рабочее место врача-рентгенолога предполагает возможности анализа полученного изображения, в том числе с использованием имеющегося программного обеспечения, написания протокола исследования, сохранения собственно изображения и его описания в архиве на жестком или мягком носителе, передачи его по радиологической или госпитальной сети.

Важным элементом цифровой рентгенографии является возможность получения копии изображения, хранящегося в архиве рентгеновского кабинета. Существует два основных варианта: твердая копия и цифровая копия. Твердая копия предполагает распечатку цифрового изображения на рентгеновской пленке с помощью специальной лазерной камеры. Бумажная копия, распечатанная на обычном лазерном принтере, не является диагностическим изображением и не может интерпретироваться. Обычно она печатается лишь как иллюстрация к проведенному исследованию. Наличие лазерной камеры для распечатки изображений на пленке является обязательным при проведении диагностической цифровой рентгенографии.

Второй способ предполагает запись цифрового изображения на лазерный диск. Цифровая рентгенограмма имеет достаточно большой объем, обыч-

но превышающий 3 мБ. Это значительно больше, чем емкость гибкого диска (1,4 мБ). Функция записи изображений на CD является обязательной для любого цифрового рентгеновского аппарата или отделения, если в нем несколько цифровых аппаратов. При этом запись должна осуществляться в двух форматах. DICOM — универсальный формат для медицинских изображений, наличие которого позволит открыть это изображение в любой универсальной программе и запись в формате данной рентгенографической установки (данной компании) вместе с минимальной программой для чтения этих изображений. Способы и средства получения копий диагностических изображений должны содержаться в техническом описании аппарата и в его техническом паспорте.

Флюорография

В настоящее время флюорографические исследования органов грудной полости проводятся в целях скрининга социально значимых заболеваний (проверочная или профилактическая флюорография) или для диагностики заболеваний, имеющих явные клинические проявления, как альтернатива обзорной рентгенографии (диагностическая флюорография). Оба вида флюорографических исследований выполняются на одинаковом оборудовании, но имеют важные организационные и методические особенности.

Проверочные флюорографические исследования в настоящее время служат основным методом активного выявления скрыто протекающих заболеваний легких. В первую очередь это относится к легочным формам туберкулеза и периферическому раку легкого. На ранних стадиях их развития, когда субъективные и объективные симптомы болезни отсутствуют или выражены незначительно, своевременно выполненное флюорографическое исследование позволяет обнаружить изменения в грудной полости и начать необходимое лечение.

Регламентация проведения проверочных флюорографических исследований осуществляется применительно к необходимости своевременной диагностики туберкулеза органов дыхания. Профилактические медицинские осмотры населения, направленные на своевременное выявление туберкулеза, проводятся в массовом групповом (по эпидемиологическим показаниям) и индивидуальном порядке в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, работы, службы, учебы, содержания в следственных изоляторах и исправительных учреждениях. Порядок и сроки проведения осмотров определяются инструкцией о проведении профилактических медицинских осмотров населения, утверждаемой руководящим органом здравоохранения РФ.

Работа по флюорографическому обследованию населения состоит из трех основных разделов. К первому разделу относятся планирование флюорографических осмотров, учет и привлечение на-

селения, а в дальнейшем составление отчетов по проделанной работе с обязательным анализом выявленной патологии. При этом необходимо учитывать не только число выявленных больных, но и своевременность диагностики заболевания. Об этом можно судить по структуре выявленных форм туберкулеза и рака легкого, эффективности их лечения. Официальные отчетные формы не предусматривают такого анализа, но он имеет большое значение для повышения качества обследования. Эта работа возлагается на участковых фельдшеров и медицинских сестер, участковых и цеховых врачей, заведующих здравпунктами, эпидемиологов, врачей государственного санитарно-эпидемиологического надзора, работников организационно-методических кабинетов противотуберкулезных и онкологических диспансеров и ЦРБ. Обязательно должны участвовать в этой работе и врачи-рентгенологи, в том числе заведующие рентгеновскими кабинетами.

Ко второму разделу относится собственно флюорографическое исследование. Ответственность за его проведение возложена на рентгеновские отделения лечебно-профилактических учреждений, в состав которых входят стационарные и передвижные рентгеновские кабинеты.

Третьим разделом работы является дообследование лиц с выявленной или предполагаемой, по данным флюорографии, патологией. Оно осуществляется в общих и специализированных лечебно-профилактических учреждениях, с использованием всего имеющегося арсенала клинических, лабораторных, инструментальных, функциональных методов исследования. Для уточнения характера патологических изменений в грудной полости применяются все методики традиционного рентгеновского исследования, УЗИ грудной стенки, плевры и плевральной полости, рентгеновская КТ и МРТ. Большое значение имеют современные методики бронхологического исследования дыхательных путей. Особое значение в организации этого этапа работы имеют дифференциально-диагностические пульмонологические комиссии и отделения дифференциальной диагностики легочных заболеваний при крупных специализированных или многопрофильных лечебных учреждениях.

При профилактическом обследовании органов грудной полости производится один кадр на умеренном вдохе с использованием высокого напряжения и максимально коротких выдержек.

Пленочный флюорограф представляет собой рентгеновский аппарат специального назначения. Он состоит из флюорографической кабины, внутри которой находится штатив с закрепленными на нем рентгеновской трубкой и воспринимающим устройством. Флюорографическая кабина предназначена для ограничения распространения рентгеновского излучения при выполнении снимка, снабжена автоматическими сдвигающимися двер-

цами и подъемной ступенькой. Пульт управления флюорографом расположен отдельно от кабины.

Основным элементом флюорографа является воспринимающее устройство — флюорографическая камера. Она состоит из люминесцентного экрана, к которому прислоняется пациент при выполнении снимка, оптической системы линз и фотокамеры высокого разрешения. При включении высокого напряжения рентгеновское излучение проникает через тело пациента, ослабляется пропорционально плотности и объему тканей анатомической области и попадает на люминесцентный экран. Под действием излучения экран начинает светиться, при этом видимый свет фокусируется системой линз, уменьшается в несколько раз и направляется в объектив фотокамеры. Она может находиться непосредственно по ходу пучка света или под углом 90°. В последнем случае на пути светового пучка устанавливается зеркало. Таким образом, флюорограмма — это зафиксированное на специальную флюорографическую пленку изображение светящегося люминесцентного экрана. Маркировка флюорограмм должна обеспечивать отображение номера флюорограммы, даты исследования (число, месяц, год) и место его проведения.

В настоящее время пленочная флюорография практически повсеместно заменена цифровой рентгенографией, которая проводится на специальных рентгеновских аппаратах для рентгенографии легких. Эти аппараты часто называют цифровыми флюорографами, однако по своим техническим характеристикам такие приборы представляют собой цифровые рентгеновские аппараты. Термины «флюорографический аппарат» и «флюорография» следует относить к аналоговым аппаратам и исследованиям, которые на них выполняются.

Результаты расшифровки флюорограмм фиксируются рентгенологом в картах проверочных флюорографических обследований, подобранных регистратором или лаборантом соответственно номерам кадров в строке «Результаты оценки флюорограмм».

Для исключения пропусков патологии и неправильной интерпретации при расшифровке флюорограмм целесообразно применять двойной независимый просмотр пленки (двумя врачами) или повторный просмотр пленки (одним врачом на следующий день) с обязательным учетом и сопоставлением результатов предыдущего просмотра.

В случае брака флюорографического кадра обследуемого вызывают для проведения повторной флюорографии (технический контроль).

При отсутствии патологических изменений на флюорограмме в карте делается отметка «N» (норма), после чего карта возвращается в картотеку. Флюорограммы лиц без патологии или с изменениями, которые не требуют уточнения и наблюдения, из рулона, как правило, не вырезаются, но в строке карты «Результаты оценки флюорограммы» описываются.

Рентгеноскопия

В настоящее время рентгеноскопия не является основной, т.е. обязательной для каждого пациента с известной или предполагаемой легочной патологией, методикой рентгенологического исследования. Применение рентгеноскопии ограничено более высокой в сравнении с рентгенографией лучевой нагрузкой, меньшей разрешающей способностью, субъективностью восприятия диагностической информации, отсутствием документальности. Внедрение в клиническую практику электронно-оптических усилителей рентгеновского изображения позволило проводить рентгеноскопию при дневном свете, а получаемое изображение изучать на экране монитора. Это существенно повысило информативность методики при изучении состояния легких и средостения.

Приоритетными являются три направления в применении рентгеноскопии. Первое из них — полипозиционное исследование, которое позволяет выбрать оптимальную проекцию для изучения патологического процесса или необходимое положение пациента, например, при разграничении жидкости в плевральной полости и изменений в легочной ткани. Однако эти проблемы все чаще решаются с помощью УЗИ и КТ, чем при рентгеноскопии. Второе — оценка органов дыхания в их естественном функциональном состоянии, определение подвижности диафрагмы, раскрытия реберно-диафрагмальных синусов, пульсация сердца и крупных сосудов средостения, смещение ости патологических образований в грудной полости при дыхании и т.п. Третье — проведение рентгеноконтрастных исследований под контро-

лем рентгеноскопии. Чаще это контрастирование пищевода и желудка взвесью сульфата бария, реже контрастные исследования предпринимаются для оценки состояния плевральной полости (плеврография), бронхиальных свищей (бронхография). Несмотря на имеющиеся ограничения и недостатки данной методики, наличие рентгеноскопического штатива до настоящего времени является обязательным в клинической практике торакальной хирургии.

Линейная томография

Линейная томография длительное время была основной методикой уточняющей рентгенологической диагностики. В настоящее время линейная томография относится к числу устаревших методик, и применение ее значительно ограничено.

Как и любая томография, она предназначена для уменьшения суммационного эффекта, свойственного всем рентгенографическим изображениям. При рентгенографии пучок рентгеновского излучения проходит через весь анатомический объект. В результате на рентгеновской пленке формируется двухмерное (плоскостное) изображение сложной трехмерной анатомической структуры. Трудности диагностики могут быть частично преодолены при использовании послойного исследования.

Технологически смысл линейной томографии заключается в синхронном движении излучателя и кассеты с рентгеновской пленкой вдоль выбранной анатомической области во взаимно противоположных направлениях (рис. 5.19). Пациент располагается на столе томографического штатива в положении на спине, на животе или на боку.

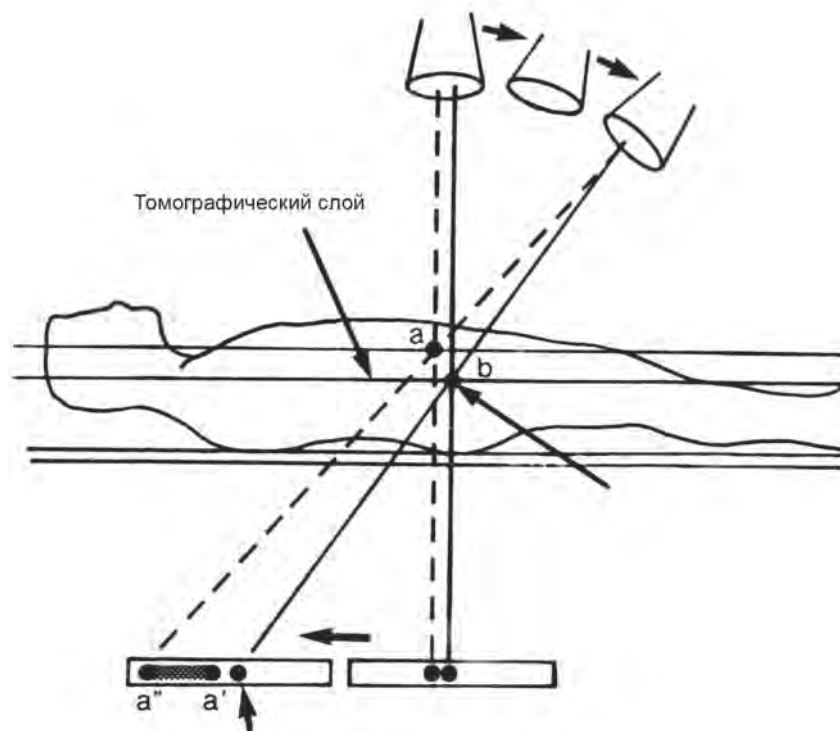


Рис. 5.19. Схема линейной томографии. Выделение продольного слоя заданной толщины. Точка «а» расположена вне томографического слоя, ее изображение оказывается размазанным. Точка «б» расположена внутри слоя и получает четкое изображение на снимке

Направление движения трубки может совпадать с продольной осью тела, и тогда исследование определяется как продольная томография. В некоторых случаях движение трубки и кассеты осуществляется перпендикулярно продольной оси тела, поэтому томография обозначается как поперечная.

В соответствии с законами рентгеновской оптики движение источника излучения или воспринимающего устройства в момент экспозиции приводит к динамической нерезкости или к смазыванию, потере четкости изображения. Единственная область, в которой не происходит движения излучателя и воспринимающего устройства, расположена на уровне их фиксации. Этот уровень представляет собой плоскость томографии, в которой все анатомические структуры изображаются четко, без признаков нерезкости. Расположение этой плоскости на снимке обозначается цифрами: в сантиметрах от поверхности стола при исследовании в прямой проекции и от остистых отростков позвонков при исследовании в боковой проекции.

Толщина выделяемого томографического слоя зависит от угла поворота (угла качания) рентгеновской трубки. Чем больше этот угол, тем меньше толщина томографического слоя. При угле качания $30-40^\circ$ толщина томографического слоя составляет $1-1,5$ см, при уменьшении его до 15° — около 3 см. Особый вид томограмм, толщина которых достигает $5-7$ см, возникает при смещении трубки на $8-10^\circ$. Такое исследование обозначается как зонография. В настоящее время оно потеряло свое клиническое значение.

Линейная томография имеет два основных назначения. Во-первых, оценка состояния трахеи и крупных бронхов, а также расположенных рядом с ними анатомических структур (рис. 5.20). Томография средостения и корней легких позволяет выявить изменение просвета крупного бронха, прежде всего его сужение или деформацию, патологическое образование или увеличенные лимфатические узлы в средостении и в корне легкого. Это исследование направлено, прежде всего, на диагностику центрального рака легкого и на выявление увеличенных лимфатических узлов при периферическом раке.

Во-вторых, линейная томография позволяет уточнить характер изменений в легочной ткани, определить характер контуров, структуру, форму и размеры патологического образования (рис. 5.21). Томография позволяет выявлять полости распада и обызвествления в инфильтратах, очаги и ретикулярные изменения в прилежащей легочной ткани. Томография легких имеет значение в дифференциальной диагностике периферического рака с другими патологическими процессами в легочной ткани, такими как пневмонии, абсцессы, туберкулезные инфильтраты, инфаркты и др.

Основной недостаток линейной томографии — низкая контрастная чувствительность, вследствие чего выявление значительной части патологических изменений в средостении, корнях легких и в легочной ткани оказывается затруднительным.

В настоящее время линейная томография заменена на КТ. В тех случаях, когда есть возможность проведения КТ исследования органов дыхания, необходимость в предварительной ли-

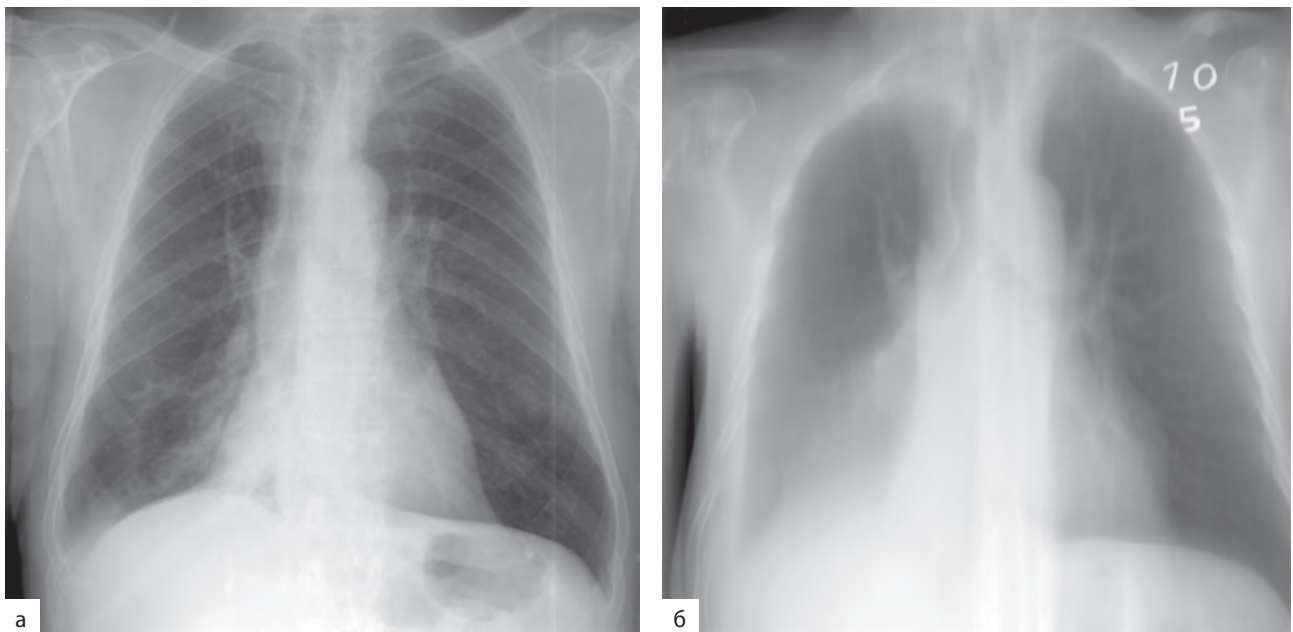


Рис. 5.20. Линейная томография. Обзорная рентгенограмма (а) и линейная томограмма (б) в прямой проекции. Ателектаз нижней доли правого легкого. При томографическом исследовании отчетливо видна культя промежуточного бронха в результате обтурации его новообразованием

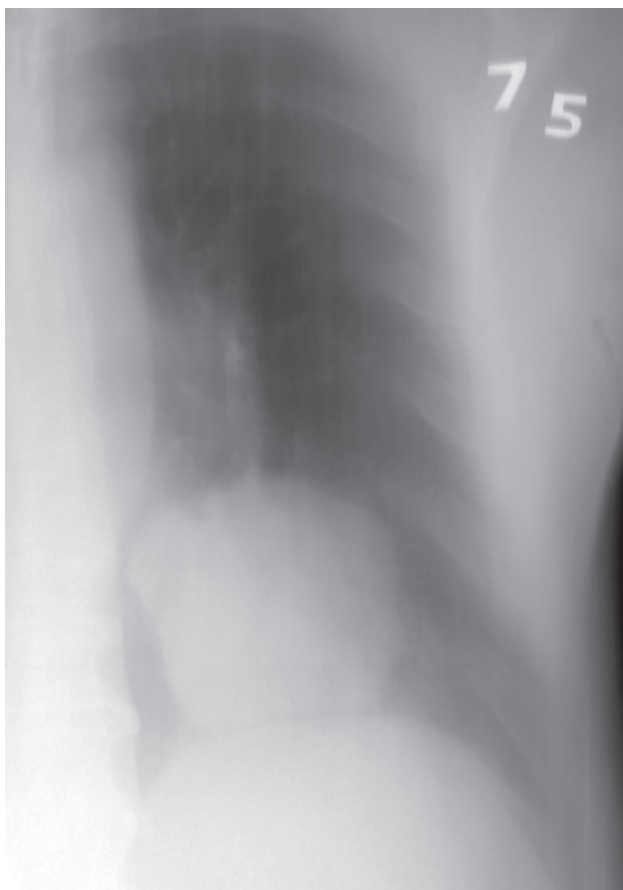


Рис. 5.21. Линейная томограмма левого легкого. Новообразование нижней доли левого легкого

нейной томографии отпадает, а КТ выполняется непосредственно после обзорной рентгенографии. Альтернативой линейной аналоговой томографии является цифровой рентгеновский томосинтез. Эта методика существенно превосходит линейную томографию, но уступает КТ в оценке патологии легких и средостения.

Цифровой томосинтез

Томосинтез представляет собой томографический метод медицинской визуализации, который позволяет реконструировать плоскостное изображение произвольной толщины из одного томографического сканирования. Принцип томосинтеза был описан в теории Плантесом в 1938 г., и первое практическое применение томосинтеза было представлено Миллером в 1971 г. Термин «томосинтез» предложен Грантом в 1972 г. Эффект томосинтеза может быть получен в цифровом рентгеновском аппарате с функцией томографии, оснащенным плоскопанельным детектором.

Принцип метода основан на выполнении серии экспозиций во время движения трубки относительно исследуемого объекта по дуге и плоскопанельного детектора в противоположном направлении. Это аналогично принципу получения изображений при линейной томографии.

После получения серии экспозиций и регистрации так называемых сырых данных (*raw-data*) происходит их последующая компьютерная обработка. На первом этапе применяется метод «сдвига и сложения», а после этого используются более сложные алгоритмы реконструкции, в частности метод фильтрованных обратных проекций, сходный с реконструкцией КТ-изображений.

Зарегистрированные экспозиции позволяют проводить реконструкцию и обработку изображений из набора сырых данных в любое время без участия пациента, как при цифровой рентгенографии и КТ. Интервал реконструкции между слоями устанавливается произвольно, начиная от 0,5 мм. Толщина томографического слоя также может варьировать в зависимости от технологических возможностей оборудования. При исследовании органов грудной полости можно реконструировать от нескольких десятков до нескольких сотен послойных изображений, которые реконструируются только в той проекции, в которой была проведена экспозиция. Фронтальное расположение пациента позволяет реконструировать томограммы в прямой проекции, расположение на боку — в боковой проекции.

Имеющиеся данные об использовании цифровой томографии (томосинтеза) показывают существенные преимущества данной методики в сравнении с обзорной рентгенографией и аналоговой томографией в оценке состояния легких. На цифровых томограммах лучше выявляются очаги, полости распада, небольшие инфильтраты. Эти преимущества наиболее очевидны при расположении таких изменений на фоне костных структур, диафрагмы, тени средостения. Эти преимущества наиболее очевидны при обследовании больных туберкулезом и злокачественными новообразованиями. Так, цифровой томосинтез позволяет выявлять в 2 раза больше очагов, чем при рентгенографии, и до 70% всех очагов, выявляемых при КТ. Цифровой томосинтез, очевидно, может быть использован для оценки динамики патологических изменений в процессе лечения или наблюдения, в частности, в фтизиатрии и онкологии. Важным преимуществом томосинтеза является относительно небольшая доза облучения, сопоставимая с обзорной цифровой рентгенографией.

Вместе с тем цифровой томосинтез не может заменить КТ в диагностике большинства заболеваний органов грудной полости. Цифровая томография не улучшает визуализацию внутригрудной лимфаденопатии, интерстициальных изменений в легких, тонкостенных кист и эмфиземы, БЭ и ряда других изменений. В связи с этим томосинтез пока не получил широкого распространения в клинической практике.

Методики контрастирования

Рентгеновские методики контрастирования при обследовании больных раком легкого можно условно разделить на несколько основных групп.

- Контрастирование трахеи и бронхов — бронхография.
- Контрастирование сосудов — АПГ, аортография, бронхиальная артериография, верхняя каваграфия.
- Контрастирование полостей — плеврография, диагностический пневмоторакс, пневмомедиастинография и пневмомедиастинотомография, пневмоперитонеум и пневморетроперитонеум, пневмоперикард, фистулография.
- Контрастирование глотки, пищевода и желудка.

За исключением последнего рентгеноконтрастного исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, все остальные методики представляют собой лишь исторический интерес и практически не используются в клинической практике. Все они связаны с высокой лучевой нагрузкой, поскольку выполняются под контролем рентгеноскопии, трудоемки, обременительны для пациента, небезопасны из-за потенциального риска возникновения тяжелых осложнений. Большая часть из этих методик — это замена КТ, реже для уточнения характера изменений выполняется магнитно-резонансное (МР) и УЗИ. Описание технических подробностей проведения каждой из перечисленных процедур можно найти в специальных руководствах по рентгенодиагностике.

Прямая ангиография

Контрастирование сосудов в грудной полости может проводиться в виде АПГ, аортографии, исследования бронхиальных артерий, верхней или нижней каваграфии.

АПГ — способ контрастного исследования сосудов малого круга кровообращения (рис. 5.22).

Основным показанием к проведению АПГ является подозрение на развитие ТЭЛА. Кроме того, она может проводиться при пороках развития легкого, нагноительных заболеваниях, новообразованиях. Исследование также дает возможность определить функциональное состояние паренхимы легкого, оценить внутрилегочную и сердечную гемодинамику.

Различают несколько видов АПГ, к которым можно отнести общую АПГ, выполняемую путем внутривенного введения контрастного вещества (КВ) или посредством ангиокардиографии из ПЖ сердца; селективную АПГ, выполняемую из ствола или ветвей ЛА; суперселективную АПГ, включающую контрастирование из долевых, сегментарных ветвей ЛА; окклюзионную АПГ, выполняемую при заклинивании субсегментарной или лобулярной ветви ЛА концевой частью сердечного катетера или при блокировании баллоном катетера магистральной ветви ЛА. АПГ производится в рентгенооперационных, обеспечивающих телевизионный рентгенологический и физиологический контроль, оснащенных автоматическими иньекторами для быстрого, дистанционного и синхронного с рентгенографией введения водорастворимого КВ в сосуды и сердце. Катетер вводится в сосуды, как правило, чрескожно-чрезбедренным способом.

При анализе ангиопульмограмм оценивают характер продвижения КВ по различным регионам легкого: ЛА, капиллярного русла, венозной системы малого круга кровообращения. По комбинации ангиографических признаков представляется возможным охарактеризовать вид и распространенность патологического процесса в легком. При этом обращается внимание на де-

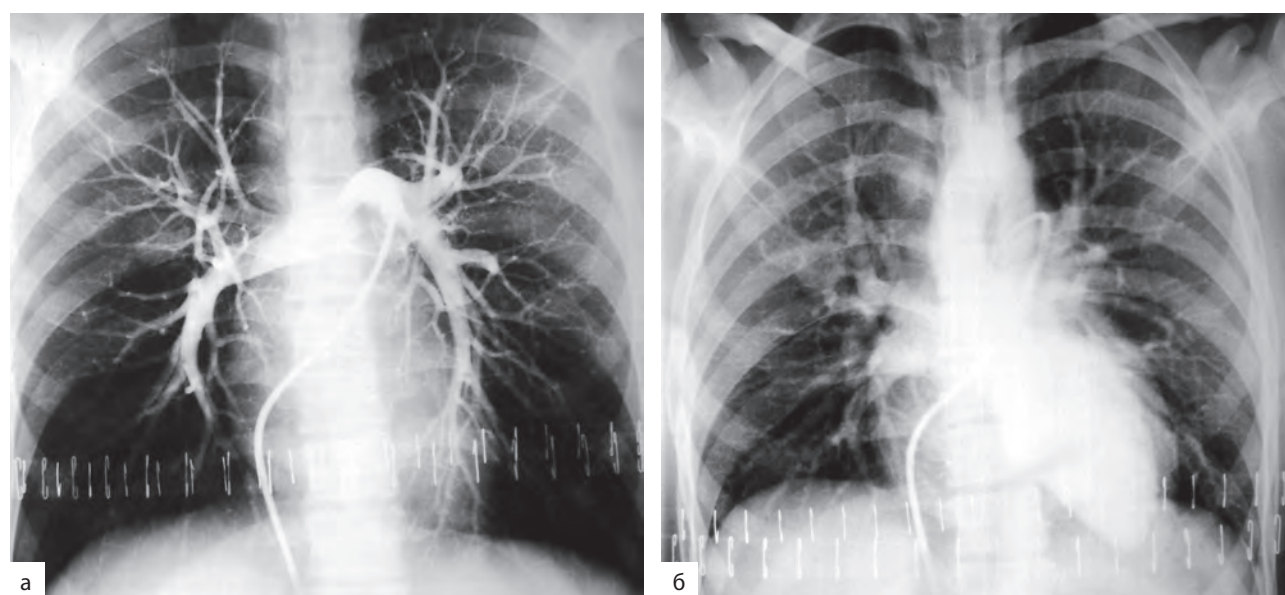


Рис. 5.22. Ангиопульмонография. Катетер проведен через нижнюю полую вену, правое предсердие и правый желудочек в общий ствол легочной артерии. Артериальная (а) и венозная (б) фазы контрастирования сосудов малого круга кровообращения

формацию сосудов, их смещение, особенности контуров, разреженность сосудистого рисунка, степень развития сосудов отдельных сегментов легкого, характер расположения камер сердца и др. Наибольшее значение АПГ имела в диагностике тромбоэмболии ЛА. В настоящее время эта технология быстро замещается КТ-ангиографией.

Бронхиальную ангиографию целесообразно выполнять в сочетании с катетеризацией ЛА и изучением показателей давления, оксиметрией в регионах выше и ниже выявляемых анастомозов двух систем кровообращения легких. Это исследование имеет большое значение в выявлении причин легочного кровотечения. Источником поступления крови в бронхиальное дерево в большинстве случаев являются бронхиальные сосуды. Их эмболизация после проведенной бронхиальной ангиографии является эффективным способом лечения кровохарканья и легочного кровотечения, особенно у лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей и легких.

В прошлые годы нередко выполнялось контрастное исследование сосудов средостения, которое включало в себя также флебографию и аортографию. Флебографию выполняли с учетом характера патологического процесса, выявленного с помощью рентгенографии и томографии. При указании на вероятное поражение лимфатических узлов переднего средостения по данным обычного рентгеновского исследования выполняли верхнюю кавографию и контрастное исследование внутренних грудных вен, а при подозрении на поражение лимфатических узлов заднего средостения — азигографию.

Ультразвуковое исследование

Ультразвук как физическое явление был открыт в 1980-х годах, еще до рентгеновских лучей. Однако лишь интенсивное изучение промышленной и военной эхолокации привело к созданию в 1950-х годах первых диагностических УЗ-приборов. Медицинская эхография или УЗ-диагностика прошла долгий путь становления от одномерного представления плоских структур на основе отраженного звука до сложнейших трехмерных изображений анатомических объектов в реальном масштабе времени и закономерно стала неотъемлемой составной частью клинической медицины. УЗ-диагностика направлена, прежде всего, на изучение тканевых и жидкостных структур, таких как органы живота и таза, сердце и крупные сосуды, щитовидная и молочные железы.

Применение УЗИ у больных с заболеваниями органов дыхания, в том числе раком легкого, может быть направлено на решение трех задач. Во-первых, эта оценка распространенности опухолевого процесса, поиск метастазов в различных органах и тканях, в лимфатических узлах, при изу-

чении нескольких анатомических областей, таких как шея, грудь, живот и таз. Во-вторых, УЗИ может быть использовано для оценки внутригрудных проявлений опухолевого роста, как собственно первичной опухоли, так и возникающих при ее развитии осложнений при обычном чрескожном исследовании органов грудной полости. Наконец, третье направление связано с проведением эндоскопических процедур, при введении эндоскопа с УЗ-датчиком в просвет трахеи и крупных бронхов или пищевода. Цель таких исследований — прецизионная оценка стенок воздухопроводящих путей, расположенных перибронхиально или перитрахеально, лимфатических узлов, их биопсия под контролем ультразвука.

Первая задача считается рутинной процедурой в онкологической практике и решается при стандартном исследовании через кожные покровы, проводимом секторным или конвексным датчиком с частотой 3,5–5,0 мГц. Это исследование позволяет уверенно выявлять увеличенные лимфатические узлы области шеи, подмышечных, над- и подключичных областей с точной оценкой локализации, количества и размеров лимфатических узлов. Следует отметить, что современные УЗ-приборы позволяют достоверно разграничить опухолевое поражение лимфатических узлов и их воспалительную гиперплазию на основании характерного изменения эхосигнала и кровотока в них. У части больных удается выявить увеличение лимфатических узлов переднего верхнего средостения, а при исследовании нижнего этажа грудной полости — преперикардальные лимфатические узлы нижнего средостения, жидкость в плевральной полости и полости перикарда, патологические образования (обычно метастазы) в плевре и в легочной ткани в случае пристеночного их расположения.

Исследование области живота является обязательным для всех онкологических больных, в том числе больных раком легкого. Оно направлено на выявление метастатических очагов в паренхиматозных органах, мягких тканях, лимфатических узлах, а также жидкости в брюшной полости. Типичное метастазирование рака легкого в печень и надпочечники предопределяет особые требования к изучению этих органов у всех больных с известным раком легкого. УЗИ позволяет выявить большинство метастатических очагов в печени, отличать их от доброкачественных процессов (кист, гемангиом и др.), определять размеры, локализацию, динамику на фоне проводимого лекарственного лечения.

Несомненными преимуществами УЗИ являются высокая информативность в оценке мягкотканых и жидкостных структур, доступность, неинвазивный характер, отсутствие вредного ионизирующего излучения, относительно низкая (в сравнении с другими методами лучевой диагностики) стоимость. Основной недостаток ме-

тогда — его субъективный характер. Результаты исследования напрямую зависят от опыта, квалификации и мануальных навыков специалиста, проводящего исследование. Кроме того, результаты проведенного исследования обычно доступны только в виде протокола, но фиксированные изображения проведенного исследования не являются предметом интерпретации или обсуждения. Видеозапись исследования, как правило, не проводится. Субъективизм проведения исследования и интерпретации его результатов является серьезным лимитирующим фактором технологии. Кроме того, информативность УЗИ не является абсолютной. Так, частота выявления метастазов в печень при обычном чрескожном исследовании не превышает 75–80%, что ниже результатов КТ, МРТ и интраоперационного УЗИ печени при лапаротомии. В связи с этим УЗИ, наряду с традиционным рентгенологическим исследованием, следует рассматривать как метод первичной диагностики патологии внутренних органов при раке легкого, на основании результатов которого определяются показания к проведению стандартных томографических исследований (КТ или МРТ).

При патологии органов грудной полости УЗИ в виде ЭхоКГ традиционно используется для оценки состояния сердца и расположенных интраперикардиально крупных сосудов. Получаемые данные имеют большое значение для выявления артериальной легочной гипертензии, сопутствующей патологии сердца (пороки, аномалии развития и др.), а также признаков распространения опухоли в легком на перикард и камеры сердца.

Чрескожное УЗИ органов грудной полости в целях изучения собственно опухолевого поражения анатомических структур грудной полости выполняется значительно реже. Причина этого — воздухосодержащая легочная ткань, через которую ультразвук практически не распространяется. Для изучения органов и тканей грудной полости необходимо акустическое окно, через которое ультразвук может проникать в грудную полость. Естественными окнами являются переднее средостение, прилежащее к передней грудной стенке, а также органы и ткани поддиафрагмального пространства. Известны исследования, свидетельствующие о высокой информативности УЗИ в оценке лимфатических узлов переднего средостения, перикарда и диафрагмы. Это исследование имеет несомненные преимущества в сравнении с рентгеновским методом в разграничении жидкости в плевральной полости и патологических изменений в легочной ткани (рис. 5.23).

Изучение легочной ткани становится возможным при возникновении безвоздушного участка, прилежащего к грудной стенке или диафрагме. Обычно им является ателектаз доли или всего легкого, реже — воспалительный инфильтрат или опухолевый узел. Через безвоздушную легочную ткань удастся оценить локализацию и размеры центрально расположенной опухоли, ее взаимоотношения с прилежащими сосудами и бронхами, выявить признаки врастания периферической опухоли в плевру и грудную стенку. Метод имеет высокую информативность, однако субъективизм оценки результатов и трудность его

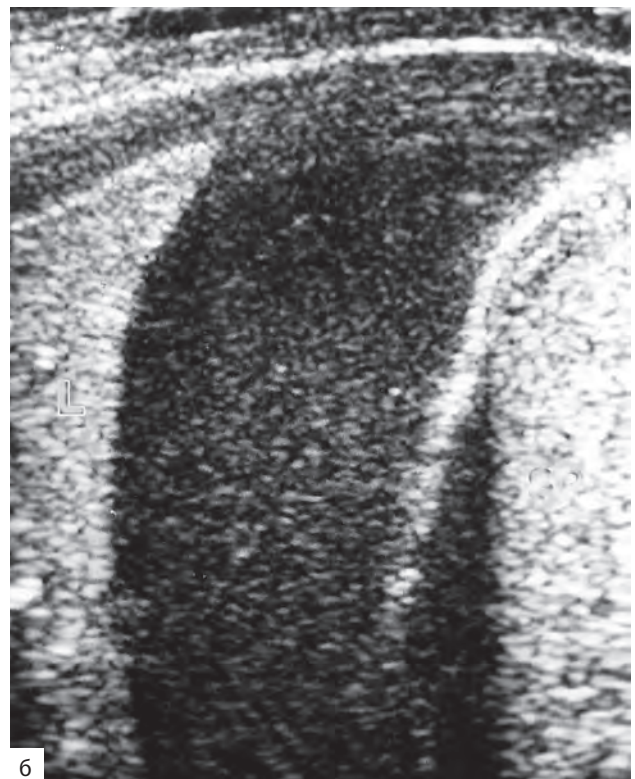
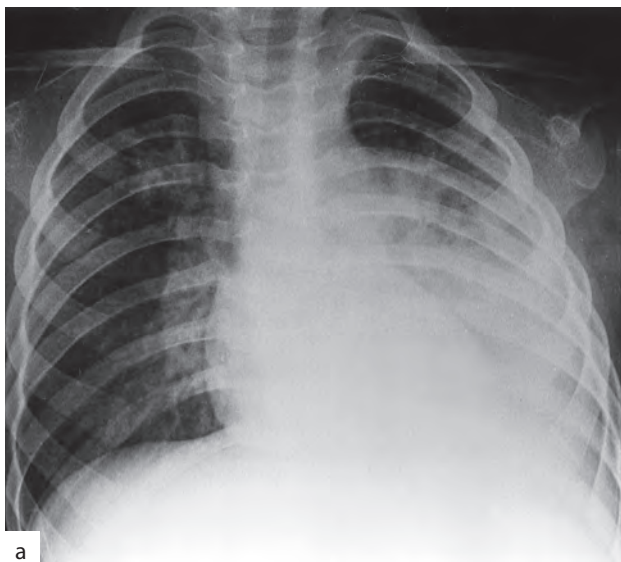


Рис. 5.23. УЗИ органов грудной полости. На рентгенограмме (а) определяется субтотальное затемнение левого легочного поля, что может быть обусловлено пневмонией, плевритом, ателектазом или сочетанием нескольких процессов. При УЗИ (б) выявляются жидкость в плевральной полости над диафрагмой и уплотненная за счет воспалительной инфильтрации нижняя доля левого легкого

воспроизведения ограничивают его практическое применение.

Эндосонография приобретает все большее значение в стадировании рака легкого. Метод позволяет выявлять опухолевую инвазию сосудов средостения при чрезпищеводном исследовании, глубину прорастания опухоли в стенке трахеи и бронха при чрезбронхиальном исследовании. Особое значение приобретают транстрахеальные и трансбронхиальные пункции патологических образований и лимфатических узлов при эндосонографии.

Компьютерная томография

Новая эпоха в торакальной радиологии наступила во второй половине прошлого века после введения в клиническую практику методов рентгеновской КТ и МРТ. В 1971 г. было проведено первое исследование головного мозга человека с помощью рентгеновского компьютерного томографа, разработанного группой исследователей под руководством G. Hounsfield. Основой для создания этого прибора стали теоретические исследования 1960-х годов А. McCormack. Оба исследователя в 1989 г. стали лауреатами Нобелевской премии в области биологии и медицины.

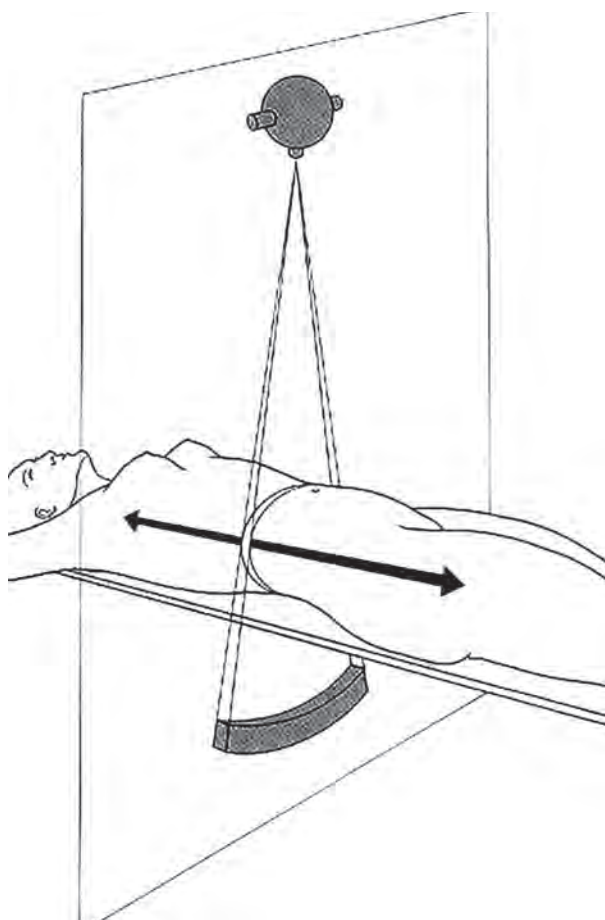


Рис. 5.24. Схема компьютерной томографии

Использование множества проекций для получения одного изображения отличает КТ от всех остальных рентгенологических методик, в том числе и от цифровой рентгенографии. На рентгеновском снимке (плёночном и цифровом, рентгенограмме или томограмме) или люминесцентном экране изображение возникает после прохождения излучения в одном направлении, одной проекции. При этом происходит обязательная суммация, взаимное наложение составных частей исследуемого объекта. Эффект суммации может быть частично уменьшен с помощью продольной томографии. Однако и в этом случае сказывается влияние анатомических структур, расположенных выше и ниже выделяемого томографического слоя.

Изображение при КТ лишено суммационного эффекта. На его формирование не оказывают влияние число, форма, объем и взаимное расположение тканей, через которые проходят рентгеновские лучи. Эта особенность существенно увеличивает объем информации, содержащейся в каждой компьютерной томограмме по сравнению с рентгенограммой или обычной томограммой.

Смысл КТ как диагностической процедуры заключается в том, что излучатель (обычно рентгеновская трубка) и линейка детекторов (одна или несколько) вращаются вокруг изучаемой области (рис. 5.24). Количество детекторов в одной линейке может варьировать от 500 до 1200 единиц. Поскольку пациент располагается на столе компьютерного томографа в горизонтальном положении, обычно на спине, широкий веерообразный пучок рентгеновского излучения пересекает выбранную анатомическую область в поперечном направлении, перпендикулярно продольной оси тела. Ослабленное рентгеновское излучение попадает на детекторы, в каждом из которых возникает световая вспышка (сцинтилляция). Видимый свет преобразуется в электрический сигнал и далее кодируется в цифровом виде с помощью аналого-цифрового преобразователя.

Регистрация ослабленного рентгеновского излучения происходит в каждом детекторе через каждый градус смещения рентгеновской трубки. Таким образом, за одно вращение рентгеновской трубки регистрируется несколько десятков тысяч значений ослабленного излучения (количество детекторов \times количество проекций), из которых и строится конечное изображение. Для этого все вычисленные коэффициенты ослабления рентгеновского излучения распределяются по матрице томограммы, состоящей из 512 строк и столбцов. Каждому коэффициенту ослабления присваиваются числовое значение в условных единицах и соответствующий оттенок серой шкалы. Совокупность всех оттенков в каждой элементарной ячейке матрицы (вокселе) формирует диагностическое изображение аксиальной (поперечного среза) исследуемой области.

Учитывая, что объем информации в матрице томограммы существенно выше физиологических возможностей органа зрения, томограммы изучаются в электронных окнах, адаптированных к определенным средам: мягкотканном, легочном, плевральном и костном. Поскольку каждый элемент КТ-изображения представляет собой числовое значение коэффициента ослабления, его можно измерить в условных единицах — числах Хаунсфилда (НУ). Нулевое значение шкалы соответствует плотности воды, минимальное значение (-1000) — плотности воздуха. Верхняя граница шкалы не имеет фиксированного значения. Мягкие ткани и кровь имеют положительные значения плотности $+30...+70$ НУ, легочная ткань характеризуется низкими значениями плотности $-700...-900$ НУ, жировая ткань $-100...-120$ НУ, костная ткань — более $+120$ НУ.

Принято выделять две основные технологии сканирования: пошаговую (последовательную, аксиальную) и спиральную (объемную). Пошаговая технология сканирования предполагает обязательную остановку рентгеновской трубки после каждого цикла вращения. Это необходимо для того, чтобы установить ее в исходное положение перед следующим циклом сканирования. В этот момент стол с пациентом передвигается на необходимое расстояние, называемое шагом стола, для получения следующей томограммы. При исследовании груди и живота временной промежуток между циклами вращения рентгеновской трубки необходим также для того, чтобы пациент мог сделать вдох или выдох, а затем задержать дыхание на следующий период сканирования. Процесс сканирования в этом случае является дискретным, фрагментарным и разделен на отдельные циклы, равные одному обороту рентгеновской трубки вокруг объекта. Исследование груди при пошаговом сканировании может занимать 10–20 мин в зависимости от типа аппарата.

Спиральная или объемная КТ применяется в клинической практике с 1990 г. В англоязычной литературе используется несколько терминов для обозначения этой технологии — «*spiral CT*», «*helical CT*», «*volumetric CT*». Каждый из них подчеркивает наиболее существенные особенности этой технологии. Спиральное сканирование заключается в одновременном выполнении двух действий: непрерывного вращения источника излучения вокруг объекта и непрерывного поступательного движения стола с пациентом через окно реентри. В этом случае траектория пучка рентгеновских лучей, проецируемая на тело пациента, приобретает форму спирали (рис. 5.25).

Основное преимущество спиральной КТ заключается в значительном ускорении процесса сканирования, поскольку отсутствуют временные интервалы между отдельными циклами вращения рентгеновской трубки. Сканирование одной анатомической области на установках третьего или

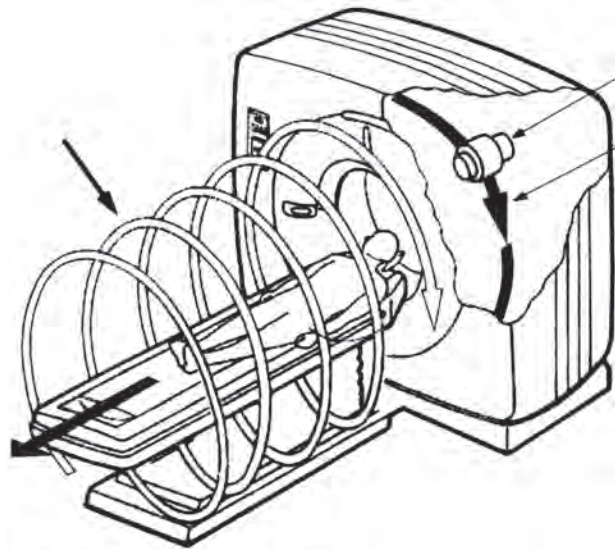


Рис. 5.25. Схема спиральной компьютерной томографии

четвертого поколения может быть проведено в течение 15–25 с.

Другим важным преимуществом спирального сканирования является возможность проведения эффективных ангиографических исследований. При быстром внутривенном введении йодсодержащего КВ, обычно через локтевую вену, сканирование удается осуществить в момент прохождения его по крупным сосудам. В результате собственно КТ-исследование дополняется полноценной ангиографией, но без сложных инвазивных вмешательств в виде проведения внутрисосудистых катетеров и общей анестезии. В настоящее время КТ-ангиография широко используется для оценки состояния крупных сосудов грудной полости, в том числе аорты и ее ветвей, легочных артерий, системных вен.

Принцип объемного или непрерывного сканирования создает совершенно новые возможности для постпроцессорной обработки полученных данных, в частности, для преобразования аксиальных томограмм в многоплоскостные реформации и трехмерные изображения. Получаемые изображения не зависят от различной глубины вдоха или выдоха пациента, а возможности построения томограмм с частичным взаимным наложением сводят к минимуму ступенчатые артефакты, свойственные многоплоскостным реформациям при КТ. Результаты исследования в этом случае становятся более наглядными, демонстративными, доступными для пространственного восприятия не только специалистов-рентгенологов, но и лечащих врачей.

Появление многорядного детектора и многослойной КТ (мультиспиральная КТ или мультидетекторная КТ) определила существенный прорыв в клиническом применении всех томографических технологий. Технология была впервые представле-

на в 1999 г. и в последние годы приобрела статус основной модификации компьютерно-томографических установок. Суть данной технологии заключается в том, что при вращении рентгеновской трубки вокруг пациента пучок рентгеновских лучей разделяется на несколько томографических слоев с помощью так называемых многорядных детекторов (рис. 5.26). Во всех прошлых поколениях КТ-установок имелся только один ряд детекторов, что позволяло получать одну томограмму за одно вращение рентгеновской трубки. В настоящее время разработаны установки, позволяющие получать от 2 до 64 томографических срезов за одно вращение рентгеновской трубки. Использование мультиспиральной КТ позволяет реализовать два основных преимущества данной технологии: увеличить скорость сканирования и повысить пространственное разрешение.

Физические принципы компьютерной томографии

Основой компьютерно-томографического процесса является регистрация интенсивности ослабленного рентгеновского излучения во множестве проекций. В англоязычной литературе этот процесс определяется как *data acquisition* — сбор или регистрация данных.

Коэффициент линейного ослабления

Эффект ослабления излучения — *attenuation* — возникает в результате потери энергии излучения

при прохождении его через среду и взаимодействия с ней. Этот процесс может быть выражен количественно, с помощью коэффициента линейного ослабления μ — *lineal attenuation coefficient*. Величина коэффициента μ зависит от исходной энергии фотонов излучения, а также от химического состава и физической плотности вещества. Различная степень ослабления рентгеновского излучения лежит в основе контраста рентгеновского изображения, т.е. возможности различать отдельные объекты исследования в зависимости от их химических и физических свойств. В КТ, особенно при исследовании мягких тканей, величина коэффициента ослабления в наибольшей степени зависит от физической плотности вещества, в связи с чем этот показатель часто определяют как плотность.

Чем больше интенсивность рентгеновского луча, достигшего детектор, тем сильнее электрический сигнал, возникающий в фотоэлектронном преобразователе детектора. Соотношение исходной интенсивности рентгеновского излучения I_0 и интенсивности прошедшего через объект излучения I выражается следующим уравнением:

$$I = I_0 e^{-\mu d},$$

где: I_0 — интенсивность исходного рентгеновского излучения; I — интенсивность ослабленного рентгеновского излучения; μ — линейный коэффициент ослабления рентгеновского излучения;

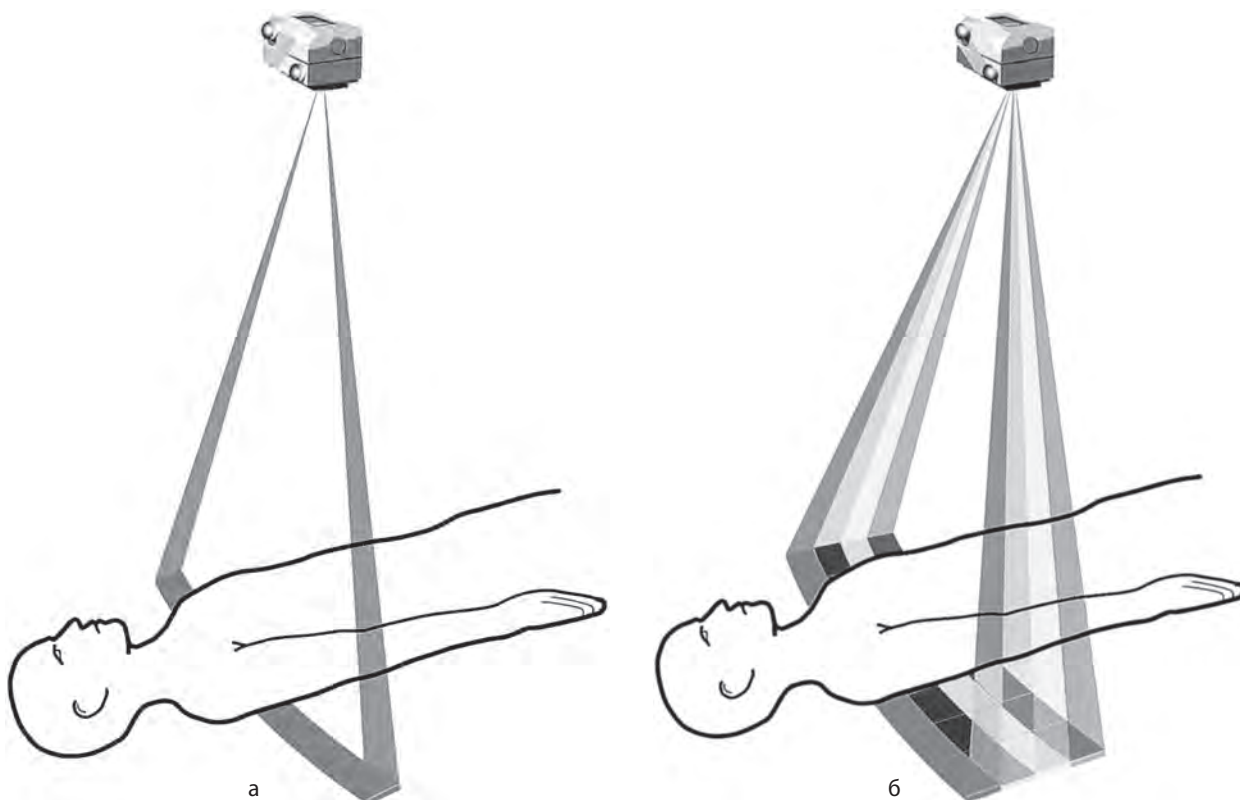


Рис. 5.26. Схема многослойной КТ. Аппарат с одной линейкой детекторов (а) и 4 линейками детекторов (б)

d — расстояние от источника излучения до воспринимающего устройства; e — математическая константа, основание натурального логарифма.

В соответствии с приведенным уравнением коэффициент линейного ослабления может быть вычислен по следующей формуле:

$$\mu d = \ln I - \ln I_0.$$

В реальном исследовании измеряется множество коэффициентов ослабления соответственно количеству детекторов, в каждой использованной проекции. Результатом однократного измерения является профиль исследуемого объекта в данной проекции. Фундаментальный способ вычисления коэффициентов ослабления — метод фильтрованных обратных проекций, который используется в большинстве вычислительных машин КТ-установок.

Проекция сбора данных

Коэффициенты ослабления при КТ-исследовании определяются во время движения рентгеновской трубки, но не постоянно, а в определенных ее позициях или, как это принято называть, в КТ-проекциях. Количество проекций, в которых производится сбор данных, может варьировать от 180 до 720. Это означает, что в течение одного цикла вращения источника излучения вокруг объекта детекторы воспринимают рентгеновское излучение 360 раз при смещении источника на каждый последующий градус окружности. Таким образом, каждый элемент объекта исследования «осматривается» из сотен проекций, а совокупность полученных проекционных данных анализируется вычислительной машиной с помощью специальных математических программ — алгоритмов реконструкции. Увеличение числа проекций способствует повышению пространственной разрешающей способности, но увеличивает время сканирования (время сбора проекционных данных). Уменьшение числа проекций позволяет ускорить процесс сканирования при одновременном ухудшении пространственного разрешения.

Возможность визуализировать наиболее мелкие элементы изображения определяется как пространственная разрешающая способность или пространственное разрешение. В КТ пространственное разрешение измеряется экспериментально с помощью фантома. При этом учитывается максимальное количество пар линий на 1 см, которое можно различить на представленном изображении. В установках начала 1990-х годов пространственное разрешение обычно составляет 3–5 пар линий/см, в более современных аппаратах этот параметр может достигать 7–15 пар линий/см. Однако в среднем пространственное разрешение при КТ меньше, чем при пленочной рентгенографии. Для сравнения: на обычной обзорной рентгенограмме при правильном подборе комбинации усиливающего экрана–пленка теоретически удается различить 15–20 пар линий/см. Степень пространственного разрешения в КТ зависит не только от конструктивных особенностей аппарата, но и от ряда технологических параметров. К их числу относятся величина поля изображения, толщина пучка рентгеновского излучения и выбранный алгоритм реконструкции томограммы.

Матрица томограммы

После измерения детекторами ослабленного рентгеновского излучения электрические сигналы преобразуются (кодируются) в цифровые значения коэффициентов ослабления, которые распределяются в электронной матрице томограммы.

Матрица томограммы представляет собой электронную таблицу с равным количеством строк и столбцов (рис. 5.27). Матрица отражает пространственное распределение коэффициентов ослабления в изучаемом слое. Первоначально в матрицу записываются коэффициенты ослабления в каждой из использованных проекций. Совокупность всех исходных коэффициентов ослабления составляет так называемые проекционные данные (*projection data*) или сырые данные (*raw data*). Следующий этап заключается в формировании единой матрицы поперечной томограммы из набора проекционных данных. Конечное число,

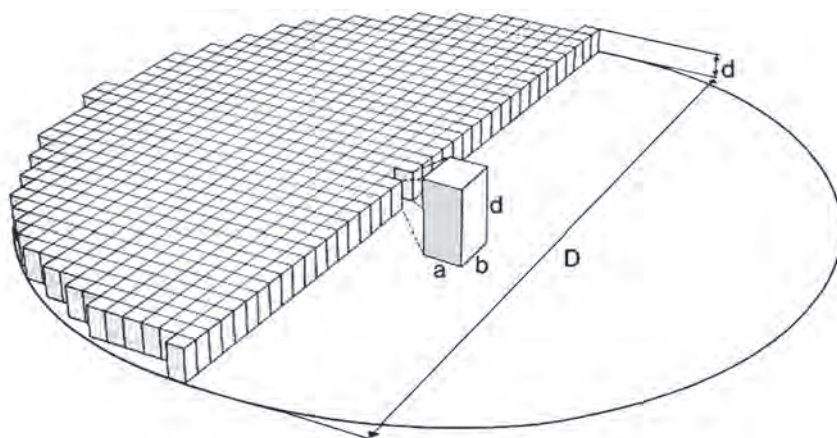


Рис. 5.27. Матрица компьютерной томографии: d — толщина томографического слоя; ab — пиксель; abd — воксель

записанное в каждой ячейке матрицы, является результатом вычисления среднего значения коэффициента ослабления в использованных проекциях с помощью определенной математической программы — алгоритма реконструкции томограммы.

Матрица томограммы состоит из элементарных ячеек — вокселей (*voxel — volume element*, элемент объема). В каждый воксель записываются суммарные коэффициенты ослабления рентгеновского излучения, собранные детекторами в различных проекциях и выраженные в числах Хаунсфилда. В современных установках матрица томограммы обычно состоит из 512^2 вокселей.

Грань вокселя, расположенная параллельно плоскости сканирования, определяется как пиксель (*pixel — picture element*, элемент картины). Размеры пикселей определяют пространственное разрешение в поперечной (аксиальной) плоскости сканирования. Чем меньше размеры пикселей, тем выше разрешающая способность, и наоборот. Эта закономерность напоминает особенности мозаичной картины, когда уменьшение размеров отдельных элементов мозаики делает изображение более четким и однородным. Размеры пикселей зависят от величины поля изображения (от англ. Field Of View, FOV — поле изображения), т.е. той части апертуры гентри, которая проецируется на матрицу томограммы.

Грани вокселя, параллельные продольной оси сканирования (ось z), определяются величиной коллимации или в последовательной КТ — толщиной томографического слоя. Чем меньше величина коллимации, тем меньше «продольный» размер вокселя, и наоборот. Уменьшение величины коллимации приводит к повышению пространственного разрешения вдоль продольной оси сканирования за счет ограничения частичного объемного эффекта.

В идеальной модели матрица компьютерной томограммы должна состоять из вокселей правильной кубической формы. При этом разрешающая способность в поперечной и продольной плоскости будет одинакова. Такие изображения называют изотропными. На практике получить такой результат крайне сложно. При обычном исследовании груди величина коллимации и, следовательно, величина граней вокселя вдоль продольной оси сканирования составляют 10 мм. Если величина поля изображения равна 35 см, что достаточно для получения изображения всей грудной клетки, размеры пикселя в стандартной матрице томограммы 512^2 составляют 0,68 мм. Каждый воксель в этом случае имеет форму параллелепипеда, но не куба, вытянутого вдоль продольной оси сканирования. В связи с этим разрешение в поперечной плоскости сканирования оказывается значительно больше, чем в продольном направлении. Если уменьшить толщину слоя до 1 мм, например при высокоразрешающей КТ, это различие существенно уменьшится. Однако исследовать такими

тонкими слоями весь объем анатомической области протяженностью 20–25 см невозможно из-за крайне высокой лучевой нагрузки.

Различия в пространственном разрешении вдоль различных плоскостей сканирования являются одной из важнейших причин низкой информативности многоплоскостных реформаций при КТ. Оптимальные изображения в сагиттальной или фронтальной плоскости можно получить лишь при минимальной толщине слоя, но при исследовании такого крупного объекта, как грудная клетка, для этого потребуется огромное количество томографических срезов. Реальная перспектива решения этой проблемы заключается в использовании многослойной спиральной КТ, при которой появляется реальная возможность уменьшить толщину прилегающих томографических слоев до 0,6 мм. В этом случае воксель приобретает почти правильную кубическую форму. Следовательно, разрешение вдоль любой оси, отличной от аксиальной плоскости, будет сопоставимо с разрешениями вдоль стандартной аксиальной плоскости.

Формирование изображения

Электронная матрица томограммы является основой для формирования изображения поперечного сечения объекта исследования. Такое изображение может быть представлено в двух видах: как полутоновая картина, состоящая из различных оттенков серого цвета или как таблица распределения абсолютных значений коэффициентов ослабления в матрице томограммы.

В первом случае результат сканирования выводится на монитор, где каждому пикселю присваивается определенный оттенок серой шкалы в зависимости от величины коэффициента ослабления. Низкими значениям соответствуют более темные участки изображения, высоким значениям — более светлые. Именно поэтому на компьютерных томограммах, как и на рентгенограммах, воздух изображается в виде участков темного (черного) цвета, мягкие ткани и кровеносные сосуды — серого, кости — светло-серого или белого.

Помимо собственно полутонового изображения, числовые значения коэффициентов ослабления могут быть представлены в виде таблицы на экране монитора или на бумаге после их распечатки с помощью принтера. Изучение пространственного распределения абсолютных значений коэффициентов ослабления иногда применяется для уточнения обычных денситометрических показателей, в частности при выявлении обызвествлений в патологических образованиях.

Числа Хаунсфилда

Коэффициенты ослабления рентгеновского излучения μ выражаются не в абсолютных величинах, а в относительных числах, нормированных по отношению к воде. Они называются *КТ-числами* (*CT numbers*), или единицами Хаунсфилда

(*Haunsfield units*, HU), и рассчитываются по следующей формуле:

$$\text{CT number} = 1000 \mu - \mu_{\text{воды}} / \mu_{\text{воды}},$$

где μ — коэффициент ослабления материала, для которого определяется число Хаунсфилда; $\mu_{\text{воды}}$ — коэффициент ослабления воды.

Исходя из представленной формулы, число Хаунсфилда для воды составляет 0 HU, а для воздуха — -1000 HU. Верхняя граница чисел Хаунсфилда переменна. Она определяется возможностями аппарата, прежде всего системы регистрации ослабленного излучения. В современных аппаратах диапазон чисел Хаунсфилда достигает 4096 HU. Это означает, что с помощью КТ теоретически возможно отличить анатомические структуры, различающиеся по степени поглощения рентгеновского излучения на 0,024% ($1/4096 \times 100\% = 0,024\%$).

Контрастное разрешение определяется как возможность различать объекты изображения, имеющие близкую оптическую плотность. Относительно высокая контрастная разрешающая способность КТ позволяет визуализировать объекты, которые на обзорных рентгенограммах и томограммах не получают самостоятельного отображения. Примером могут служить анатомические структуры средостения (перикард, камеры сердца, крупные сосуды), грудной клетки (мышцы, сосуды, лимфатические узлы), органы и ткани поддиафрагмального пространства.

Совокупность чисел Хаунсфилда составляет шкалу Хаунсфилда. Как уже было показано, нулевое значение числа Хаунсфилда соответствует коэффициенту ослабления рентгеновского излучения воды в нормальных условиях. Нижней границей шкалы является числовое значение коэффициента ослабления рентгеновского излучения воздухом и равно -1000 HU. Наибольшие значения коэффициентов ослабления регистрируются в пирамидах височной кости. Значения относительной плотности для большинства паренхиматозных органов составляют +30...+70 HU, крови в сосудах и камерах сердца — в пределах +40...+45 HU. Относительная плотность жировых тканей меньше плотности воды и колеблется от -30 до -120 HU.

Теоретически числа Хаунсфилда должны быть прямо пропорциональны коэффициентам ослабления. Однако правильность измерений сильно страдает от неточностей и несоответствий, вызываемых разнообразными артефактами. Кроме того, вычисленные коэффициенты ослабления существенно зависят от типа компьютерно-томографической установки, выбранных физико-технических условий сканирования, прежде всего величины напряжения генерирования излучения и экспозиции, многих других параметров. Поэтому для диагностических целей числа Хаунсфилда необходимо использовать с осторож-

ностью. Практический интерес имеют не столько абсолютные значения чисел Хаунсфилда, сколько возможность разграничить изучаемые объекты на однородные и неоднородные, а также выявить в них наличие мягкотканых структур, жировых включений, жидкости или обызвествлений.

Возможность не только визуально изучать исследуемый объект, но и проводить прямой денситометрический анализ с измерением коэффициентов ослабления в единицах Хаунсфилда — существенное преимущество КТ по сравнению с обычным рентгенологическим исследованием. При анализе рентгеновских снимков денситометрия также возможна, однако она является непрямой, опосредованной. Она основана на сопоставлении степени почернения рентгеновской пленки интересующей области и выбранного эталона, например алюминиевого клина. В КТ осуществляется прямая денситометрия в виде измерения и сопоставления коэффициентов линейного ослабления изучаемых структур. Это существенно повышает объективность исследования в сравнении с обычной рентгенографией и другими методами лучевой диагностики.

Электронные окна

Изображение поперечного среза на экране монитора представляет собой распределение различных оттенков серой шкалы, соответствующих определенным числовым значениям коэффициентов ослабления. Вычислительная машина КТ-установки способна различить до 4 тыс. значений коэффициентов ослабления и представить их в виде 4096 градаций серого цвета ($2^{12}=4096$). Однако воспроизвести все эти значения на экране монитора невозможно. Во-первых, глаз человека обычно воспринимает только 16–20 градаций серого цвета. Кроме того, матрица изображения современных видеоконтрольных устройств обычно включает 256^2 элементарных ячеек — пикселей. Соответственно, такие мониторы могут воспроизвести не более 256 градаций серого цвета. Число отображаемых оттенков теоретически можно увеличить до 512 и даже до 1024, но это приведет к значительному удорожанию аппаратуры и увеличению длительности формирования изображения за счет большего объема необходимой информации.

На экране монитора вся гамма серого цвета, включающая 256 градаций, разделена на 16 ступеней. Каждая из ступеней включает 16 последовательных значений шкалы плотностей ($4096/256=16$). Переход от матрицы томограммы, включающей 4096 градаций коэффициентов ослабления, к матрице изображения, отображающей только 256 градаций серого цвета, неизбежно приведет к потере значительной части информации. Контрастное разрешение уменьшится от 0,024 ($1/4096 \times 100\%$) до 0,4% ($1/256 \times 100\%$).

Для устранения этого несоответствия применяются так называемые электронные окна. Суть

электронного окна заключается в том, что заданный диапазон из 256 градаций серого цвета может быть произвольно размещен на любом участке шкалы Хаунсфилда. При этом оператор имеет возможность включать в электронное окно любую часть шкалы Хаунсфилда с помощью изменения ширины окна и его центра. Так, при ширине окна, равной 256 HU, каждая единица шкалы будет отображаться одной градацией серого цвета. В этом случае все числа Хаунсфилда, значения которых меньше нижней границы выбранного окна, будут изображаться на экране монитора черным цветом. Наоборот, числа Хаунсфилда, превышающие верхнюю границу окна, будут изображаться белым цветом. При визуальном анализе уменьшение ширины окна приводит к увеличению контрастности изображения, в то время как увеличение ширины окна делает изображение менее контрастным.

Окном (*Window*) называют определенную часть шкалы Хаунсфилда, которой соответствует перепад величины яркости экрана от белого до черного.

Ширина окна (*Window Width, WW*) — это величина разности наибольшего и наименьшего коэффициента ослабления, отображаемых данным перепадом яркости от белого до черного цвета.

Уровень окна (*Window Level, WL*) — это величина коэффициента ослабления, соответствующая середине окна. Изменение уровня окна позволяет перемещать его в сторону больших или меньших значений чисел Хаунсфилда.

Ширина и уровень окна выбираются оператором, исходя из условий наилучшего изучения определенной группы тканей (рис. 5.28). Так, коэффициенты ослабления большинства мягких тканей (кожных покровов, мышц, сухожилий), паренхиматозных органов, лимфатических узлов и кровеносных сосудов находятся в пределах +30...+70 HU. Жировая клетчатка имеет более низкую плотность (–30...–120 HU). При изучении на компьютерных томограммах этих структур, а также патологических образований в грудной полости, жидкости в плевральных полостях, безвоздушных участков легочной ткани, необходимо использовать относительно узкое окно (350...500 HU) при уровне окна +35...+45 HU. Такое окно условно обозначается как **мягкотканное** (*soft window*).

Коэффициенты ослабления собственно легочной ткани составляют –700...–900 HU. Воздух в просветах крупных бронхов имеет существенно

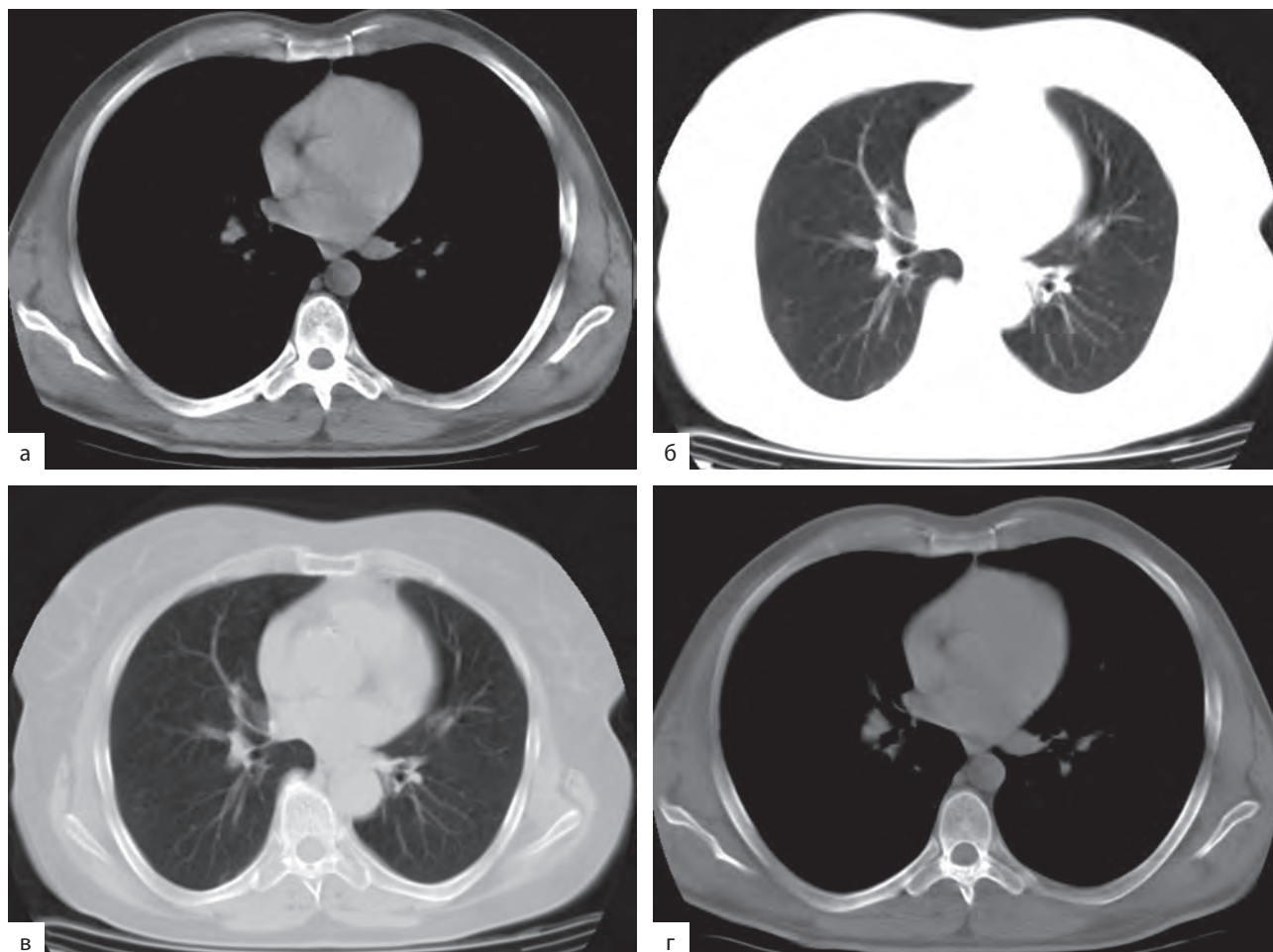


Рис. 5.28. Компьютерная томография. Электронные окна: а — мягкотканное; б — легочное; в — плевральное; г — костное

меньшую плотность (-1000 HU), в то время как кровь в сосудах легких — значительно большую (в среднем $+40$ HU). Для получения оптимального изображения легочной ткани с содержащимися в ней сосудами, бронхами, листками плевры и другими «мягкотканными» структурами ширина окна должна быть увеличена до $800...2000$ HU, а уровень окна смещен в сторону низких значений коэффициентов ослабления ($-300...-800$ HU). Такие параметры характерны для легочного и плеврального окон.

Легочное окно (*lung window*) характеризуется относительно небольшой шириной (1000 HU), уровень его соответствует -800 HU. Изображение отличается высокой контрастностью, что позволяет детально оценить состояние воздухоносной легочной ткани, элементы легочного рисунка, выявить воздушные полости в легочной ткани. Вместе с тем избыточная контрастность может привести к искажению контуров мягкотканых структур и сосудов на границе с легочной тканью. Этот эффект особенно важно учитывать при изучении стенок бронхов и междолевой плевры. Применение одного легочного окна может привести к ошибочному заключению об утолщении стенок бронхов и листков плевры при отсутствии в них патологических изменений.

Плевральное окно (*pleural window*) характеризуется значительно большей шириной и более высокими значениями центра: уровень окна достигает $-250...-500$ HU при ширине $1500...2000$ HU. В этом режиме контрастность изображения уменьшается, что позволяет более объективно оценивать контуры сосудов и бронхов, грудной стенки и плевры.

Коэффициенты ослабления костной ткани обычно превышают $+100$ HU и могут достигать $+2000...+4000$ HU (например, компактное вещество височной кости). Из-за значительных различий в плотности компактного и губчатого вещества кости ширина окна при изучении костей должна быть значительной, в пределах $1000...2000$ HU. Уровень окна необходимо сместить в сторону более высоких значений коэффициентов ослабления: $+150...+350$ HU. Такое окно определяется как **костное** (*bone window*).

В повседневной работе при исследовании органов грудной полости помимо мягкотканного можно применять одно из двух окон, легочное или плевральное, в качестве основного. Важен не столько выбор конкретных параметров электронного окна, сколько сохранение их значений постоянными в процессе исследования всех пациентов. Это позволяет избежать диагностических ошибок и получать сопоставимые отпечатки компьютерных томограмм при повторных исследованиях.

После окончания исследования производится фильмирование изображений и архивирование их на магнитные носители. Фильмирование может осуществляться на рентгеновскую пленку с

помощью мультимедийной камеры или лазерной камеры. Широкое распространение в нашей стране получили способы переноса изображений на бумагу посредством обычного лазерного принтера, возможных при наличии специальных программ перевода изображений с жесткого диска рабочей консоли в персональный компьютер. Исходя из экономических соображений, фильмирование всех полученных изображений проводится только на установках для пошаговой КТ. В спиральной КТ количество изображений может достигать нескольких десятков и даже сотен, поэтому преобразование их всех в твердые копии слишком дорого.

Протоколы сканирования

КТ органов дыхания как самостоятельное диагностическое исследование включает несколько последовательных этапов, к числу которых следует отнести:

- изучение данных клинического обследования больного;
- анализ результатов предшествующего рентгенологического и бронхологического исследований;
- определение цели и задач КТ;
- определение параметров сканирования с учетом характера предполагаемой патологии, психосоматического состояния пациента и технических возможностей КТ-установки;
- регистрация, укладка больного и выполнение процедуры сканирования;
- предварительный анализ результатов КТ на рабочей консоли;
- постпроцессорная обработка изображений с построением в случае необходимости и возможности многоплоскостных реформаций и трехмерных преобразований;
- анализ полученных результатов (на рабочей станции) и сопоставление их с данными других диагностических исследований;
- оформление протокола исследования с описанием выявленных изменений, заключением и рекомендациями по дальнейшему обследованию или верификации выявленных изменений;
- архивирование изображений, оформление технической документации.

Все исследование можно условно разделить на три части. Первая часть состоит в изучении медицинских документов больного, определении задач исследования, необходимых методик и параметров сканирования. План проведения КТ органов дыхания определяется не только конкретными задачами исследования, но и состоянием больного на момент его выполнения, а также техническими возможностями аппарата. Вторая часть представляет собой собственно процедуру сканирования. Третья часть включает анализ результатов исследования и оформление заключения.

Первичное КТ-исследование органов грудной полости должно проводиться в определенной последовательности.

I. Стандартное исследование.

II. Применение *специальных методик*, к числу которых относятся:

- прицельная реконструкция томограмм с применением специальных алгоритмов и изменением толщины томографического слоя, в том числе высокоразрешающая КТ;
- КТ-ангиография;
- динамическая КТ;
- полипозиционные исследования;
- экспираторная КТ.

Стандартное исследование является обязательным для всех больных вне зависимости от характера выявленных или предполагаемых патологических изменений. Оно заключается в выполнении серии примыкающих томографических срезов от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов на высоте задержанного вдоха без применения контрастного усиления. Следует иметь в виду, что при КТ могут быть выявлены патологические изменения, невидимые на обзорных рентгенограммах и томограммах. Чаще это наблюдается у больных интерстициальными болезнями легких и эмфиземой, метастазами злокачественных опухолей в легкие, БЭ, ТЭЛА. Поэтому искусственное ограничение области исследования только зоной изменений, видимых на рентгеновских снимках, может привести к грубым диагностическим ошибкам. Уменьшение зоны исследования возможно лишь при повторных КТ-исследованиях, в которых решаются частные задачи: уточнение характера уже выявленных изменений, динамическое наблюдение, пункционная биопсия и др.

Исследование начинают с выполнения обзорной цифровой рентгенограммы (топограммы, сканограммы), которая представляет собой обзорный снимок грудной полости в прямой проекции. Оценка состояния органов грудной полости по топограмме не проводится, поскольку выдержка при ее выполнении составляет 3–5 с. Цифровая рентгенограмма предназначена для определения уровня первого поперечного среза или всей зоны (нескольких зон) предстоящего сканирования. По окончании исследования на ней отображается положение всех выполненных поперечных томограмм с указанием их порядкового номера.

После определения уровня первой поперечной томограммы выполняют серию примыкающих томографических срезов от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов. Исследование проводят в положении больного на спине с заведенными за голову руками. Сканирование проводят на высоте обычного (не форсированного) вдоха. Томограммы восстанавливают в стандартном алгоритме реконструкции, поле изображения составляет 35–40 см, в зону

интереса включается весь поперечный срез грудной полости.

После сканирования врач анализирует полученные изображения на экране монитора с использованием различных электронных окон, из которых два — мягкотканное и легочное, являются обязательными и стандартными. Первичный анализ изображений позволяет подтвердить, предположить или исключить наличие патологических изменений в грудной полости. При отсутствии изменений исследование может быть закончено уже на этом этапе.

В случае выявления на стандартных томограммах патологических изменений определяют их локализацию, проводят анатомический и денситометрический анализ. При необходимости уточнить характер патологии применяют специальные методики КТ-исследования.

Необходимо учитывать, что проведение специальных методик исследования органов дыхания требует дополнительных затрат времени, увеличивает лучевую нагрузку, нередко связано с введением КВ. Поэтому их применение должно быть обоснованным и направлено на решение конкретной клинической задачи.

Высокоразрешающая компьютерная томография

Основой технологии высокоразрешающей КТ являются уменьшение толщины томографического слоя до 1–2 мм и использование алгоритма высокого пространственного разрешения (костного алгоритма). Еще большее повышение разрешающей способности достигается с помощью прицельной реконструкции, при которой величина поля изображения адаптирована к анатомическим размерам индивидуальной грудной полости (рис. 5.29).

Обычно томограммы выполняют при минимально возможном времени оборота рентгеновской трубки, с использованием стандартной матрицы 512×512 элементов. Сила тока колеблется в пределах 200–300 мА, напряжение составляет 120–140 кВ. В последние годы широко обсуждается вопрос о целесообразности использования низкодозной высокоразрешающей КТ. Основным преимуществом такой технологии является снижение лучевой нагрузки на пациента, особенно при выполнении серии томограмм с интервалом в 1 см. Большинство авторов не нашли существенных различий при изучении выраженных изменений в легочной ткани с помощью обычной и низкодозной технологии. Тем не менее в ряде исследований показано, что уменьшение силы тока до 40–60 мА может привести к пропуску минимальных зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Поэтому к низкодозной КТ как первичному исследованию следует относиться с осторожностью. Применение низкодозной высокоразрешающей КТ оправдано при повторных исследованиях. Обычно их выполняют для

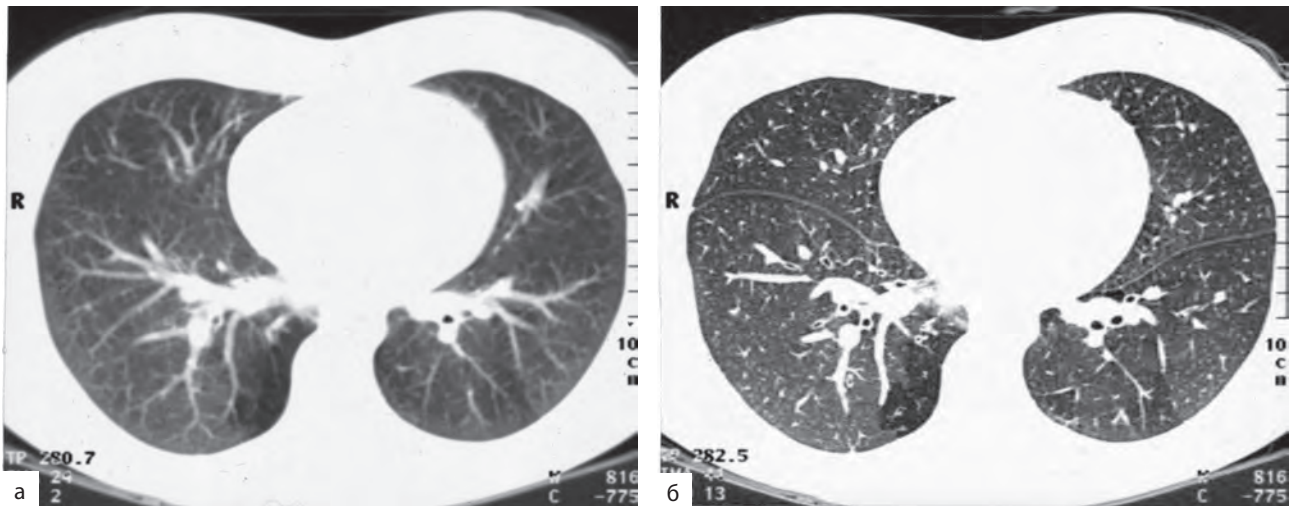


Рис. 5.29. Компьютерная томография высокого разрешения. В сравнении с обычной компьютерной томограммой (а) использование технологии высокого разрешения (б) позволяет улучшить изображение мелких анатомических структур, таких как бронхи, сосуды и листки междолевой плевры

динамического наблюдения за больными на фоне лечения или после его окончания.

Стандартное исследование проводят от верхушек до диафрагмы при шаге стола 1 см, в положении больного на спине, на животе или на спине и на животе. Оптимальное количество томограмм и положение больного определяются клинической ситуацией. Например, профессиональный анамнез определяет высокую вероятность развития фиброзных изменений в кортикальных отделах задних, гравитационно-зависимых зонах легких. Для разграничения их с зонами функциональной гиповентиляции необходимо заранее предусмотреть выполнение томограмм в положении больного как на спине, так и на животе.

Несмотря на отсутствие единого мнения о стандартном протоколе высокоразрешающей КТ, для пациентов с предполагаемым диффузным заболеванием легких рекомендуется выполнять полноценную серию томограмм в условиях высокого разрешения в качестве первоочередного и, как правило, единственного исследования. При этом толщина слоя составляет 1–2 мм, шаг стола — 1 см, томограммы выполняются от верхушек легких до диафрагмы. Дальнейшая тактика, в том числе выполнение стандартного сканирования, исследование в положении больного на животе, экспираторная КТ и другие методические приемы, определяется выявленными при высокоразрешающей КТ изменениями.

Контрастное усиление

Необходимость введения КВ при КТ обусловлена недостаточным контрастным разрешением метода. При любых рентгенологических процедурах, в том числе и КТ, принципиально возможно различить четыре основных составляющих: кости и обызвествления, жир, мягкие ткани и жидкость, воздух. Контрастное разрешение при КТ значи-

тельно выше, чем при обычных рентгенологических исследованиях. Поэтому применение КТ позволяет не только более точно разграничить все четыре составляющие друг от друга, но и в большинстве случаев отличить жидкость от мягкотканых структур. Наибольшие проблемы возникают при попытках разграничения отдельных мягких тканей друг от друга, например мягкотканых образований от собственных тканей паренхиматозного органа, и крови от мягкотканых структур. Несмотря на имеющиеся отличия в величинах коэффициентов линейного ослабления крови и отдельных мягких тканей, они могут быть недостаточны для визуальной или денситометрической дифференцировки. Для устранения этого недостатка применяют методики усиления изображения или контрастного усиления.

Контрастное усиление представляет собой технологию повышения естественного контраста тканей или жидкостей с помощью экзогенных или эндогенных веществ. Термин «контрастное усиление» иногда применяется и для отдельных процедур постпроцессорной обработки изображений. В рентгенологических и КТ-исследованиях обычно применяют экзогенные КВ, которые могут ослаблять рентгеновское излучение в большей или меньшей степени, чем ткани организма.

В КТ искусственное повышение контрастного разрешения достигается путем внутривенного введения йодсодержащих водорастворимых КВ. Другие виды КВ, в частности газообразные, йодсодержащие жирорастворимые, используются исключительно редко. Взвесь солей бария вообще препятствует проведению КТ-исследования из-за чрезмерной контрастности и возникающих при этом артефактов. Предпринимались отдельные попытки проводить КТ в условиях искусственного пневмомедиастинума, пневмоторакса, пневмо-

перитонеума, однако широкого распространения такие методики не получили.

Принципиально различают две фазы распространения йодсодержащих водорастворимых КВ при введении их в сосудистое русло: сосудистую и паренхиматозную. Сосудистая фаза связана с прохождением КВ через сосудистое русло и длится несколько секунд или десятков секунд. Паренхиматозная фаза обусловлена накоплением КВ в тканях организма. Выведение йодсодержащих КВ на 98% происходит через почки.

Основным вариантом контрастного усиления при исследовании органов дыхания является КТ-ангиография. Это исследование предполагает быстрое внутривенное введение значительного объема водорастворимого КВ при одновременном сканировании выбранной области исследования. Технологию КТ-ангиографии позволяет изучать внутренне просветы сосудов и камер сердца, отличать сосуды от прилежащих мягкотканых анатомических структур и патологических образований, а при необходимости определять степень накопления КВ в патологических образованиях. Без введения КВ не представляется возможным отличить кровь в просвете сосуда от стенки сосуда, выявить сужение внутреннего просвета за счет тромбообразования, а также утолщение, расслоение или повреждение сосудистой стенки. При нативном КТ-исследовании достаточно отчетливо видны лишь внешние контуры сосуда, причем в случае если он окружен жировой или легочной тканью (рис. 5.30).

Очевидно, что детальная оценка сосудов у больных с новообразованиями грудной полости, аневризмами аорты, сосудистыми мальформациями, тромбоэмболией ЛА, травмами груди имеет большое клиническое значение. Традиционно патологические изменения сосудов у этой категории больных оцениваются с помощью обычной ангиографии (аортографии, АПГ, верхней или нижней

кавографии и т.п.) или в последние годы МРТ. Большие потенциальные возможности УЗИ не могут быть реализованы при исследовании большинства сосудов грудной полости из-за наличия воздуходержащей легочной ткани.

Изображение сосудов грудной полости при КТ существенно различается в зависимости от их топографии. Внутрилегочные сосуды, включая крупные артерии и вены малого круга кровообращения в корне легкого, окружены воздуходержащей легочной тканью и поэтому в норме отчетливо видны без дополнительного контрастирования. Сосуды средостения и грудной клетки выявляются только в том случае, если они окружены жировой клетчаткой. Как правило, прослойки жира в средостении недостаточно выражены у детей, подростков, лиц астенической конституции, что существенно затрудняет оценку сосудов. Еще большие трудности возникают при наличии мягкотканых образований в средостении, корне легкого или легочной ткани.

На протяжении последних лет спиральная КТ-ангиография стала стандартной методикой для диагностики ТЭЛА, определения стадии опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях грудной полости, оценки разнообразных вариантов и аномалий развития сосудов малого и большого круга кровообращения.

Успех исследования сосудов грудной полости зависит от правильно подобранных параметров сканирования и параметров введения КВ, в том числе его объема, концентрации, скорости введения, времени задержки сканирования. Правильный выбор перечисленных параметров является довольно сложной задачей, которая должна решаться врачом-рентгенологом при планировании каждого ангиографического исследования. Наличие в грудной полости сосудов как малого, так и большого круга кровообращения предъявляет особые требования к проведению КТ-ангиографии этой анатомической области.

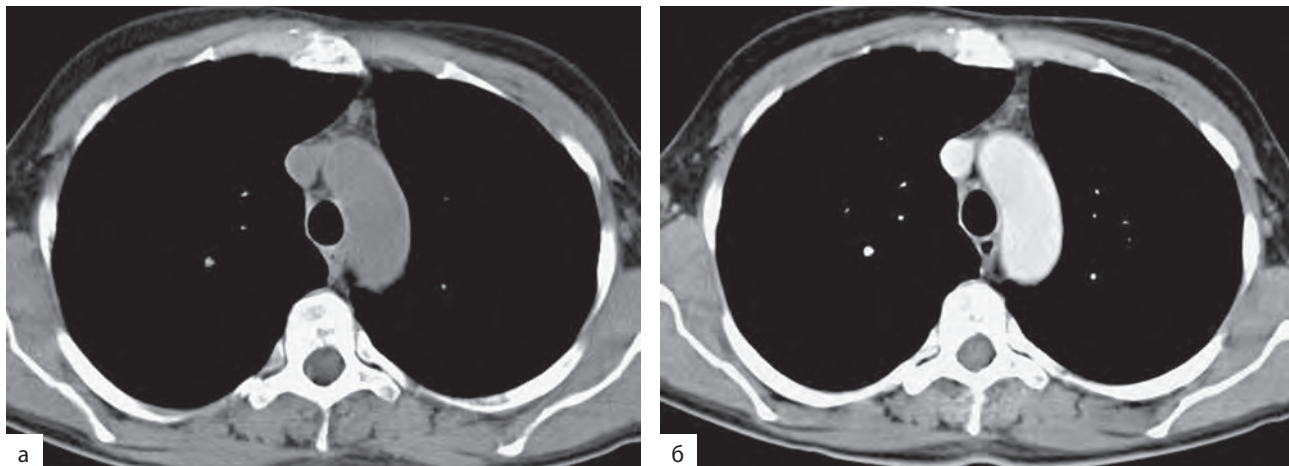


Рис. 5.30. КТ-ангиография. Нативное исследование (а) и болюсное усиление (б)

В целом, КТ-ангиография как самостоятельное исследование должно соответствовать следующим требованиям:

- хорошая переносимость и отсутствие осложнений;
- воспроизводимость при последующих исследованиях;
- применимость для большинства клинических ситуаций;
- выполнение с оптимальным (минимально возможным) количеством КВ;
- повышение плотности крови в системных и легочных артериях, камерах сердца должно быть не менее 150 НУ в сравнении с нативным исследованием;
- отсутствие артефактов, в том числе от КВ в верхней полой вене и брахиоцефальной вене на стороне введения.

Перед выполнением КТ-ангиографии всем больным проводят нативное исследование всей грудной клетки без введения КВ. Оно необходимо для первичного анализа патологических изменений в легочной ткани, плевре и средостении. Нативное исследование позволяет выявить обызвествления в лимфатических узлах, стенках сосудов, внутрисосудистых тромбах, а также рентгеноконтрастные инородные тела, которые могут быть пропущены после введения КВ. Наконец, бесконтрастное исследование помогает выбрать оптимальное положение и протяженность зоны сканирования.

Результативность КТ-ангиографии определяется несколькими факторами, наиболее важными из которых являются: 1) технологии сканирования выбранной области и реконструкции томограмм, 2) способ введения, объем, концентрация и скорость введения КВ.

Выбор величины коллимации осуществляется исходя из двух основных соображений. Во-первых, длительность одного и единственного цикла сканирования должна соответствовать возможностям пациента задержать дыхание на необходимом временном интервале. Во-вторых, целесообразно выбирать минимально возможную величину коллимации для ограничения частичного объемного эффекта и повышения пространственного разрешения. Уменьшение величины коллимации имеет исключительно большое значение для изучения мелких, сегментарных и субсегментарных легочных артерий, диаметр которых составляет 2–3 мм.

Сканирование необходимо выполнять при полностью задержанном дыхании. Это не исключает выполнение исследования при поверхностном дыхании пациентов с тяжелой дыхательной или СН. Однако в этом случае правильная трактовка выявленных изменений возможна только на уровне крупных легочных артерий, расположенных в средостении. Кроме того, построение информативных двух- и трехмерных преобразований оказывается невозможным. Наиболее выгодной фазой

дыхательного цикла для проведения КТ-ангиографии является глубокий вдох. Физиологические исследования показали, что в момент окончания глубокого вдоха возрастает сопротивление в мелких кровеносных сосудах легкого из-за сдавливания их растянутыми воздухом альвеол. Это обстоятельство создает условия для замедления скорости прохождения болюса КВ в сосудах малого круга кровообращения.

Вторая группа параметров КТ-ангиографии определяет способ введения, объем и концентрацию КВ. Обязательным условием выполнения КТ ангиографии является наличие механического шприца инжектора, позволяющего точно определять скорость введения КВ в диапазоне 2–7 мл/с. Объем шприца должен быть не менее 100 мл, предпочтительнее 150–200 мл. Для успешного проведения ангиографического исследования необходим надежный доступ к периферической вене. В комплекте с ангиографическим шприцем обычно предлагается игла, с помощью которой может осуществляться пункция вены локтевого сгиба, кисти или голени. Однако быстрое введение КВ через иглу при ангиографических исследованиях нередко сопровождается осложнениями. При смещении пациента в момент сканирования относительно неподвижного автоматического инжектора, а также при большой скорости введения (более 3 мл/с) игла нередко выходит из вены, что приводит к экстравазальному распространению КВ. Использование вместо иглы гибкого катетера для периферических вен позволяет повысить надежность доступа в вену, а также увеличить скорость введения КВ. Катетер № 20 позволяет вводить КВ со скоростью 3–4 мл/с, при использовании более толстого катетера № 18 или 16 скорость введения можно увеличить до 5–7 мл/с.

Обычно проводят пункцию вены на внутренней поверхности локтевого сгиба. При невозможности такого доступа катетер может быть установлен в вене кисти, голени или стопы. В этом случае скорость введения КВ должна быть уменьшена до 3 мл/с. Удобным вариантом введения КВ является подключичный катетер в случае, если он установлен до начала исследования для проведения инфузионной терапии. В первые секунды введения врач должен находиться в процедурной и наблюдать за прохождением КВ через катетер. При возникновении любых осложнений введение немедленно прекращается.

Для получения достаточной степени контрастного усиления сосудов на протяжении всего цикла спирального сканирования необходимо соблюдение следующего принципа: время сканирования и время введения КВ должны быть одинаковыми и смещены относительно друг друга по времени на величину *задержки сканирования*. Соблюдение этого принципа позволяет уменьшать дозу вводимого КВ до 100 мл при исследовании всех боль-

ных вне зависимости от характера патологических изменений.

При исследовании груди оптимальная задержка сканирования обычно составляет 10–12 с. У пациентов старше 50 лет, а также при наличии порока сердца, СН и легочной гипертензии задержка может увеличиваться до 15–18 с и даже 25 с. При введении КВ через центральный венозный катетер, в частности у больных с тяжелыми травмами и ранениями груди, отмечается значимое снижение величины задержки сканирования, в среднем на 4 с. Для определения индивидуальной величины задержки сканирования целесообразно использовать введение пробного болюса и предварительное изучение его циркуляции по крупным сосудам. Это имеет большое значение и для определения индивидуальной чувствительности пациента к йодсодержащим контрастным веществам, особенно при наличии аллергических реакций в анамнезе.

Линейные артефакты, обусловленные чрезмерно высокой концентрацией КВ в венозной крови, протекающей по полой вене, возникают при значении чисел Хаунсфилда более +800...+1000 НУ. Такие артефакты искажают изображение как собственно венозных сосудов, так и прилежащих к ним анатомических структур и патологических образований. Это затрудняет оценку состояния восходящей части и дуги грудной аорты при аневризматическом их расширении, ветвей ЛА при тромбозах, новообразований средостения при определении распространенности опухолевого процесса.

Скорость введения КВ при КТ-ангиографии груди варьирует в пределах 3–5 мл/с. Установлено, что повышение скорости введения КВ от 3 до 5 мл/с приводит к повышению плотности контрастированной крови в ЛА в среднем на 50 НУ. Установлено, в повседневной практике надежные результаты можно получить, если объем вводимого йода в процессе КТ-ангиографии составляет 500–600 мг/с.

Выбор осмолярности КВ для КТ ангиографии до настоящего времени остается предметом дискуссии. При одинаковой концентрации йода высокоосмолярные КВ (около 1500 мосм/кг H_2O) и низкоосмолярные КВ (менее 600 мосм/кг H_2O) имеют одинаковые коэффициенты линейного ослабления рентгеновского излучения. Поэтому стремление снизить осмолярность КВ для более эффективного контрастирования сосудов и внутренних органов не является оправданным. Основным преимуществом низкоосмолярных КВ является лучшая их переносимость.

Ряд проспективных рандомизированных исследований двух последних десятилетий посвящен сравнению двух групп КВ. В исследовании Katayama et al. (1990), основанном на 337 647 введениях КВ, установлено возникновение тяжелых реакций у 0,22% и крайне тяжелых реакций

у 0,04% пациентов при использовании высокоосмолярных препаратов. У пациентов, получавших низкоосмолярные КВ частота реакций снизилась соответственно до 0,04 и 0,004%. По одному летальному исходу было зарегистрировано в каждой группе. Сопоставимые результаты были получены Schrott et al. (1986) и Wolf et al. (1989), но без летальных исходов. Во всех исследованиях отмечается значительное уменьшение частоты побочных реакций в виде тошноты, рвоты, головокружения, озноба и др. Еще более выраженное различие в частоте побочных реакций и осложнений на введение КВ отмечено в группах больных с аллергическими реакциями в анамнезе и с уже возникавшими ранее реакциями на введение КВ. Эти данные свидетельствуют о безусловных преимуществах низкоосмолярных КВ, которые заключаются в уменьшении частоты побочных реакций и в лучшей переносимости таких препаратов.

Магнитно-резонансная томография

Теоретические исследования в области промышленной спектроскопии в середине прошлого века и последующее изучение эффекта ядерно-магнитного резонанса в биологических объектах в 1970-х годах, проведенные Paul C. Lauterbur и Peter Mansfield, были реализованы в методе МРТ. Первый образец такого прибора был продемонстрирован в 1982 г., а в 2004 г. оба ученых стали лауреатами Нобелевской премии. В настоящее время в мире ежегодно проводится более 60 млн диагностических МР-исследований, причем ежегодный прирост количества исследований оказывается наибольшим среди всех технологий диагностической радиологии. Основными направлениями развития МРТ являются исследования так называемых мягкотканых структур, таких как головной и спинной мозг, межпозвоночные диски и крупные суставы, паренхиматозные органы живота и таза, а также крупные сосуды.

При обследовании больных с патологией органов дыхания МРТ применяется значительно реже. Несомненными преимуществами метода в оценке состояния грудной полости являются: более высокая в сравнении с КТ контрастная (тканевая) чувствительность, возможность визуализации движущейся крови без внутривенного введения КВ, отсутствие ионизирующего излучения, многопроекционное представление результатов исследования. Многочисленные исследования показали, что результаты МРТ и КТ с болюсным внутривенным контрастированием в оценке первичной опухоли и метастазов в регионарные лимфатические узлы имеют большое сходство. Отмечены некоторые преимущества МРТ в выявлении инвазии опухолевого узла в грудную стенку, разграничении центрально расположенной опухоли и обтурационного пневмонита, оценке лимфатических узлов средостения (рис. 5.31). Однако эти

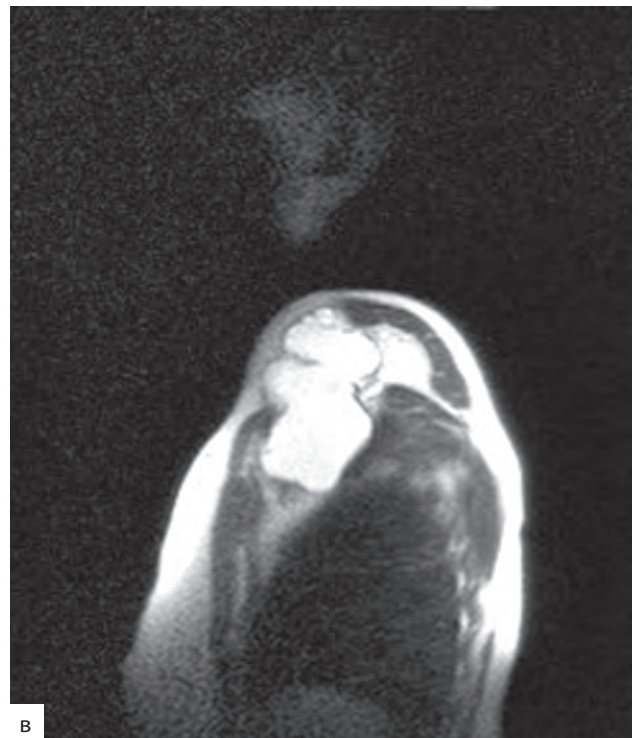
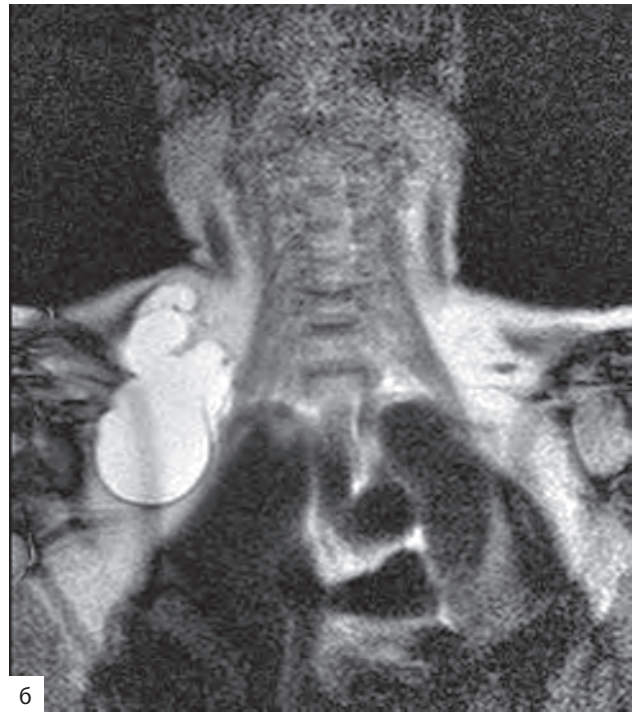


Рис. 5.31. Магнитно-резонансная томография при боковой кисте шеи с распространением на грудную стенку: а — КТ-реформация в сагиттальной плоскости; б — МРТ во фронтальной плоскости; в — МРТ в сагиттальной плоскости

преимущества не являются общепризнанными, во многом зависят от структуры изучаемых больных и технологических характеристик используемого оборудования, а также в большинстве случаев не оказывают существенного влияния на лечебно-диагностический процесс.

В диагностике заболеваний органов дыхания, в том числе рака легкого, МРТ имеет ограниченное значение. Это обусловлено трудностями оценки ретикулярных и мелкоочаговых изменений в ле-

гочной ткани, невозможностью правильной интерпретации обызвествлений, сложностью проведения одномоментного исследования нескольких анатомических зон, например области груди при наличии первичной опухоли в легком и области живота для исключения метастатического поражения печени и других органов. В большинстве лечебных учреждений МРТ по-прежнему остается более длительной, дорогостоящей и труднодоступной процедурой. Появление мультidetек-

торной КТ позволило представлять данные КТ в любой плоскости с одинаковым разрешением, что сопоставимо с технологией МР-исследования. Использование метода ограничено для пациентов с одышкой, при тяжелом их состоянии, в послеоперационном периоде.

В настоящее время МРТ используется как уточняющий метод при обследовании больных раком легкого, проведение которого показано после или вместо КТ при соответствующих показаниях. К ним относятся:

- непереносимость рентгеноконтрастных веществ;
- невозможность проведения спиральной КТ-ангиографии;
- опухоли верхней борозды;
- опухоли паравerteбральной локализации с высоким риском распространения в спинномозговой канал;
- кортикоплевральные опухоли при трудности оценки изменений грудной стенки по данным УЗИ и КТ;
- дифференциальная диагностика тканевых и кистозных образований в легком и средостении при невозможности дифференциальной диагностики по данным УЗИ и КТ.

В некоторых клиниках показания к проведению МРТ расширяются за счет более частого использования метода при центральном раке легкого и при стадировании злокачественных новообразований. Особенно это касается ситуаций, когда технический уровень КТ не соответствует существующим стандартам диагностики и стадирования рака легкого.

Радионуклидная диагностика и позитронно-эмиссионная томография

В основе радионуклидной диагностики лежит явление радиоактивности, открытое в конце XIX в. французским физиком Анри Беккерелем. За это открытие он был удостоен Нобелевской премии в 1903 г. Излучение, обнаруженное Беккерелем, стали называть сначала беккерелевыми лучами, по аналогии с рентгеновскими. Однако оказалось, что новое излучение не однородное, а складывается из трех составляющих, которые стали именовать по первым буквам греческого алфавита — α -, β - и γ -излучение.

Альфа-излучение ($^4\alpha^2$) представляет собой поток атомов гелия, лишенных электронов. Альфа-частица имеет двойной положительный заряд (два протона и два нейтрона) и массу, равную 4 атомным единицам. Пробег α -частиц в теле человека составляет несколько десятков микрон.

β -Излучение — это поток β -частиц, т.е. электронов (e^{-1}) или позитронов (β^{+}). Каждая частица обладает одним элементарным положительным или отрицательным электрическим зарядом. Масса электрона составляет всего около 1/1840 массы

атома водорода. Электроны, образовавшиеся при распаде радионуклидов, проникают на несколько миллиметров в ткани человека.

Гамма-излучение — электромагнитное излучение, испускаемое при радиоактивном распаде. Свойства γ -излучения определяются короткой длиной волны (λ) и высокой энергией кванта (E). Оно имеет высокую проникающую способность и оказывают выраженное биологическое действие.

Современная радионуклидная диагностика основана на регистрации γ -квантов, испускаемых непосредственно радиоактивными нуклидами при их распаде (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная КТ) либо образующихся при взаимодействии позитронов, испускаемых нуклидом, с электронами окружающих атомов.

Регистрация γ -квантов производится несколькими способами: подсчетом ионизаций в ионизационных камерах и газоразрядных счетчиках или фиксации пробега γ -квантов в некоторых веществах при попадании в них ионизирующих излучений, так называемых сцинтилляторах.

Необходимым элементом любого радионуклидного исследования является радиофармпрепарат, который вводится в организм пациента в определенной дозе. Радиофармацевтическим препаратом (РФП) называется химическое соединение, содержащее в своей молекуле определенный радиоактивный нуклид, которое вводится в организм человека с диагностической или лечебной целью. Накопление РФП в исследуемом органе или тканях позволяет судить прежде всего об их функциональном состоянии и метаболической активности. Эти данные имеют большое значение в выявлении зон повышенной и сниженной перфузии легочной ткани, могут оценивать активность воспалительного процесса в легких или лимфатических узлах, выявлять повышенную метаболическую активность опухолевых тканей любой локализации.

Большинство РФП, меченных γ -излучающими нуклидами, искусственно синтезированы. Эти химические соединения тем или иным образом отображают функцию органов и тканей или имитируют естественные метаболиты организма. В последние годы разработаны РФП на основе естественных химических соединений или их аналогов, которые более точно отражают течение биологических процессов при различных заболеваниях.

Основные требования, предъявляемые к РФП:

- низкая радиотоксичность, от которой зависит лучевая нагрузка на пациента и персонал;
- относительно короткий период полураспада;
- удобный для регистрации γ -излучения энергетический спектр;
- соответствующие биологические свойства, определяющие участие в метаболизме и позволяющие решать конкретные диагностические задачи;

- соответствующая фармакодинамика, при которой РФП быстро выводится из организма.

Радионуклиды с физическим периодом полураспада в несколько недель принято считать долгоживущими, в несколько дней — среднеживущими, в несколько часов — короткоживущими, в несколько минут — ультракороткоживущими.

Время пребывания радионуклида в организме характеризуется периодом физического полураспада нуклида ($T_{1/2}$) и временем биологического полувыведения РФП из организма. Для ядерной медицины в плане радиационной безопасности оптимальны короткоживущие γ -излучающие нуклиды (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{113}In , ^{199}Tl , ^{201}Tl , ^{123}I) и ультракороткоживущие нуклиды (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{68}Ga , ^{82}Rb). Все РФП можно подразделить на органотропные, опухолотропные, т.е. специфические для данных тканей и органов, и соединения без выраженной селективности.

Основные типы аппаратов и принципы регистрации γ -квантов

В зависимости от способа и типа регистрации излучений все радиометрические приборы разделяются на следующие типы:

- лабораторные радиометры для измерения радиоактивности отдельных образцов или проб различных биологических сред;
- дозкалибраторы для измерения величины абсолютной радиоактивности образцов или растворов радионуклидов;
- медицинские радиометры для измерения радиоактивности всего тела или отдельного органа;
- радиографы для регистрации динамики перемещения РФП в органах с представлением информации в виде кривых;
- профильные сканеры для регистрации распределения РФП в теле больного либо в исследуемом органе с представлением данных в виде изображений (сканеры) или в виде кривых распределения;
- сцинтилляционная γ -камера — для регистрации динамики перемещения РФП, а также для изучения его распределения в теле больного и исследуемом органе.

В настоящее время все функции радиографов и сканеров совмещают в себе современные сцинтилляционные γ -камеры.

Испускаемые радионуклидами γ -кванты распространяются в теле пациента прямолинейно во всех направлениях. Они улавливаются специальными детекторами, расположенными вблизи тела пациента. Поскольку детектор имеет плоскую поверхность и находится во время исследования в одной плоскости по отношению к телу, улавливаются только γ -кванты, распространяющиеся в этой плоскости.

В общем виде устройство любого радиодиагностического прибора включает в себя следующие части:

- сцинтилляционное устройство (детектор), осуществляющее преобразование γ - или β -излучения

в энергию квантов света, а затем — в электрические сигналы;

- усилитель электрических импульсов, поступающих со сцинтилляционного устройства;
- амплитудный анализатор импульсов — устройство, дифференцирующее поступающие с усилителя сигналы;
- устройство регистрации и представления информации — преобразователь сигналов дифференциального дискриминатора в цифровую, графическую или визуальную информацию;
- специализированный или универсальный компьютер для управления процессом сбора и обработки данных.

Совершенствование γ -камер и разработка нового программного обеспечения привели к созданию γ -камер с функцией томографии. Методика исследования получила название однофотонной эмиссионной КТ. Основными ее преимуществами являются возможность получения томографических срезов изучаемых органов и анатомических областей при активном использовании ЭВМ для управления процессом сканирования.

Однофотонная эмиссионная КТ позволяет получить объемное представление о распределении РФП внутри исследуемого органа или области исследования. Изображения получают путем записи серии плоскостных сцинтиграмм при вращении детекторов γ -камеры вокруг тела пациента. Затем с помощью мощных компьютеров производится построение срезов в различных плоскостях. Многие современные аппараты совмещают полученные томографические срезы с компьютерно-томографическими или МР-изображениями и таким образом соединяют анатомическую информацию с функциональной.

Радионуклидная диагностика имеет большое значение в диагностике и оценке результатов лечения заболеваний органов дыхания. Методы и методики радионуклидной диагностики (РНД) применяются в диагностике злокачественных новообразований, тромбоэмболии ЛА, ряда ИЗЛ, obstructивных заболеваний легких и ряда других патологических состояний. Основными методиками РНД в респираторной медицине в настоящее время являются сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная КТ, часто совмещенная с КТ и ПЭТ, также совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ).

Наибольшее клиническое применение в респираторной медицине методы РНД находят в оценке онкологических заболеваний

Основными задачами радионуклидной диагностики при исследовании онкологических больных являются следующие:

- дифференциальная диагностика злокачественных опухолей и доброкачественных новообразований;
- определение распространенности опухолевого процесса (уточнение стадии процесса).

Для сцинтиграфической диагностики опухолевого процесса РФП разделяют на несколько групп.

К первой из них относят препараты, способные накапливаться в тканях, окружающих опухоль (в интактных тканях и тканях, подверженных неспецифическим изменениям со стороны опухоли). Они отличаются тропностью к той или иной ткани организма, что позволяет выявить наличие опухоли как область пониженного накопления индикатора — «дефект накопления». К ним относятся: ^{99m}Tc -коллоид, который аккумулируется в купферовских клетках печени; ^{99m}Tc -пертехнетат и изотопы йода (^{123}I или ^{131}I), использующиеся для диагностики опухолей щитовидной железы. Недостатком методик с использованием этих препаратов является невысокая специфичность, так как любое объемное поражение (например, киста) визуализируется аналогичным образом.

Препараты, тропные к мембранам опухолевых клеток (по реакции «антиген—антитело» и по механизму клеточной рецепции). В основе диагностического применения РФП данной группы лежит реакция связывания меченых моноклональных АТ с антигенами мембран раковых клеток. В радионуклидной диагностике нашли применение как целые АТ типа IgG, так и их фрагменты. Для диагностики колоректального рака применяется препарат на основе целых АТ — ^{111}In -Онкосцинт, а также фрагментов АТ — ^{99m}Tc -КЭА-Скан. Преимуществом фрагментов меченых АТ является более высокая онкоспецифичность. Другой группой являются РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток по механизму клеточной рецепции. Из индикаторов такого типа наиболее часто используются аналоги соматостатина — окреотид, меченный ^{111}In , и ^{99m}Tc -депреотид. Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, секретируемый гипоталамусом, который подавляет выделение нейроэндокринных гормонов (гормон роста, глюкагон, инсулин и гастрин). Гиперэкспрессия рецепторов соматостатина наблюдается в большинстве нейроэндокринных опухолей, включая мелкоклеточный рак легкого, а также в перитуморальных венах некоторых опухолей человека. Меченые аналоги соматостатина нашли применение для диагностики ряда нейроэндокринных опухолей (карциноид, феохромоцитома, параганглиома, меланома), мелкоклеточного рака легких, новообразований центральной нервной системы и лимфом.

Вторую группу составляют РФП, проникающие в опухолевые клетки (специфические и неспецифические). Радиофармпрепараты указанной группы включаются в специфический метаболизм опухолей. К ним относятся изотопы йода ^{123}I и ^{131}I , ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин и пентавалентный ^{99m}Tc (V)-ДМСА. Йод-131 уже более 50 лет успешно используется для диагностики метастазов фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы, поскольку дифференцированные опухоли щитовидной железы сохраняют способность захватывать йод и включать его в синтез

тиреоидных гормонов. Метастазы опухоли обнаруживаются в виде участков экстратиреоидного эктопического накопления. В последние годы для выполнения радиодиагностических процедур все чаще вместо ^{131}I используют ^{123}I , который имеет ряд преимуществ.

К специфическим опухолетропным препаратам относится также ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин, который через норэпинефриновый механизм поглощения превращается в катехоламины адренергических нервных окончаний и клеток мозгового слоя надпочечников, позволяя тем самым визуализировать надпочечники.

Из числа неспецифических НАГ этой группы следует отметить галлия [67Ga] цитрат (Цитрат галлия, $^{67}\text{Ga}^*$), который уже много лет успешно используется как туморотропный радиофармпрепарат. Галлия [67Ga] цитрат (Цитрат галлия, $^{67}\text{Ga}^*$) после внутривенного введения образует комплекс с трансферрином крови, который связывается с рецепторами некоторых опухолевых клеток. Посредством инвагинации целлюлярной мембраны ^{67}Ga -трансферрин попадает внутрь клетки и, образовав комплекс с лактоферрином, остается в ней [1, 7]. Галлия [67Ga] цитрат (Цитрат галлия, $^{67}\text{Ga}^*$) хорошо зарекомендовал себя в качестве РФП для радионуклидной диагностики лимфом и мелкоклеточного рака легких. В литературе описаны случаи применения этого РФП и для выявления других злокачественных образований. В то же время неспецифическая аккумуляция галлия [67Ga] цитрата (Цитрата галлия, $^{67}\text{Ga}^*$) в печени и экскреция в желудочно-кишечный тракт ограничивают его использование для диагностики опухолей брюшной полости. Специфичность метода снижает также аккумуляцию галлия [67Ga] цитрата (Цитрата галлия, $^{67}\text{Ga}^*$) в зонах инфекции и воспаления. Сцинтиграфия с этим РФП особенно эффективна для динамического наблюдения за больными с верифицированными злокачественными новообразованиями в динамике химио- или лучевой терапии.

Новое направление в клинической медицине было обозначено в начале 1990-х годов в связи с внедрением в клиническую практику нового метода молекулярной визуализации, названного *позитронно-эмиссионной томографией*. Еще в середине прошлого века была разработана технология регистрации позитронного излучения, возникающего в результате распада изотопов. В настоящее время ПЭТ является наиболее эффективным методом разграничения доброкачественных и злокачественных тканей любой локализации, а также эффективным методом оценки метаболизма некоторых тканей, в частности миокарда и головного мозга.

В 1931 г. Отто Ворбург обнаружил, что злокачественные опухоли отличаются повышенным уровнем потребления глюкозы. В 1977 г. Л. Соколов предложил измерять локальный уровень

метаболического потребления глюкозы в мозгу крыс с помощью дезоксиглюкозы, меченной радиоактивным изотопом углерода. Фелпс в 1979 г. предложил измерять тот же параметр у людей с помощью дезоксиглюкозы, меченной радиоактивным изотопом фтора фтордезоксиглюкоза, ^{18}F (Ftordesoxyglucose, ^{18}F). Эти работы и заложили основы позитронной эмиссионной томографии.

Позитроны (β^+) — это положительно заряженные электроны. Они излучаются из ядра некоторых радиоизотопов, являющихся нестабильными, так как те имеют избыточное число протонов и несут положительный заряд. Позитронная эмиссия стабилизирует ядро за счет устранения положительного заряда путем превращения протона в нейтрон. Один элемент превращается в другой, атомное число последнего на единицу меньше, чем у исходного. Для изотопов, используемых при ПЭТ, элемент, образующийся в результате позитронного распада, является стабильным (не радиоактивным). Все радиоизотопы, используемые в ПЭТ, распадаются путем позитронной эмиссии. Позитрон (β^+), испущенный распадающимся ядром, проходит короткое расстояние, прежде чем столкнуться с электроном близлежащего атома.

Позитрон соединяется с электроном близлежащего атома. При распаде атома электрон и позитрон аннигилируют, преобразуя свою массу в $2\ \gamma$ -кванта с энергией $511\ \text{КэВ}$, направленных почти на 180° (противоположно) друг от друга. Данные фотоны с легкостью выходят за пределы тела, в котором находятся и могут регистрироваться внешними детекторами. Регистрируемые противоположно направленные гамма-лучи, возникающие в результате раздробления позитрония, называются линией совпадения (каждая линия регистрирует именно те $2\ \gamma$ -кванта, которые участвовали в акте аннигиляции). Линии совпадения используются в схеме регистрации для формирования томографических изображений на позитронном томографе. Эти данные реконструируются с тем, чтобы получить карту интенсивности радиоактивного распада внутри объекта (реконструкция пространственного распределения молекулярного зонда). Полученные изображения анализируются специальными методами в целях выявления аномалий в интенсивности радиационного поля. Области повышенной (или пониженной) концентрации позитронного молекулярного зонда свидетельствуют о ненормальном функционировании органа.

В процессе ПЭТ-исследования позитрон-эмитирующий радиоизотоп вводится пациенту внутривенно или путем ингаляции. После этого изотоп циркулирует в кровяном русле и достигает, например, ткани головного мозга или сердечной мышцы. Как только происходит аннигиляция, томограф регистрирует локализацию изотопа и вычисляет его концентрацию. Когда γ -лучи с энергией $511\ \text{кэВ}$ взаимодействуют с кристалла-

ми сцинтиллятора, они преобразуются в фотоны света. Процессы конвертации и регистрация происходят практически мгновенно друг за другом, для того чтобы можно было сравнивать события сцинтилляции с противоположных детекторов (вдоль большого количества линий совпадений).

Для исследования органов дыхания наиболее часто используют позитронно-излучающий РФП фтордезоксиглюкоза, ^{18}F (Ftordesoxyglucose, ^{18}F), что позволяет с высокой чувствительностью выявлять разнообразные злокачественные новообразования. Аккумуляция этого индикатора в клетке пропорциональна эффективности функционирования белкового переносчика глюкозы и коррелирует с активностью гексокиназы II — фермента, реализующего обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс АТФ. Фосфорилированный метаболит ^{18}F -фтордезоксиглюкозы теряет способность к транспорту через мембрану клетки и остается интрацеллюлярно. Таким образом, фтордезоксиглюкоза, в отличие от обычной глюкозы, попадая внутрь клетки, участвует только в начальных этапах гликолиза, поэтому не распадается, за счет чего и происходит ее прогрессивное накопление в клетке (феномен «метаболической ловушки»). Высокое соотношение концентрации РФП «опухоль/фон» достигается, таким образом, за счет заметно более высокой активности гексокиназы II в малигнизированных клетках. Визуализация опухолей осуществляется за счет повышенной гликолитической активности клеток опухолевой ткани и повышенной активности глюкозных транспортеров.

Значение позитронно-эмиссионной томографии постоянно повышается благодаря совершенствованию оборудования и разработке новых радионуклидных препаратов для оценки функционального состояния и метаболизма различных органов и систем. В настоящее время онкология наряду с кардиологией является одной из основных точек приложения этой технологии. Многочисленные исследования как проспективные, так и ретроспективные показали, что ПЭТ — один из наиболее эффективных методов выявления опухолевой ткани. Если показатели чувствительности и специфичности КТ и МРТ в выявлении новообразований различной локализации составляют от 60 до 90%, то аналогичные показатели для ПЭТ практически во всех исследованиях превышают 80%. При этом минимальные размеры патологических образований, выявляемых с помощью ПЭТ, составляют 5–7 мм. Основное значение ПЭТ имеет в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований, выявлении первичной опухоли у больных с метастатическим поражением различных органов и тканей, определения распространенности первичной опухоли при неизвестных метастазах в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах. Уникальное значение приобретает технология ПЭТ в оценке эффективности проведенного

противоопухолевого лечения, а также выявления рецидивов опухолевого роста. Во всех перечисленных клинических ситуациях информативность ПЭТ оказывается выше традиционных технологий морфологической визуализации.

Основным недостатком ПЭТ, как и большинства других методов ядерной медицины, является трудность точной топической диагностики обнаруженных патологических образований, невозможность определения взаимоотношений опухоли с окружающими ее органами и тканями. Для этой цели в настоящее время используются КТ- и МРТ-исследования. Закономерным стало появление сочетанных установок ПЭТ/КТ, которые позволяют провести два исследования практически одновременно, с последующим совмещением анатомических КТ-изображений и метаболических ПЭТ-изображений в одну картину. Целесообразность подобного подхода к диагностике новообразований в настоящее время широко обсуждается в литературе.

Интервенционные процедуры под лучевым наведением

Интервенционная радиология (ИР) возникла на основе ангиографии и рентгенохирургии. Она находится на стыке нескольких направлений клинической медицины: лучевой диагностики, хирургии, ангиологии.

В торакальной радиологии методики ИР используются прежде всего для осуществления пункционных процедур под лучевым наведением. К ним относятся чрескожные пункционные биопсии патологических образований в легочной ткани, средостении, плевре, грудной стенке. Они могут выполняться под контролем рентгеноскопии, ультразвука, КТ. Другим направлением являются эндоскопические процедуры под контролем рентгеноскопии или с использованием УЗ-наведения



Рис. 5.32. Пункционная игловая биопсия периферического образования в правом легком под контролем компьютерной томографии

при эндосонографии. Примерами могут служить чрезбронхиальная биопсия легочной ткани или патологического образования в легком, чрестрахеальная пункционная биопсия лимфатического узла или патологического образования в средостении (рис. 5.32).

Интересным направлением являются предварительная разметка и установка так называемого якоря в патологическом образовании под контролем КТ перед видеоторакоскопической его резекцией. Это позволяет удалить не только поверхностные, но и более глубоко расположенные очаги в легочной ткани.

Наряду с обычными процедурами технологии ИР расширяют возможности обычных диагностических методик до активного выполнения терапевтических процедур под контролем одного из методов визуализации. Преимуществами ИР в этих случаях являются: уменьшение количества осложнений, времени пребывания в стационаре и стоимости лечения. По сравнению с большой хирургией ИР имеет дополнительное преимущество в легкой повторяемости процедур без дополнительного риска.

В конце прошлого века сложился и неуклонно расширяется перечень ИР-вмешательств. Традиционно преобладают в этом списке чрескатетерные вмешательства на сердце и сосудах (головной мозг, шея, сердце, аорта, конечности, паренхиматозные органы и др.). В области торакальной радиологии в эту группу входят операции по восстановлению и перекрытию (полному или частичному) кровотока в сосудах малого и большого круга кровообращения, созданию соустьев между сосудами, а также операции по установке специальных фильтров для улавливания эмболов, прицельное введение через сосуды медицинских препаратов и удаление инородных тел.

Интенсивно развиваются чрескожные пункционные технологии по декомпрессии и отведению физиологических и патологических жидкостей из плевральной и брюшной полостей. Они выполняются при онкологических, воспалительных и других заболеваниях, а также после оперативных вмешательств на органах грудной полости. Так, пункционное дренирование послеоперационных гнойных осложнений в грудной и брюшной полости у онкологических больных, в отличие от традиционной хирургической операции, может снизить летальность в 15 раз. Наиболее частой интервенционной процедурой в респираторной медицине является трансторакальная пункция под контролем рентгеноскопии, УЗ или КТ. Обычно эта манипуляция направлена на определение характера (верификацию) патологического образования, расположенного в грудной полости или в грудной стенке.

Показания к проведению трансторакальной игловой биопсии:

- одиночный очаг в легком;
- стадирование рака легкого;

- образование в средостении;
- патологический процесс в грудной стенке или в плевре;
- патологическое образование в корне легкого при отрицательных результатах бронхоскопии;
- локальные изменения у больных в состоянии иммунодефицита.

Противопоказания к проведению трансторакальной игловой биопсии:

- неспособность пациента принять необходимое положение;
- неспособность пациента дышать и задерживать дыхание в соответствии с указаниями врача;
- невозможность получить информированное согласие пациента или его родственников;
- неспособность пациента следовать указаниям врача;
- коагулопатия при числе тромбоцитов менее 50 000/мл;
- контралатеральная пневмонэктомия или пневмоторакс;
- крайняя степень выраженности обструктивной болезни легких.

В последние годы все шире технологии ИР используются для восстановления проходимости при стриктурах трубчатых органов и систем, в том числе трахеи и крупных бронхов при раке легкого. Эти операции могут носить характер разовых пособий (дилатация) с последующим удалением инструмента и постоянно действующих имплантированных специальных протезов (стентов).

Тактика лучевого исследования

С возрастанием абсолютного числа технологий, методов и методик лучевой диагностики, повышением их сложности и в большинстве случаев стоимости становится очевидным неэффективностью традиционных подходов к организации лучевых исследований органов грудной полости и других анатомических областей.

В середине прошлого века в отечественной рентгенодиагностике сформировался принцип последовательного продвижения от простой методики к более сложной, дорогостоящей или труднодоступной. Этот подход был совершенно оправдан при ограниченном числе обязательных (общих, основных) методик рентгеновского исследования органов грудной полости, таких как рентгеноскопия и рентгенография, и малой доступности специальных высокотехнологических исследований. К последним можно отнести большинство методик контрастирования, например бронхография, ангиография, пневмомедиастинография и ряд других.

В современных условиях поэтапное выполнение бесконечного числа все более сложных и дорогих методик приводит не только к существенному удорожанию стоимости процесса диагностики, увеличению его продолжительности, но и к

искусственному увеличению объема проводимых исследований, созданию очередей и надуманного дефицита технологий. В экстренной ситуации пациент в этих условиях может вообще не дожить не только до начала лечения из-за отсутствия диагноза.

В течение последних лет все большее распространение получает принципиально иной подход. Он заключается в выборе наиболее результативных, в том числе и наиболее дорогостоящих, методик или их сочетания для получения максимально быстрого и эффективного результата. Так, внедрение КТ и МРТ в нейрорадиологию привело к практически полному исчезновению большинства специальных рентгеновских исследований, в том числе и рентгеноконтрастных. Типичным примером нового подхода к диагностике является применение ПЭТ всего тела с последующим КТ- или МР-исследованием зон поражения для оценки распространенности опухолевого процесса.

С некоторой долей условности диагностический процесс в клинической медицине может быть разделен на два основных этапа. Первый из них заключается в первичной диагностике заболеваний при обращении пациентов за медицинской помощью, а также диспансерное наблюдение за пациентами с длительно текущими хроническими заболеваниями. В структуре патологии здесь преобладают наиболее распространенные заболевания органов дыхания и кровообращения, дистрофические заболевания костно-мышечной системы, травмы, инфекционные и онкологические заболевания. Задачей диагностики здесь является разграничение нормы (варианта нормы) и патологии и возможно более точная характеристика этой патологии. В абсолютном большинстве случаев это удается сделать с помощью обычной рентгенографии и УЗИ, причем более сложных диагностических процедур не требуется. Именно поэтому количество рентгеновских и УЗ-исследований исчисляется миллионами, их доля в общей структуре лучевых исследований достигает 90%. В последние годы наметилась отчетливая тенденция шире использовать на этом этапе диагностики рентгеновскую КТ. Особенно большое значение эта технология имеет в случаях неотложной диагностики. Этим объясняется появление таких аппаратов в центральных районных больницах, городских поликлиниках и больницах скорой помощи.

У небольшой части пациентов, доля которых не превышает 10–15%, выявленные или предполагаемые изменения внутренних органов требуют уточняющей диагностики. Она осуществляется в специализированных лечебных учреждениях, таких как кардиологические, онкологические и противотуберкулезные и другие диспансеры или научно-исследовательские институты, или в специализированных отделениях многопрофильных стационаров (городских, областных, крае-

вых и республиканских). Задачей лучевого исследования в этих случаях является не столько обнаружение патологических изменений, сколько предельно точная характеристика распространенности процесса, стадии его развития, степени выраженности функциональных нарушений и, конечно, определение возможностей и вида лечения. На этом этапе доминируют наиболее сложные технологии лучевой диагностики, такие как КТ, МРТ, ангиография, радионуклидная диагностика и ПЭТ. В структуре деятельности специализированных учреждений совокупная доля этих технологий может превышать 20%. Однако в общей структуре лучевых исследований отдельной территории объем специальных исследований обычно не превышает 10%.

Клиническое применение рентгенографии легких

В настоящее время обзорная рентгенография легких считается основной методикой первичного выявления и динамического наблюдения при патологии органов дыхания. Несмотря на противоречивые представления об эффективности этой методики у пациентов с отсутствием клинических проявлений заболевания органов дыхания, рентгенография легких в нашей стране остается обязательным диагностическим тестом при большинстве заболеваний бронхолегочной системы. В том числе при госпитализации пациента в стационар, перед хирургическим вмешательством, при динамическом наблюдении за пациентами, перенесшими туберкулез органов дыхания, имеющих в анамнезе злокачественное новообразование, и в некоторых других клинических ситуациях.

У больных с наличием клинических симптомов рентгенография легких обычно является первоочередным диагностическим тестом. Показанием к выполнению рентгенографии легких служат:

- клиническая картина острого воспалительного процесса при подозрении на возникновение пневмонии;
- травма груди, сочетанные травмы нескольких анатомических областей с вовлечением грудной клетки;
- одышка при ее возникновении или немотивированном усилении;
- хронический кашель для определения причины клинической симптоматики;
- избыточное отделение мокроты при подозрении на БЭ.

В целом можно констатировать, что любое клиническое подозрение на наличие патологических изменений в легких, средостении, плевре или грудной стенке является обоснованным показанием для проведения рентгенографии легких.

Применение томографических технологий

Одиночные очаги в легких

Несмотря на многообразие проявлений при лучевом исследовании, периферический рак обычно изображается на снимках как патологическое образование округлой или близкой ей формы. В связи с этим проблемы дифференциальной диагностики этой формы рака обычно рассматривают в контексте распознавания одиночных округлых образований. В литературе предложены многочисленные схемы и алгоритмы диагностики этого рентгеновского синдрома, которые постепенно меняются в связи с накоплением знаний в этой области, появлением новых технологий диагностики и патоморфоза самого рака легкого. Рациональный подход к дифференциальной диагностике должен учитывать ряд важных обстоятельств.

Среди всех впервые выявленных округлых образований в легких злокачественные опухоли составляют не более 50%, причем эта цифра включает и метастатические изменения. Около половины округлых образований являются доброкачественными, и значительная часть из них не нуждаются в хирургическом лечении.

Среди патологических образований размером более 3 см частота рака легкого достигает 70–90%, при этом лучистые контуры такого образования увеличивают вероятность до 85–95%.

Патологические образования размером менее 1 см в 80% являются доброкачественными. Для их оценки должны использоваться алгоритмы, предложенные в программах скрининга рака легкого с использованием низкодозной КТ.

Патогномоничных лучевых признаков рака легкого, отдельных или их сочетаний, не существует. Например, более 20% периферических опухолей имеют ровные четкие контуры, в 5–7% новообразований содержатся включения кальция, до 5% новообразований имеют срок удвоения более 720 сут. Поэтому заключение о наличии или отсутствии злокачественной опухоли по данным лучевого исследования имеет вероятностный характер.

Основная задача лучевого исследования — поиск признаков доброкачественного процесса. При отсутствии таковых образование следует расценивать как потенциально злокачественное.

Признаки, более характерные для доброкачественных образований:

- отсутствие динамики процесса в течение 2 лет и более по данным ретроспективного анализа предшествующих рентгеновских снимков, флюорограмм или компьютерных томограмм;
- наличие «доброкачественных» обызвествлений в структуре патологического образования — диффузных, очаговых, кольцевидных, а также включений жира или жидкости (киста).

Известно, что структура патологического образования в легочной ткани наиболее точно оценивается при высокоразрешающей (тонкослойной) КТ (рис. 5.33). Эта технология имеет существенные преимущества в сравнении с традиционным рентгеномографическим исследованием в выявлении обызвествлений. Включения жира и кистовидную структуру образования можно установить и при МРТ, а также при УЗИ в случае простеночного его расположения. Кроме того, КТВР является оптимальным методом для характеристики контуров образования и его формы. Последнее имеет значение при наличии ретенционной ки-

сты, заполненной жидкостью, артериовенозной мальформации, секвестрации и других более редких заболеваний.

В настоящее время наиболее распространенным является следующий алгоритм дифференциальной диагностики одиночных округлых образований в легких, выявленных при ФЛГ, цифровой рентгенографии или КТ.

1. Размеры более 3 см, нечеткие контуры → КТ (линейная томография) + верификация (оптимальный вид биопсии).
2. Размеры менее 1 см → архив рентгеновских снимков + наблюдение по КТ (см. Скрининг

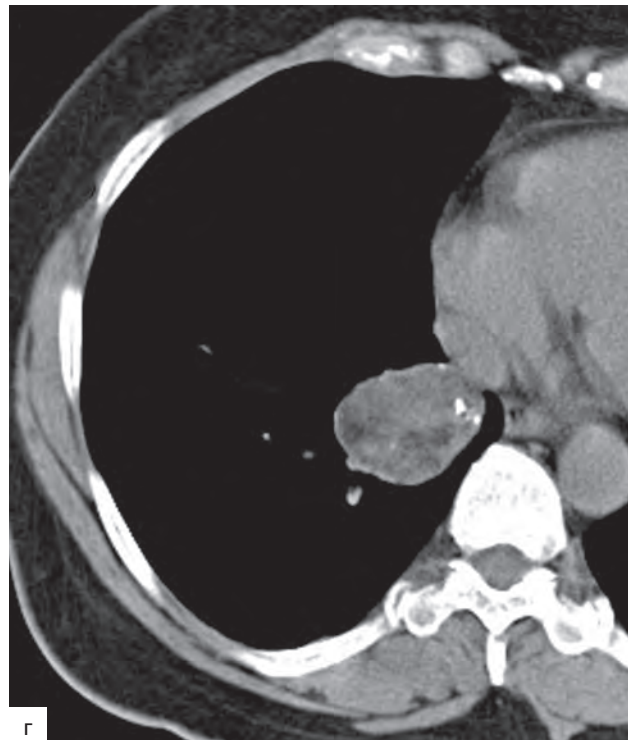
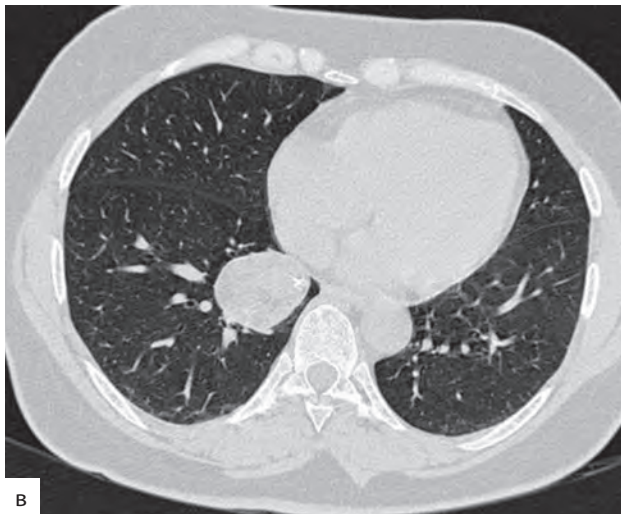
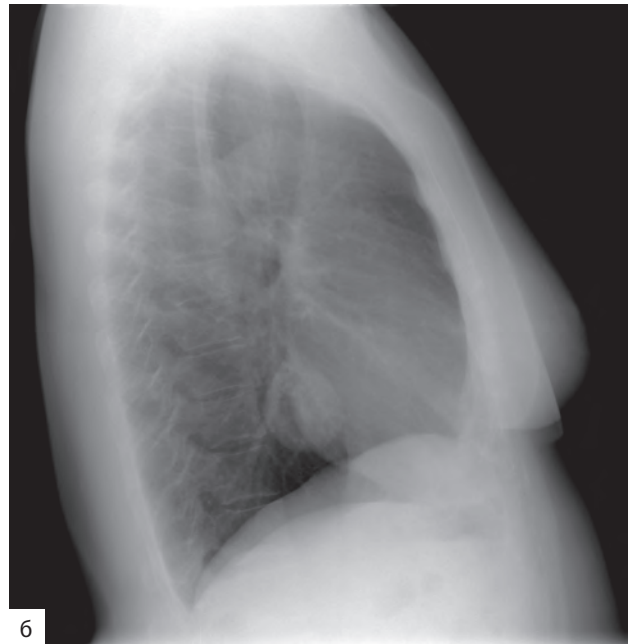
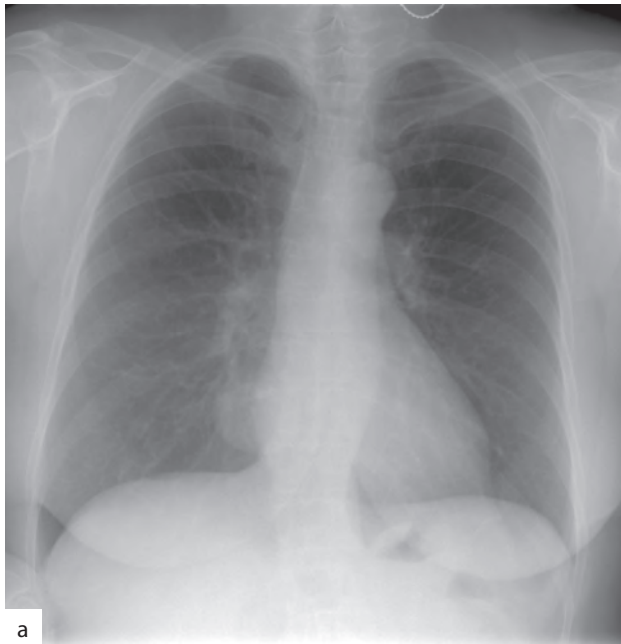


Рис. 5.33. Компьютерная томография высокого разрешения при одиночном округлом образовании в легком. На рентгенограммах в прямой (а) и боковой (б) проекциях определяется округлое образование в нижней доле правого легкого. При КТВР (в) образование имеет ровные четкие контуры, включения кальция. При нативном КТ-исследовании (г) большую часть образования составляют жировые включения. КТ-картина типична для гамартомы

рака легкого с использованием низкодозной КТ).

3. Размеры от 1 до 3 см → архив рентгеновских снимков + КТВР.
 - Лучистые контуры, тканевая плотность образования → верификация (оптимальный вид биопсии).
 - Любые контуры, включения кальция (доброкачественные обызвествления), жира или признаки жидкостной кисты, мальформации и т.п. → наблюдение (3, 6, 12 мес).
 - Четкие контуры, нет включений → промежуточный очаг:
 - ◇ верификация (оптимальный вид биопсии);
 - ◇ динамическая КТ;
 - ◇ ПЭТ.

Представленный алгоритм не является абсолютным, поскольку не учитывает диагностические возможности лечебного учреждения, доступность технологии, клиническую ситуацию, личностные особенности пациента и многое другое. Тем не менее такая тактика позволяет избежать большинства диагностических ошибок, возникающих в процессе дифференциальной диагностики и, с другой стороны, уменьшить риск ненужных тора-

котомий при выявлении доброкачественных образований.

Множественные очаги в легких

Множественные очаги в легких представляют собой часть рентгеновского синдрома диссеминации. Наиболее частой причиной возникновения множественных очагов в легких являются гематогенные метастазы в легких. Известно, что чувствительность КТ в обнаружении очагов в легочной ткани существенно выше, чем обзорной рентгенографии. Применение КТ позволяет выявить очаги, невидимые на обычных рентгенограммах, не менее чем у 30% больных с внелегочной локализацией первичной опухоли (рис. 5.34). При этом большая часть выявленных при КТ очагов оказывается метастазами. Вторым аспектом этой проблемы служит тот факт, что при наличии одиночного, по данным рентгенографии, образования в легком дополнительное применение КТ позволяет выявить дополнительные очаги почти у 25% больных. Тем не менее необходимость применения КТ в качестве основного теста для всех онкологических пациентов до сих пор обсуждается из-за высокой стоимости исследования.

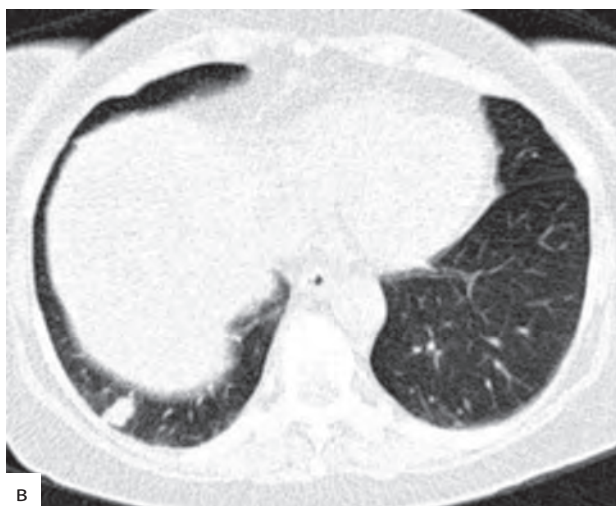
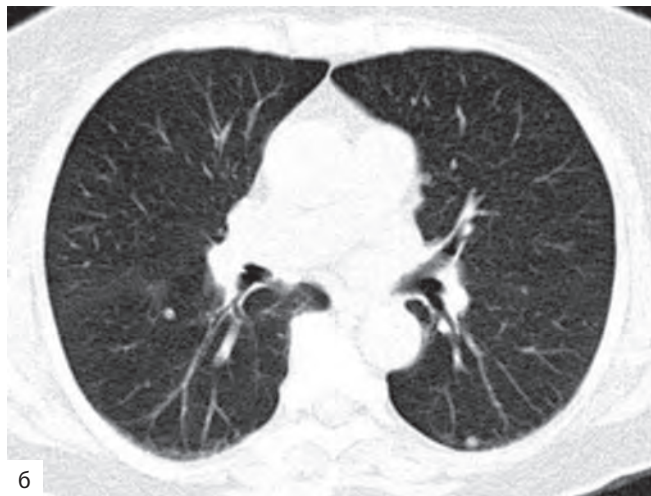


Рис. 5.34. Метастазы опухоли матки в легкие. При КТ выявляются множественные крупные очаги с четкими ровными контурами и типичной для гематогенных метастазов связью с артериальными сосудами

У больных с выявленными множественными очаговыми изменениями использование КТ направлено на решение задачи дифференциальной диагностики. Множественные очаги, в том числе и у онкологических больных, могут быть обусловлены не только метастатическим поражением легких, но и целым рядом инфекционных заболеваний и интерстициальных процессов. К числу наиболее распространенных следует отнести множественный диссеминированный туберкулез, септические эмболии в легких, паразитарные инфекции, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит.

Стадирование рака легкого

Определение распространенности или стадии опухолевого процесса — неотъемлемая составная часть лучевого исследования больного раком легкого. В соответствии с международной TNM-классификацией стадия рака легкого определяется следующими независимыми факторами: распространением первичной опухоли (Т), наличием метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (N), а также отдаленных метастазов во внутренних органах, скелете, других метастазов неорганической локализации (M).

В настоящее время общепризнано, что основным лучевым методом стадирования рака легкого является КТ. Использование этого метода значительно сокращает и упрощает диагностический период, исключает необходимость применения сложных, инвазивных или обременительных для больного лучевых и инструментальных методов диагностики и оказывается в конечном итоге более экономичным. Большое значение в стадировании приобретают ПЭТ и сочетанное ПЭТ/КТ-исследование. Другие методы лучевой диагностики, в частности МРТ, эхография, радионуклидное исследование, обычно применяются для уточнения отдельных частных вопросов стадирования рака легкого после выполнения КТ.

Скрининг рака легкого

Основная идея ранней диагностики рака легкого заключается в том, что у пациентов I стадии опухолевого роста при отсутствии клинических проявлений заболевания результаты лечения существенно лучше, чем у пациентов, выявляемых при обращении за медицинской помощью при возникновении у них клинических симптомов и имеющих более высокую стадию заболевания. Значительно больше половины всех пациентов с впервые установленным диагнозом «рак легкого» имеют III или IV стадию заболевания. Среди них 5-летняя выживаемость не превышает 13–15%. В то же время для пациентов в стадии IA аналогичный показатель достигает 67% и даже выше.

Общепринятым критерием оценки эффективности скрининга рака легкого является снижение смертности от этого заболевания в популяции.

Другие показатели, такие как 5-летняя выживаемость или общая смертность, страдают от погрешностей (*bias*) статистического анализа, не позволяющих оценить истинный вклад скрининга в увеличение продолжительности жизни больных раком легкого.

Два крупных рандомизированных исследования эффективности рентгенографического скрининга рака легкого были предприняты во второй половине прошлого века: National Cancer Institute (NCI) May Lung Project и Czechoslovakian study. Результаты обоих исследований оказались практически одинаковыми.

Многоцентровое исследование, проведенное NCI между 1971-м и 1983-м годом, включало более 10 000 пациентов из группы риска: мужчины старше 45 лет, длительно и интенсивно курящие. Исследования проводили в трех медицинских центрах на территории США и в одном центре в Чехословакии. При первоначальном рентгеновском исследовании рак легкого был выявлен у 0,73% из них. После исключения более 1000 участников программы из-за сопутствующих медицинских или социальных проблем оставшиеся под наблюдением клиники Mayo пациенты были рандомизированы в две одинаковые по численности группы. В первую группу скрининга включены пациенты, которым было рекомендовано выполнять рентгенографию легких и анализ мокроты каждые 4 мес. Вторую, контрольную, группу составили пациенты, которым рекомендована обычная для того времени практика ежегодного выполнения рентгенографии легких и анализа мокроты.

Частота выявления рака легкого в группе скрининга составила 5,5 случая на 1000 в год. В контрольной группе рак легкого обнаруживали в 4,3 на 1000 обследованных пациентов. Резектабельность выявленных опухолей была выше в группе скрининга (46%), чем в контрольной группе (32%). Средняя выживаемость в группе скрининга была в 3 раза выше. Однако после 20 лет наблюдения смертность от рака легкого была практически одинаковой в обеих группах: 4,4 на 1000 в группе скрининга и 3,9 на 1000 в контрольной группе. Несовпадение между существенным увеличением продолжительности жизни и сохранением уровня смертности от рака легкого в группе скрининга имеет различные объяснения. Причиной может быть гипердиагностика опухолей в группе скрининга. Другим возможным объяснением является тот факт, что более 70% опухолей в группе скрининга были пропущены при предшествующей рентгенографии, однако в итоге у них была установлена I стадия опухолевого роста. Ряд исследований показал, что если опухоль пропускается при предшествующем исследовании, показатель выживаемости у таких пациентов оказывается выше.

Два из трех участвовавших центров исследовали эффективность использования цитологического исследования мокроты как дополнения к рентге-

нографии легких. Примерно у 10–15% пациентов в мокроте были обнаружены опухолевые клетки при отсутствии изменений на рентгенограммах. Интересно, что у всех этих пациентов выявляли центрально расположенный плоскоклеточный рак или смешанные формы рака с элементами плоскоклеточной опухоли. При этом прогноз в этой группе больных был лучше, чем у пациентов с выявленными при рентгенографии новообразованиями. Тем не менее ни одно из двух исследований не показало снижение смертности от рака легкого в группах скрининга.

Таким образом, результаты проведенных рандомизированных исследований свидетельствовали о том, что использование рентгенографии легких, цитологического исследования мокроты или сочетание двух этих методов приводит к понижению стадии рака легкого в группе скрининга, увеличению продолжительности жизни больных, повышению резектабельности и как следствие — к повышению хирургической активности в отношении рака легкого. Однако основной вывод заключался в том, что скрининг рака легкого с использованием этих тестов не приводит к снижению смертности больных. Повторный анализ полученных результатов в 1990-х годах подтвердил вывод о том, что с вероятностью 95% рентгенографический и цитологический скрининг рака легкого не влияет на смертность от этого заболевания.

В результате в большинстве клинических рекомендаций ежегодная рентгенография легких не рассматривается как метод скрининга рака легкого. Это положение о неэффективности рентгенографии в ранней диагностике рака легкого было автоматически перенесено на все скрининговые программы, в которых рентгенография (ФЛГ) применялась для диагностики патологии легких. Так, в рекомендациях ВОЗ указывается, что рентгенография легких не должна применяться для оценки грудной полости перед хирургическим вмешательством или для контроля эффективности лечения пневмонии и т.п. Естественно, скрининг туберкулеза легких с помощью рентгенографии или ФЛГ был также признан неэффективным. Именно в этом заключалась причина разногласий между экспертами ВОЗ и отечественными фтизиатрами на протяжении последнего десятилетия прошлого века.

В ряде медицинских центров низкодозная КТ используется для скрининга рака легкого у пациентов с высоким уровнем риска развития этого заболевания. Систематическое повторение программ скрининга рака легкого с использованием низкодозной КТ в разных странах, с различными критериями включения, с использованием различного оборудования позволяет сделать некоторые выводы.

Прежде всего, низкодозная КТ позволяет выявлять значительно больше опухолевых образований в легких, чем рентгенография. Как минимум

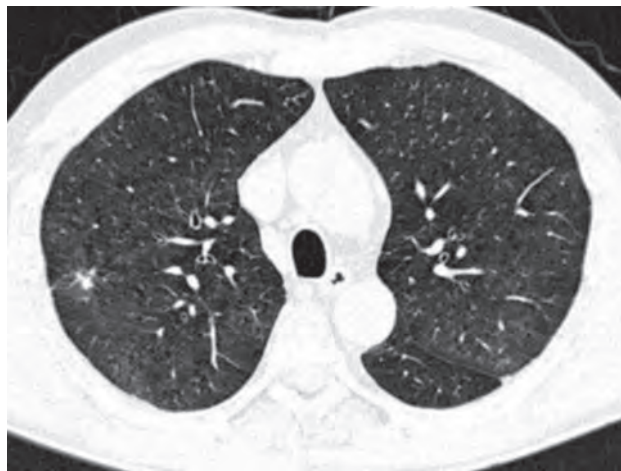


Рис. 5.35. Компьютерная томография: малый рак легкого. В верхней доле правого легкого определяется очаг размером 4 мм, невидимый при обычной рентгенографии. Морфологически установлен плоскоклеточный рак легкого

половина всех образований, видимых на аксиальных срезах, не определяется при рентгенографии. Причины этого в небольших размерах очагов, низкой их плотности и отсутствии четких контуров, интерпозиции анатомических структур грудной клетки, в первую очередь костей и крупных сосудов (рис. 5.35).

Во всех исследованиях отмечается исключительно высокий уровень диагностики опухолей в I стадии, который обычно превышает 75%. Это означает, что КТ-скрининг рака легкого удовлетворяет одному из важнейших требований любых скрининговых программ диагностики — выявлению бессимптомно развивающейся опухоли в наиболее ранней стадии опухолевого роста.

Выявление рака легкого зависит от выбранных критериев включения. Наиболее высокие показатели достигаются при обследовании лиц старше 60 лет и пациентов с длительным стажем интенсивного курения. В среднем рак легкого выявляется при первоначальном КТ-исследовании у 0,79%. Для сравнения: рак молочных желез выявляется на начальном этапе маммографического скрининга у 0,7 пациентов.

Частота рака легкого значительно уменьшается при повторных исследованиях. В ряде исследований показана выявляемость до 0,2%, т.е. до половины и даже 1/4 от исходного уровня.

Более 90% всех выявляемых при КТ некальцинированных очагов является доброкачественными. Так, в исследовании ELCAP при низкодозной КТ у 1000 пациентов было выявлено 233 некальцинированных очага, причем 90% из них имели размер менее 10 мм. В этом заключается одна из основных проблем КТ-скрининга. Большое количество ложноположительных результатов привело к необходимости разработки специальных алгоритмов диагностики и динамического наблюдения за выявленными при скрининге очагами без

излишних инвазивных процедур. В том же исследовании биопсия всех 28 некальцинированных очагов размером более 10 мм позволило диагностировать рак легкого в 28 случаях, в то время как доброкачественное образование выявлено только в одном наблюдении.

Потенциальная польза КТ-скрининга рака легкого заключается в ожидаемом увеличении продолжительности жизни пациентов за счет снижения смертности от этого заболевания. Потенциальный вред обусловлен избыточным облучением от повторяющихся КТ-исследований, а также ложноположительными заключениями, которые приводят к увеличению страха или беспокойства пациентов, выполнению ненужных повторных исследований, биопсий или даже хирургических вмешательств.

В медицинской литературе продолжается широкая дискуссия в связи с возможностью применения КТ-скрининга рака легкого в широкой клинической практике. Наиболее острыми вопросами являются погрешности скрининга, возникающие от длительности наблюдения (*lead time bias*) и от гипердиагностики (*overdiagnosis bias*), а также недоказанность истинного снижения смертности от рака легкого при использовании КТ-скрининга. Выходом из этого положения является проведение масштабных рандомизированных исследований в группах риска, которые позволят количественно определить вклад КТ в снижение смертности от рака легкого.

Патологические образования в средостении и корнях легких

Патологические изменения в средостении и корнях легких обычно выявляются при обзорной рентгенографии. Исключение составляют небольшие образования, не выходящие за контуры средней тени и не изменяющие структуру средостения на рентгенограммах в прямой проекции. Типичным примером могут служить тимомы или

увеличенные лимфатические узлы средостения. В связи с этим любое подозрение на патологию средостения или корня легкого, по данным рентгенографии, является безусловным показанием к проведению томографического исследования. Таким исследованием может быть линейная томография, однако более информативным методом служит КТ (рис. 5.37).

Спиральная КТ-ангиография и МРТ имеют одинаковые возможности в оценке патологии средостения, причем каждый метод отличается собственными преимуществами и недостатками. В целом спиральная КТ является более дешевым, доступным и быстрым методом, позволяет более точно выявлять обызвествления, оценивать состояние легочной ткани и бронхиального дерева. МРТ не связана с ионизирующим излучением, обычно не требует введения КВ для оценки крупных сосудов средостения. В сравнении с последовательной КТ применение МРТ позволяет более точно изучить средостение и корни легких за счет лучшей визуализации магистральных сосудов (рис. 5.38).

Протокол исследования при патологии средостения включает стандартное бесконтрастное исследование, которое затем дополняется КТ-ангиографией:

- при невозможности отграничить патологическое образование от прилежащих к нему сосудов;
- необходимости отличить мягкотканное образование от кисты;
- подозрении на сосудистую природу патологических изменений.

После проведения КТ уточняющая диагностика может осуществляться с использованием других лучевых технологий. В целях верификации новообразований применяется трансторакальная игловая биопсия, в том числе под контролем КТ или УЗИ. Оценка активности опухолевого процесса

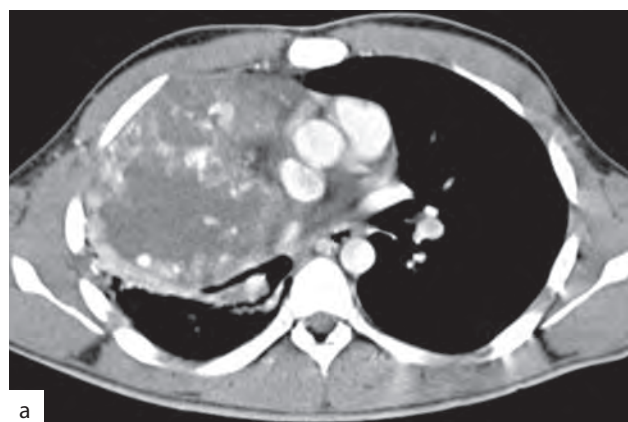
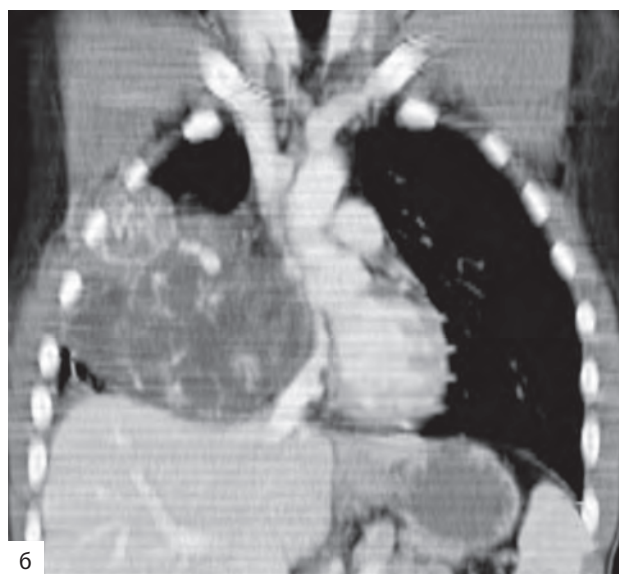


Рис. 5.37. Новообразование средостения — ангиосаркома. КТ-ангиография (а) и реформация изображения во фронтальной плоскости (б) позволяют определить локализацию опухоли и ее взаимоотношения с камерами сердца и крупными венозными сосудами



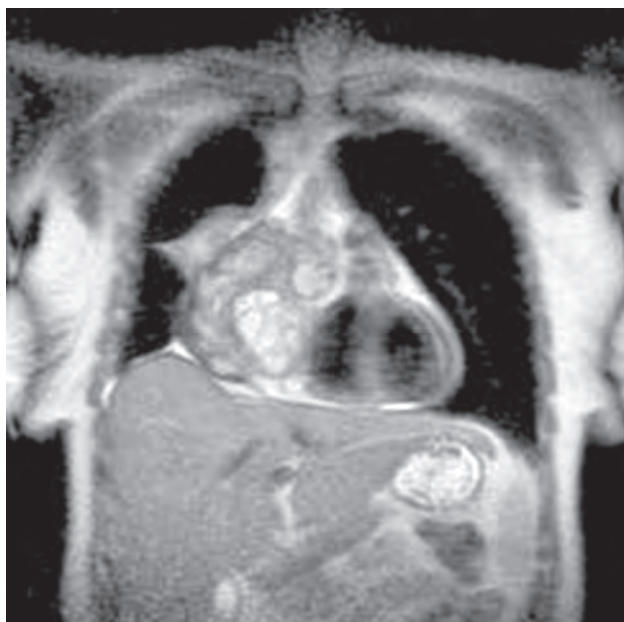


Рис. 5.38. Магнитно-резонансная томография. Злокачественная невринома с инвазией опухоли в правое предсердие и правый желудочек

на фоне проводимого лечения требует проведения радионуклидного исследования — сцинтиграфии или ПЭТ. Уточнения анатомических характеристик выявленного образования, особенно при локализации его в заднем средостении, возможно при МРТ.

Диффузные (интерстициальные) заболевания легких

Признаки патологических изменений в легочной ткани, выявляемые при высокоразрешающей КТ, можно условно сгруппировать следующим образом (табл. 5.14).

Таблица 5.14. Патологические изменения в легочной ткани при высокоразрешающей компьютерной томографии

Линейные и ретикулярные изменения	<i>Linear and Reticular opacities</i>
Очаговые изменения	<i>Nodular opacities</i>
«Матовое стекло» (уплотнения по типу «матового стекла»)	<i>Ground-glass attenuation</i>
Консолидация (участки консолидации, безвоздушные участки легочной ткани)	<i>Consolidation</i>
Понижение плотности легочной ткани	<i>Decreased attenuation</i>

Линейные и ретикулярные изменения

Линейные и ретикулярные изменения возникают в результате утолщения легочного интерстиция при заполнении его жидкостью, клеточными элементами, фиброзной тканью или другим патологическим субстратом. Наиболее ранним призна-

ком этого процесса является изменение контуров анатомических структур в легком, в частности контуров сосудов, бронхов, плевральных листков. Нечеткость и неровность контуров отражают изменения легочного, преимущественно центрального интерстиция. Этот признак достаточно частый, но неспецифичный. Другими симптомами являются утолщение стенок бронхов (перибронхиальные муфты), утолщение междольковых перегородок и утолщение внутридольковых перегородок.

Характерным признаком инфильтративных изменений в легких является формирование перибронховаскулярных муфт. Они возникают в результате увеличения объема перибронхиального и периваскулярного интерстиция, расположенного вокруг артерий и бронхов. При этом наружный диаметр бронха и артерии имеет одинаковые размеры, а внутренний просвет бронхов часто уменьшен за счет одновременного утолщения слизистой оболочки. Перибронхиальные муфты наблюдаются прежде всего у больных с интерстициальным отеком легких, а также при заболеваниях, связанных с нарушением лимфооттока, — саркоидозе, лимфогенном туберкулезе и лимфогенном карциноматозе.

Утолщение интерстиция вдоль сосудов и бронхов может быть равномерным, что чаще возникает при интерстициальном отеке легких. При метастатических поражениях и гранулематозных заболеваниях утолщенные стенки бронхов и артерий могут иметь как ровные, так и неровные контуры. При одновременном развитии фиброза наблюдается не только утолщение стенок бронхов, но и расширение их просвета, смещение и деформация бронхососудистых пучков. Такие изменения бронхов описываются как тракционные БЭ.

Характерным и исключительно важным симптомом является утолщение междольковых перегородок (*interlobular septa*). Такие изменения могут быть обусловлены отеком, клеточной инфильтрацией или фиброзом легочной ткани. В норме на поперечных срезах можно различить лишь единичные междольковые перегородки, обычно в парамедиастинальных отделах нижних долей легких.

Измененные, утолщенные перегородки изображаются как линейные структуры длиной 1–2 см или полигональные структуры диаметром 1–2 см (рис. 5.39). Утолщение перегородок может быть равномерным (*smooth*), неравномерным (*irregular*) или очаговым (*nodular*). Широко распространенным синонимом термина «очаговое» утолщение является термин «четкообразное» (*beaded*) (рис. 5.40). Равномерное утолщение чаще наблюдается при интерстициальном отеке и лимфогенном карциноматозе. При этом на аксиальных срезах выявляют линейные или полигональные структуры с ровными, четкими, гладкими контурами. Неравномерное, фрагментарное утолщение характерно для всех заболеваний, связанных с прогрессирующим фиброзом легочной ткани. Эти

изменения часто сопровождаются другими признаками фиброза в виде тракционных БЭ и нарушения архитектоники легочной ткани. Наконец, очаговое или четкообразное утолщение типично для гранулематозных процессов, таких как саркоидоз, силикоз, а также для лимфогенного карциноматоза. Мелкие очаги в утолщенных стенках долек представляют собой перилимфатические гранулемы или опухолевые узелки.

Утолщение внутридольковых перегородок (*intralobular septa*) возникает при патологических изменениях внутри вторичной легочной долики. При КТ эти изменения проявляются в виде нежной тонкой сетки, диаметр отдельных ячеек которой не превышает нескольких миллиметров. Утолщение внутридолькового интерстиция наиболее часто возникает при фиброзе. При идиопатическом легочном фиброзе (идиопатическом фиброзирующем альвеолите) или фиброзирующих альвеолитах при системных заболеваниях соединительной ткани эти изменения наиболее очевидны в кортикальных отделах легких, особенно в базальных сегментах нижних долей (рис. 5.41). Аналогичные изменения в сочетании с утолщением костальной плевры могут наблюдаться и при асбестозе. У больных гиперчувствительным пневмонитом (ЭАА) процессы фиброза раньше развиваются в средних и верхних отделах легких и не имеют столь очевидной субплевральной локализации.

Очаговые изменения

Очаги размером от 1 до 10 мм выявляются при многочисленных диффузных заболеваниях легких. Очаги высокой плотности с относительно четкими ровными контурами чаще возникают в легочном интерстиции. Очаги низкой плотности, по типу «матового стекла», с нечеткими плохо очерченными контурами в большинстве случаев отражают патологические изменения в респираторных отделах легкого. Вместе с тем разграничение очагов по плотности и размерам имеет небольшое дифференциально-диагностическое значение. Более важной является оценка распределения очагов в легочной ткани.

Перилимфатические очаги (*perilymphatic nodules*) локализуются в стенках бронхов, сосудов, в междольковых перегородках и плевральных листках. Это создает картину неровных контуров анатомических структур и четкообразного утолщения перегородок и стенок сосудов и бронхов. Такие изменения наблюдаются при саркоидозе, лимфогенном туберкулезе, силикозе и антракозе, лимфогенном карциноматозе (рис. 5.42). Очаги, как правило, имеют небольшие размеры, в пределах 2–5 мм. Морфологической их основой являются гранулемы или метастатические узелки, возникающие вдоль лимфатических сосудов в легочной ткани и в плевре.

Центрилобулярные очаги (*centrilobular nodules*) возникают в или вокруг внутридольковых артерий



Рис. 5.39. Компьютерная томография высокого разрешения. Диффузное утолщение междольковых перегородок. Лимфогенный карциноматоз

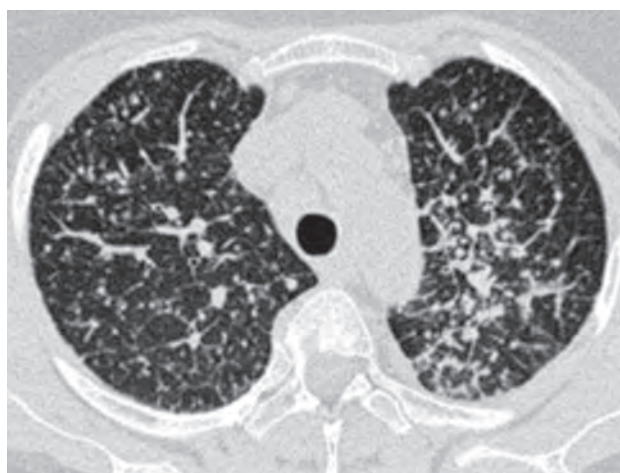


Рис. 5.40. Компьютерная томография высокого разрешения. Диффузное утолщение междольковых перегородок с перилимфатическими очагами в них. Метастазы рака молочной железы в легкие



Рис. 5.41. Компьютерная томография высокого разрешения. Утолщение внутридольковых перегородок. Идиопатический легочный фиброз. Типичная локализация нежных ретикулярных изменений в кортикальных отделах легких

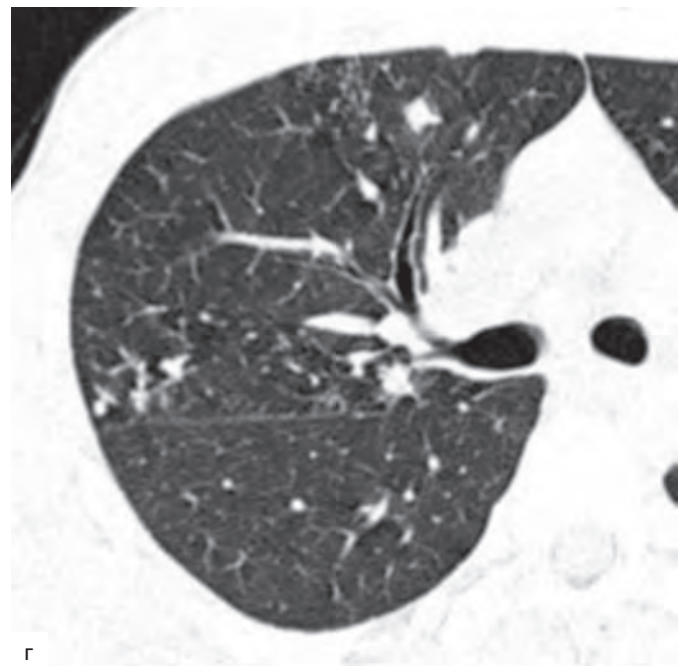
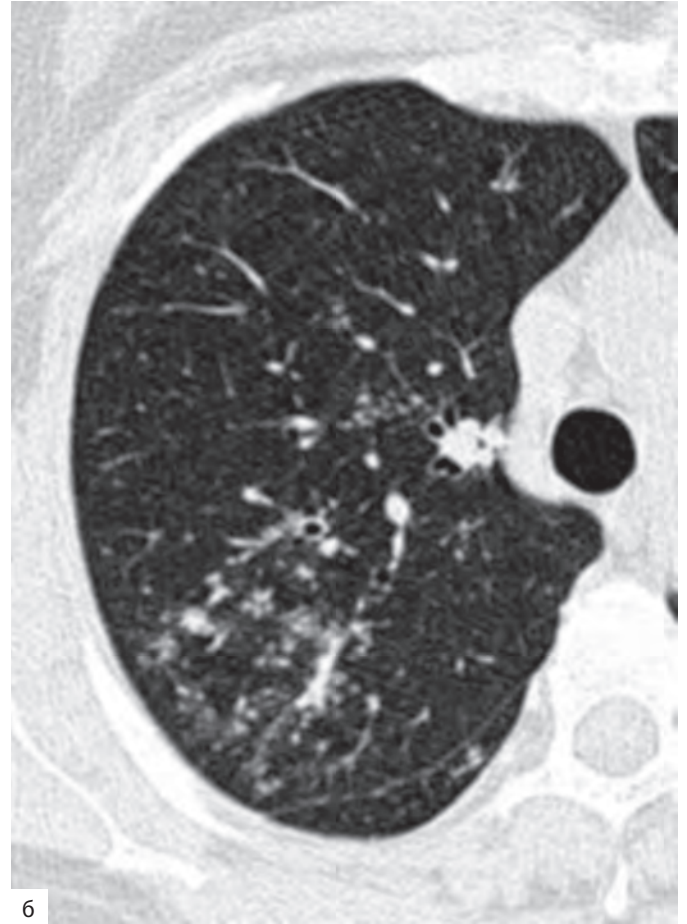
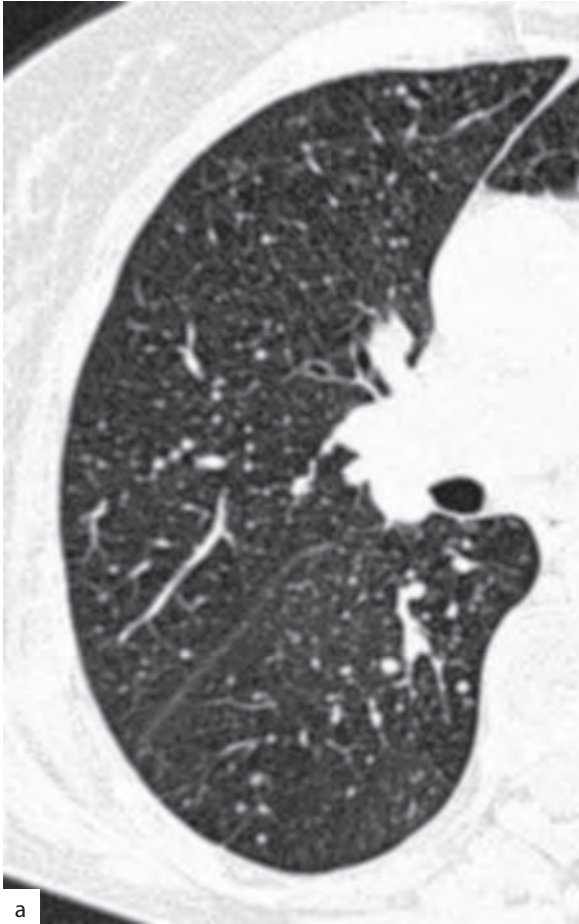


Рис. 5.42. Виды очагов при компьютерной томографии высокого разрешения: а — хаотичные очаги, гематогенные метастазы; б — перилимфатические очаги, саркоидоз II стадии; в — центрилобулярные очаги по типу «матового стекла», гиперчувствительный пневмонит; г — центрилобулярные очаги, симптом «дерева в почках», бронхогенная туберкулезная диссеминация

и бронхов. В первом варианте они могут быть достаточно плотными, ясно видимыми, четко очерченными, однородными. Морфологическим субстратом таких очагов чаще является расширение просвета внутридольковых бронхов в результате заполнения их бронхиальным секретом. Кроме того, причиной их возникновения может быть формирование гранул в стенках внутридольковых артерий и бронхов или утолщение стенок этих анатомических структур. Центрилобулярные изменения такого типа наблюдаются при гиперчувствительных пневмонитах, эндобронхиальном распространении туберкулеза, различных формах бронхолита, прежде всего инфекционной природы. Характерным проявлением патологии внутридольковых бронхов является симптом «дерева в почках» (*tree-in-bud*). В кортикальных отделах легкого на расстоянии 3–5 мм от поверхности висцеральной плевры выявляются характерные Y-образные структуры толщиной 1–2 мм с утолщениями на концах. Этот симптом является томографическим отображением расширенных и заполненных секретом внутридольковых бронхов в продольном сечении.

Второй вариант центрилобулярных очагов представлен плохо очерченными мелкими уплотнениями легочной ткани по типу «матового стекла». Эти очаги возникают в результате клеточной инфильтрации перибронхиолярной легочной ткани и наблюдаются при гиперчувствительных пневмонитах и некоторых формах бронхолитов. Значительное количество таких очагов может создавать иллюзию изменений по типу «матового стекла».

Хаотичное распределение очагов (*random nodules, random distribution*) типично для гематогенных процессов, таких как милиарный и гематогенно-диссеминированный туберкулез, гематогенная грибковая инфекция, гематогенные метастазы (рис. 5.42, б). Очаговые образования располагаются в легочной ткани вне связи с отдельными элементами вторичной легочной дольки. Лишь в отдельных случаях, например при гематогенном метастазировании, удается установить связь очагов с мелкими ветвями ЛА.

Крупные множественные очаги размером более 10 мм (патологические образования, инфильтраты) возникают при диссеминированном туберкулезе, септических эмболиях, грибковых инфекциях, гранулематозе Вегенера, гематогенных метастазах. Некоторые из них имеют характерные отличия, что позволяет предположить правильный диагноз. Так, септические эмболии характеризуются почти постоянной связью некротического инфильтрата в легочной ткани с ветвями ЛА. Аналогичные изменения можно обнаружить и при других процессах, возникающих гематогенно. Однако тонкостенные полости округлой формы, нередко с уровнями жидкости характерны именно для септических эмболий. Грибковые инфильтраты, обусловленные гемато-

генным распространением аспергиллеза, в типичных случаях имеют своеобразный ободок «матового стекла» вокруг более плотной части (*halo sign*).

Симптом «матового стекла»

Симптом «матового стекла» характеризуется незначительным повышением плотности легочной ткани при сохранении видимости сосудов и стенок бронхов в зоне патологических изменений. Если сосуды в зоне уплотнения не видны, используется термин «консолидация», или «безвоздушный участок легочной ткани». В самом общем виде можно сказать, что два этих симптома отражают два различных типа патологических изменений в легких. «Матовое стекло» обычно характеризует патологические изменения легочного интерстиция (*interstitial disease*), анатомически локализованные преимущественно на уровне межальвеолярных перегородок. Консолидация отражает процесс заполнения, инфильтрации патологическим субстратом воздухосодержащих пространств (*air-space disease*).

Симптом «матового стекла» возникает в результате усреднения плотностных показателей воздуха и измененных анатомических структур легочной ткани, величина которых находится за пределами разрешающей способности КТ. Морфологической основой «матового стекла» являются: утолщение интерстиция межальвеолярных перегородок, частичное заполнение альвеол патологическим содержимым или оба процесса одновременно.

Симптом «матового стекла» можно оценивать только по тонким томографическим срезам, выполненных на высоте глубокого задержанного вдоха (рис. 5.43). На толстых срезах эффект полупрозрачности легочной ткани может возникать за счет частичного объемного эффекта, что не является отражением морфологических изменений в легочной ткани. При исследовании на выдохе зоны, аналогичные «матовому стеклу», воз-



Рис. 5.43. Компьютерная томография высокого разрешения. Гиперчувствительный пневмонит. Множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в обоих легких

никают за счет физиологического уменьшения воздушности легочной ткани (физиологической гиповентиляции) и не являются признаком патологии. Для правильной интерпретации изменений необходимо использовать широкое электронное окно (не менее 1500 НУ), так как излишняя контрастность изображения при выборе более узкого электронного окна может привести к ошибкам интерпретации.

Симптом «матового стекла» имеет большое практическое значение как в оценке активности воспалительного процесса, так и в дифференциальной диагностике заболеваний легких. Наличие симптома «матового стекла» без признаков фиброза (тракционных БЭ, нарушения архитектоники легочной паренхимы) является отражением активного и потенциально обратимого воспалительного процесса.

Наиболее часто симптом «матового стекла» наблюдается при идиопатических легочных фиброзах, фиброзирующем альвеолите при системных заболеваниях соединительной ткани, десквамативной интерстициальной пневмонии, гиперчувствительном пневмоните, саркоидозе и значительно реже при альвеолярном протеинозе.

Консолидация или безвоздушные участки легочной ткани

Такие изменения возникают при заполнении альвеол патологическим содержимым в виде жидкости, клеточных элементов, фиброзной ткани и другого субстрата. Потенциально все факторы, лежащие в основе симптома «матового стекла», могут привести к полной потере воздушности участка легочной ткани. В большинстве случаев в этих участках легочной ткани видны просветы относительно крупных бронхов. Диффузные двусторонние изменения такого типа наблюдаются при бактериальных и грибковых пневмониях, туберкулезе легких, альвеолярном отеке легких, респираторном дистресс-синдроме взрослых, острой интерстициальной пневмонии, криптогенной организуемой пневмонии (ОБОП).

Применение КТ, как правило, не оказывает существенного влияния на интерпретацию изменений, уже выявленных при обзорной рентгенографии. Участки консолидации легочной ткани изображаются практически одинаково и на рентгенограммах, и на компьютерных томограммах. Вместе с тем на аксиальных срезах удается более наглядно оценить распределение изменений в легочной ткани, особенно при субплевральной их локализации (рис. 5.44). Наличие суммационного эффекта при рентгенографии в ряде случаев затрудняет правильную локализацию безвоздушных участков по отношению к корню легкого, костальной или междолевой плевре. При КТ эти топографические особенности выглядят значительно более демонстративно. Относительно редко при КТ можно выявить некоторые особенности безвоздушных участков, характерные для отдельных

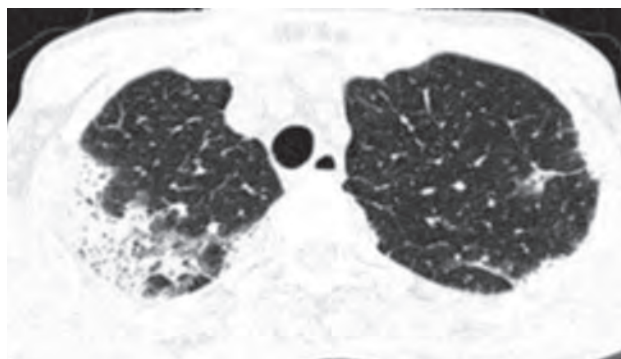


Рис. 5.44. Компьютерная томография высокого разрешения. Блеомициновое поражение легких. Двусторонние участки уплотнения в субплевральных отделах с видимыми в них просветами бронхов

патологических процессов. Так, скопления жира в уплотненной легочной ткани типичны для липоидных пневмонитов, более плотные участки йодсодержащих включений, напоминающие обызвествления, возникают у больных на фоне введения амиодарона.

Понижение плотности

Понижение плотности легочной ткани может быть обусловлено разрушением легочной ткани при эмфиземе и «сотовом легком» или связано с уменьшением кровотока в результате патологии сосудов и мелких бронхов.

Эмфизема характеризуется наличием зон патологически низкой плотности без отчетливых стенок (рис. 5.45). Если деструкция легочной ткани распространяется на всю вторичную легочную дольку, стенками воздушных полостей становятся неизменные междольковые перегородки. Аналогичные по толщине стенки могут иметь и буллы. Они представляют собой воздухосодержа-

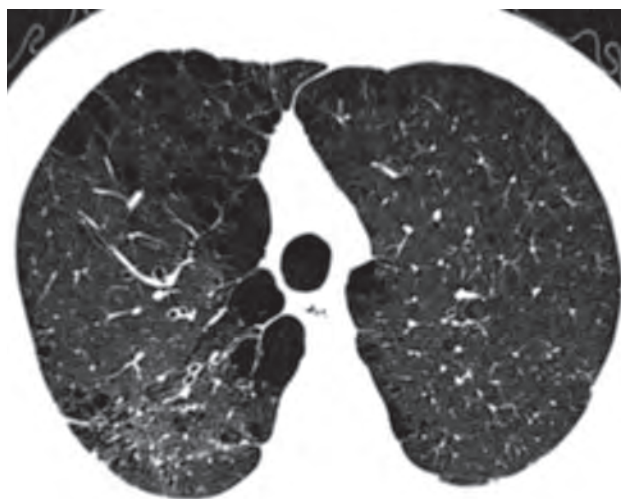


Рис. 5.45. Компьютерная томография высокого разрешения. Эмфизема. В обоих легких тонкостенные воздушные полости панлобулярной и парасептальной эмфиземы

щие полости диаметром более 1 см, границами которых являются соединительнотканые перегородки. Патоморфологически принято выделять три основных типа эмфиземы: центрилобулярную, панлобулярную и дистальную ацинарную.

Центрилобулярная эмфизема, обусловленная вдыханием табачного дыма, имеет вид небольших участков пониженной плотности в центре вторичных легочных долек. Как правило, изменения наиболее выражены в верхних долях легких. Панлобулярная эмфизема возникает при дефиците фермента α -1-антитрипсина. Изменения локализуются преимущественно в нижних долях легких и характеризуются обширными зонами пониженной плотности без четких контуров. Дистальная ацинарная эмфизема представлена мелкими воздушными полостями в непосредственной близости от плевральных листков. Буллы представляют собой тонкостенные воздушные полости диаметром более 1 см, образовавшиеся в результате слияния нескольких полостей панлобулярной или парасептальной эмфиземы.

Эмфизему необходимо дифференцировать от легочных кист, «сотового легкого» и мешотчатых БЭ. Все перечисленные патологические структуры имеют ясные, четко очерченные контуры и значительно более толстые стенки. Кисты обычно представляют собой растянутые мелкие внутридольковые бронхи. Они типичны для больных гистиоцитозом и лейомиоматозом. «Сотовое легкое» является исходом воспалительного процесса в легочной паренхиме. Изменения характеризуются множественными мелкими воздушными полостями с толстыми стенками, чаще расположенными в кортикальных отделах, в сочетании с другими признаками фиброза. БЭ отличаются четкой взаимосвязью кольцевидной полости расширенного бронха с параллельно расположенным мелким артериальным сосудом.

Мозаичная плотность

Понижение плотности легочной ткани может также быть связано с уменьшением перфузии, что достаточно часто наблюдается у больных хронической тромбоэмболией ЛА. Перераспределение крови из зон обтурации артериальных сосудов в зону сохраненного кровотока приводит к повышению плотности нормальной легочной ткани. Это сочетание участков повышенной и пониженной плотности, иногда напоминающее географическую карту, носит название «мозаичная перфузия» (*mosaic perfusion*), или «мозаичная плотность» (*mosaic attenuation*) легочной ткани. Значительно чаще картина мозаичной плотности возникает в результате патологических изменений в мелких бронхах с последующей рефлекторной вазоконстрикцией и перераспределением крови в здоровые участки легкого.

В ряде случаев возникают трудности в разграничении картины мозаичной плотности легочной

ткани и неравномерно расположенных зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Дифференциальная диагностика осуществляется на основании изучения калибра сосудов в зонах пониженной и повышенной плотности и анализа данных экспираторной КТ. При наличии перераспределения крови сосуды в зонах пониженной плотности сужены, количество их уменьшено. Наоборот, в зонах повышенной плотности сосуды представляются расширенными, количество их увеличено. У больных с воспалительными процессами в легочном интерстиции, проявляемыми симптомом «матового стекла», диаметр сосудов в зонах различной плотности одинаков.

При экспираторной КТ у больных с сосудистой патологией участки пониженной и повышенной плотности становятся в равной степени более плотными. У пациентов с патологией дыхательных путей при исследовании их на высоте задержанного выдоха различия в плотности еще больше увеличиваются. Этот феномен понижения или сохранения низкой плотности отдельных участков легочной ткани при экспираторной КТ обозначается как «клапанная ловушка» (*air trapping*), или «клапанное вздутие». Участки клапанного вздутия характеризуют нарушение проходимости мелких бронхов. Они имеют большое дифференциально-диагностическое значение для разграничения патологических процессов в дистальной части бронхиального дерева и в легочной паренхиме.

Оценка активности заболевания

Высокоразрешающая КТ имеет большое значение для оценки активности воспалительного процесса при диффузных инфильтративных заболеваниях легких. Решение вопроса о необходимости лечения выявленных патологических изменений нередко представляет серьезную клиническую проблему, и данные КТ в этой ситуации могут оказать существенное влияние на выбор лечебной тактики.

В настоящее время наибольшее внимание привлекает возможная роль высокоразрешающей КТ в оценке активности заболевания у больных идиопатическими легочными фиброзами. Однако именно в этом вопросе существуют наибольшие противоречия. Это связано с тем, что ранее разнородные патологические процессы объединялись в одну группу ИЛФ (идиопатического фибрирующего альвеолита). Более того, до настоящего времени не существует единого мнения о значении клеточного воспаления у этих пациентов, между тем как в ранних исследованиях проводилось сопоставление данных высокоразрешающей КТ с содержанием альвеолярных макрофагов и выраженности интерстициального воспаления как основных критериев активности заболевания.

Это не означает, что выявление симптома матового стекла не имеет прогностического значения при исследовании больных ИЛФ. В исследовании

довании Leungetal показано, что из 22 больных диффузными инфильтративными заболеваниями легких, которые характеризовались при КТ симптомом «матового стекла», активный, потенциально обратимый воспалительный процесс был выявлен при морфологическом исследовании у 18 (85%) пациентов. В работе Remy–Jardinetal проведен анализ 26 пациентов с диффузными инфильтративными заболеваниями легких и картиной «матового стекла» по данным высокоразрешающей КТ. Зоны «матового стекла» соответствовали активному воспалительному процессу у 24 (65%) из них. При этом у оставшихся 13 больных симптом «матового стекла» сочетался с очевидными признаками фиброза в виде тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов. У 11 из них (85%) изменения по типу «матового стекла» были обусловлены необратимыми фиброзными изменениями. Большинство авторов подчеркивают, что симптом «матового стекла» является неспецифичным и может интерпретироваться как объективный признак активного воспалительного процесса только при отсутствии признаков фиброза.

Аналогичные результаты получены и для других форм диффузных инфильтративных заболеваний в легких, в частности для больных гиперчувствительным пневмонитом, саркоидозом, диссеминированным туберкулезом. Однако для гранулематозных процессов, в отличие от альвеолитов, эти закономерности не столь очевидны. Это связано с тем, что симптом «матового стекла» может быть обусловлен не только интерстициальным воспалением, приводящим к утолщению межальвеолярных перегородок, но и скоплением множественных мельчайших гранулем. Ряд исследований больных саркоидозом показали, что выраженность очаговых изменений, размеры и распространенность очагов в легочной ткани не являются надежным прогностическим признаком в отношении ответа больных на кортикостероидную терапию.

Выбор метода и места биопсии

Одно из наиболее важных показаний к проведению высокоразрешающей КТ — это определение места и вида биопсии легкого. Множество заболеваний легких имеют неравномерное распределение с чередованием зон измененной и нормальной паренхимы. Более того, в одном легком и даже в одной доле легкого могут сочетаться активное воспаление и фиброз. Возможность высокоразрешающей КТ предельно точно выявлять, характеризовать и определять распространенность паренхиматозных изменений определяет значение этой методики для планирования вида биопсии (чрезбронхиальная, открытая) и места взятия материала для морфологического исследования.

Хотя чрезбронхиальная биопсия является относительно простым и доступным методом получения материала, недостатки этой технологии

хорошо известны. В классическом исследовании Walleetal показано, что чрезбронхиальная биопсия была информативна только у 20 (38%) из 56 пациентов с диффузными инфильтративными заболеваниями легких. Аналогичные результаты получены и в более поздних исследованиях.

Наиболее эффективна чрезбронхиальная биопсия при саркоидозе и лимфогенном карциноматозе. Эти заболевания характеризуются преимущественным поражением перибронховаскулярного интерстиция и прилежащей легочной ткани и наиболее доступных для такого вида биопсии. В последние годы информативность чрезбронхиальной биопсии значительно повысилась при исследовании больных гистиоцитозом, гранулематозом Вегенера, альвеолярным протеинозом, эозинофильных пневмонитов. Однако эти заболевания составляют лишь небольшую часть большого спектра инфильтративных болезней легких. Более важно, что до настоящего времени результаты чрезбронхиальной биопсии в диагностике легочных фиброзов остаются неудовлетворительными.

Открытая биопсия является эффективным и надежным методом верификации патологических изменений в легких, диагностическая точность которой превышает 90%. Однако и при этом методе верификации возникает проблема выбора места биопсии, поскольку небольшие участки легочной ткани могут не отражать всего спектра изменений в легочной ткани. Это особенно важно при определении активности воспалительного процесса при таких заболеваниях, как ИЛФ или системные заболевания соединительной ткани. Определенные трудности могут возникать при распространенных фиброзных изменениях в кортикальных отделах легких.

В последние годы в клинической практике стала широко использоваться видеоторакоскопия, в том числе для выполнения биопсии легочной ткани. Этот метод является менее травматичным и более дешевым в сравнении с торакотомией. Информативность видеоторакоскопии и открытой биопсии легкого практически одинакова. Поскольку поле обзора при видеоторакоскопии относительно небольшое, данные КТ могут иметь исключительное значение в определении места биопсии и исключения из зон интереса участков субплеврального фиброза.

С учетом объективных трудностей чрезбронхиальной биопсии, видеоторакоскопии и открытой биопсии становится понятной важная роль высокоразрешающей КТ в определении места биопсии и метода верификации. Данные КТ позволяют выявить участки легочной паренхимы без признаков фиброза и, следовательно, наиболее перспективные с точки зрения получения информативного материала. Кроме того, результаты КТ имеют решающее значение в определении способа верификации, выбора между чрезбронхиальной биопсией, БАЛ и открытой биопсией. Исключительно

важными в этом смысле являются признаки перибронхиальных изменений, характерных для саркоидоза и лимфогенного карциноматоза.

Представленные данные свидетельствуют об эффективности использования высокоразрешающей КТ для проведения различных видов биопсии. Однако может ли высокоразрешающая КТ заменить биопсию? Такая возможность оценивается в настоящее время неоднозначно. Тем не менее можно выделить достаточно очерченную группу патологических процессов и конкретных клинических ситуаций, когда такое решение может быть принято. К ним относятся:

- пациенты с известной причиной интерстициального пневмонита, например системное заболевание соединительной ткани или асбестоз;
- пациенты с классической картиной саркоидоза, которая включает перилимфатические очаги в сочетании с увеличением лимфатических узлов средостения и корней легких;
- пациенты с известным анамнезом пылевой вредности (кремниевая и угольная пыль) при наличии типичных очаговых изменений в задних сегментах верхних долей легких;
- пациенты с известной злокачественной опухолью в анамнезе и признаками лимфогенного карциноматоза;
- пациенты, страдающие подострым гиперчувствительным пневмонитом (ЭАА), при известной причине заболевания и типичными центрилобулярными очагами в легких;
- пациенты с «сотовым легким» любой этиологии.

Данные высокоразрешающей КТ могут иметь такое же определяющее значение и у отдельных пациентов, страдающих гистиоцитозом и ЛАМ при типичной клинической картине и характерных кистовидных изменениях в легких. Более спорным и индивидуальным является такой подход к больным ИЛФ при наличии характерных изменений по типу «матового стекла» в кортикальных отделах нижних долей легких.

Не менее сложной является проблема выполнения биопсии больным с клиническими симптомами патологии органов дыхания и нормальной картиной при высокоразрешающей КТ. Ряд исследований последних лет показал, что у больных с морфологически верифицированными диффузными инфильтративными заболеваниями легких данные высокоразрешающей КТ были расценены как нормальные в 12–18% наблюдений. Эти результаты показывают, что отсутствие изменений при высокоразрешающей КТ не позволяет исключить диффузное инфильтративное заболевание легких, если имеются веские клинические симптомы такого заболевания.

Болезни дыхательных путей

Введение в клиническую практику спиральной технологии сканирования и мультidetекторной

КТ существенно изменило подход к изучению дыхательных путей. В настоящее время не существует единого протокола при патологических изменениях бронхов. Конкретный протокол определяется типом сканирующего устройства и характером предполагаемой патологии. Условно можно выделить три клинические ситуации, при которых особое внимание должно быть уделено изучению бронхиального дерева.

- Предполагаемое заболевание бронхов у больных с нормальной рентгенограммой грудной клетки. Эти состояния включают кровохарканье неясной этиологии, а также скрининг рака легкого у больных с метастазами в головной мозг или надпочечники.
- Ателектаз, выявляемый при рентгенографии органов грудной полости. К этой же группе относятся пациенты с затяжной пневмонией, причиной которой может быть бронхостеноз различной этиологии, и пациенты с патологическим образованием в корне легкого.
- Воспалительные заболевания бронхов, к которым относятся БЭ и бронхиолиты.

В каждой из этих клинических ситуаций необходимо применять отдельный протокол сканирования. Общее правило исследования крупных бронхов в области корня легкого заключается в выборе толщины слоя (величины коллимации), равной диаметру изучаемых бронхов. На практике это означает, что исследование долевых и сегментарных бронхов необходимо проводить при толщине слоя менее 3 мм. Последовательная технология сканирования позволяет выполнять лишь прилегающие томографические срезы, толщина которых обычно составляет 5 мм. Спиральное сканирование и особенно мультidetекторная КТ создают условия для уменьшения толщины слоя до 3 мм. Вне зависимости от величины коллимации использование спирального сканирования определяет необходимость частичного наложения томографических срезов. Интервал реконструкции обычно составляет 2/3 от величины коллимации.

Условно бронхиальное дерево можно представить как набор взаимосвязанных трубок разного диаметра, расположенных под различными углами к плоскости сканирования. Оценка бронхов только по аксиальным томограммам может быть затруднена, особенно если используются относительно толстые срезы. Искажение изображения за счет частичного объемного эффекта создает реальные условия пропуска патологии даже достаточно крупных бронхов. В связи с этим особое значение в диагностике патологии крупных бронхов приобретают различные технологии преобразований при спиральной КТ. Наиболее эффективными и информативными из них являются простейшие многоплоскостные реформации, как прямолинейные, так и криволинейные. Дополнительно можно использовать изображение оттененных поверхностей (SSD) и проекции минимальной ин-

тенсивности (minIP). Программы для виртуальной бронхоскопии исключительно эффективны для оценки стенозов крупных бронхов, в частности после трансплантации легких или сердца и легких.

Наличие патологического образования в непосредственной близости от крупного бронха, как правило, требует выполнения спиральной КТ-ангиографии. Несмотря на то что большинство таких образований является бронхогенным раком, существует немало других причин сдавления крупных бронхов. Среди них следует выделить увеличение лимфатических узлов различной этиологии и аневризматические расширения прилежащих сосудов. Дифференциальная их диагностика достаточно сложна и основана на точном понимании сложных взаимоотношений собственно бронхиальных ветвей, артерий, вен и лимфатических узлов.

Ателектаз

Закупорка крупного бронха сопровождается возникновением целого ряда признаков, отражающих как природу и распространенность патологического заболевания, так и компенсаторные изменения в прилежащей легочной ткани, средостении, диафрагме и грудной стенке.

Общие признаки любого обтурационного ателектаза:

- уплотнение легочной ткани в пределах анатомической части легкого;
- четкие, как правило, вогнутые контуры уплотненного участка;
- уменьшение объема безвоздушной части легкого с типичным смещением ее в сторону средостения;
- сужение вплоть до полной обтурации соответствующего бронха;
- увеличение объема (компенсаторное вздутие) прилежащих долей и сегментов, смещение органов грудной полости в сторону уплотнения.

Все перечисленные признаки могут быть выражены в различной степени, что создает определенное разнообразие в типичной картине ателектазов. Однако самым важным КТ-признаком обтурационного ателектаза является отсутствие просвета крупного бронха (рис. 5.46). С другой стороны, обтурация крупного бронха не обязательно приводит к одновременному спадению легочной ткани. В некоторых случаях легочная ткань дистальнее сужения остается совершенно нормальной даже при полном отсутствии просвета долевого бронха.

Определению причины бронхостеноза способствует изучение контуров спавшейся доли. В зоне расположения патологического образования рядом с корнем легкого контуры ателектаза нередко становятся выпуклыми, в то время как в остальной части они вогнуты в сторону уплотнения. Однако отличить опухоль от безвоздушной легочной ткани на нативных томограммах обычно не представляется возможным, так как денситометрические их показатели практически одинаковы.

Внутривенное введение КВ может помочь в определении границ опухоли и разграничении опухолевых масс и безвоздушной легочной ткани. Обычно опухоль накапливает КВ в меньшей степени, чем ателектаз. Это различие удается обнаружить при быстром введении контраста в условиях КТ-ангиографии. Тем не менее у части больных ателектазированной тканью не накапливается КВ из-за распространенного вторичного воспалительного процесса или сужения легочных артерий. Кроме того, некоторые опухоли, например карциномы, отличаются значительным повышением плотности на фоне введения КВ, что также затрудняет разграничение патологического образования и ателектаза.

Фиброателектазы возникают в результате перенесенных ранее воспалительных процессов, которые закончились развитием грубых обширных фиброзных изменений в легочной ткани. В большинстве случаев причиной фиброателектаза является неразрешившаяся плевропневмония (рис. 5.47). Другие распространенные причины — туберкулезное воспаление или инфекционная деструкция легких.

Фиброателектаз имеет характерные КТ-признаки, позволяющие уверенно отличать его от обтурационного ателектаза. Прежде всего, просветы долевого и сегментарных бронхов остаются свободными. Часто они смещаются в сторону средостения в значительно большей степени, чем при обтурационных ателектазах. Длительный воспалительный процесс с последующим склерозированием легочной ткани приводит к расширению и деформации бронхов, формированию БЭ, которые отчетливо видны на аксиальных срезах. В прилежащей легочной ткани нередко можно выявить участки эмфиземы. Структура уплотненного участка в большинстве случаев неоднородна, с наличием в нем участков вздутия.

Бронхоэктазы

Изучение патологических процессов мелких бронхов, в частности БЭ и бронхолитов, основано на применении высокоразрешающей КТ. В последние годы появились исследования, свидетельствующие о высокой эффективности тонкослойной спиральной КТ с последующими преобразованиями изображений в программе minIP.

БЭ представляют собой локализованное необратимое расширение бронхов. В настоящее время основным методом диагностики БЭ является КТ. Основным преимуществом метода служит возможность выявления расширенных бронхов без искусственного их контрастирования, причем одновременно в обоих легких. Кроме того, удается более точно, чем при рентгенографии и бронхографии, оценить состояние легочной ткани вокруг измененных бронхов.

БЭ принято разделять на цилиндрические, веретенообразные (варикозные) и мешотчатые.

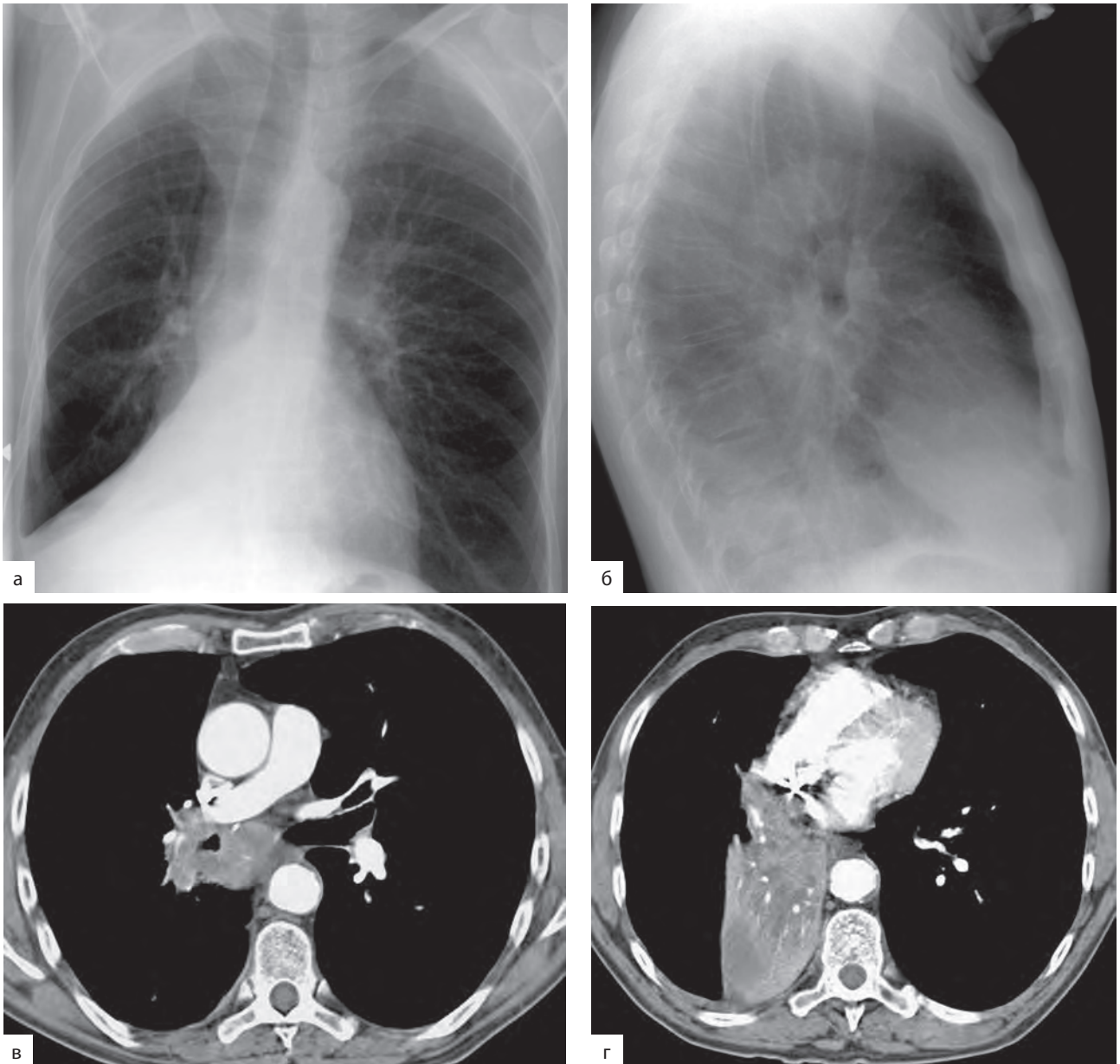


Рис. 5.46. Ателектаз нижней доли правого легкого. Типичные признаки ателектаза при рентгенографии в прямой (а) и боковой (б) проекциях. На аксиальных срезах (КТ-ангиография) определяется патологическое образование, суживающее просвет промежуточного бронха (в), и ателектаз нижней доли с видимыми в нем сосудами и заполненными секретом бронхами (г)

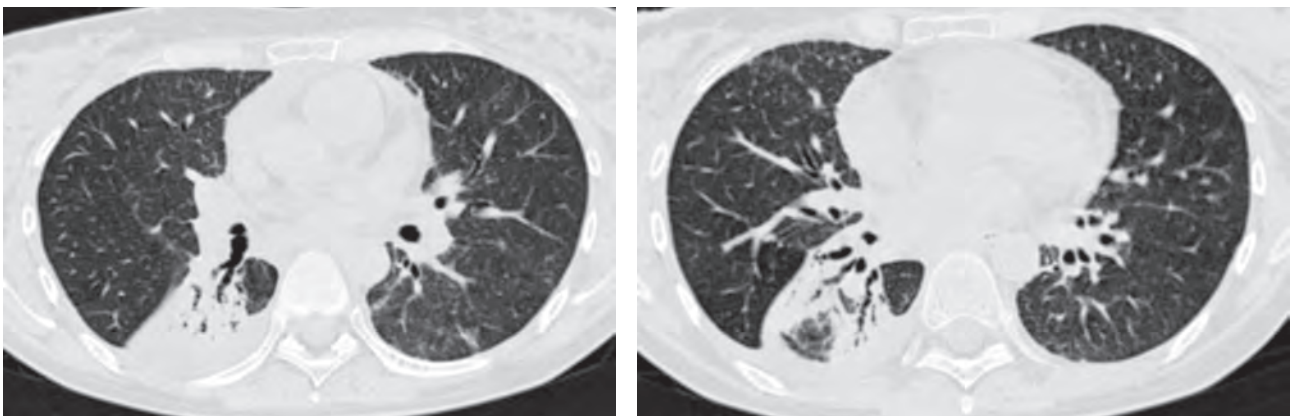


Рис. 5.47. Компьютерная томограмма. Фиброателектаз нижней доли правого легкого. Просвет нижнедолевого бронха и В6 свободен. В частично безвоздушной нижней доле расширенные деформированные просветы мелких бронхов

Такое разделение имеет определенное значение для диагностики и дифференциальной диагностики БЭ по данным бронхографии и КТ, однако существенно не влияет на выбор лечебной тактики. Существенно большее значение имеют распространенность и локализация изменений в пределах конкретных бронхолегочных сегментов. Методикой выбора в диагностике БЭ является высокоразрешающая КТ.

Принято выделять прямые и косвенные признаки БЭ. К прямым признакам относят расширение просвета бронха, отсутствие нормального уменьшения диаметра бронхов по направлению к периферии и видимость просветов бронхов в кортикальных отделах легких (рис. 5.48). Непрямые или косвенные признаки включают утолщение или неровность стенок бронхов и наличие мукоцеле, т.е. расширенных бронхов, заполненных бронхиальным секретом.

На аксиальных срезах БЭ обычно локализируются в центре легочных полей, на середине расстояния между грудной стенкой и средостением. Исключение составляют ателектатические БЭ, при развитии которых безвоздушная доля смещена и прилежит к средостению. Форма цилиндрических БЭ зависит от расположения измененных бронхов по отношению к плоскости сканирования. Изображение бронха в продольном сечении представляет собой две параллельные линии, между которыми располагается полоска воздуха. В поперечном сечении такой бронх имеет кольцевидную форму. Мешотчатые БЭ имеют вид тонкостенных полостей. Измененные бронхи могут быть заполнены воздухом или содержать жидкость. В последнем случае в просветах бронхов появляются уровни жидкости. Основным критерием расширения бронха является увеличение его внутреннего диаметра в сравнении с рядом расположенной ветвью ЛА. Этот признак позволяет отличить бронхоэктатические полости от воздушных кист и эмфиземы.

Другим важным симптомом является отсутствие равномерного сужения просветов бронхов по направлению к периферии. Этот признак можно выявить при анализе серии прилежащих срезов. Однако использование для диагностики высокоразрешающей КТ затрудняет оценку этого симптома, поскольку расстояние между тонкими срезами составляет 5 или 10 мм.

Утолщение стенок бронхов является косвенным симптомом БЭ. Оценка этого признака весьма субъективна и в значительной степени зависит от ширины и уровня выбранного электронного окна. Чем меньше ширина окна и чем выше его уровень, тем более толстыми представляются стенки бронхов. Этот эффект обусловлен повышением контрастности изображения, но не реальными морфологическими изменениями. Оценка толщины стенок бронхов целесообразно проводить при достаточной ширине окна (не менее 1500 HU) и относительно небольшом его уровне.

Весьма важным косвенным симптомом БЭ является неравномерная воздушность легочной ткани в зоне расположения измененных бронхов. Участки мозаичной плотности при исследовании на вдохе или зоны клапанного вздутия при исследовании на выдохе характеризуют вовлечение в патологический процесс мелких бронхов. Действительно, сопоставления с морфологическим данными показывают, что более чем у 85% больных БЭ патоморфологическое исследование удаленных частей легкого позволяет выявить признаки бронхолиита.

Длительный воспалительный процесс может привести к заполнению расширенных бронхов жидкостью — бронхиальным секретом или гноем. В этих случаях на аксиальных срезах расширенные бронхи изображаются как трубчатые или веретенообразные структуры с четкими выпуклыми контурами мягкотканной или жидкостной плотности. Они располагаются в проекции соответствующих бронхов и в большинстве случаев сочетаются с

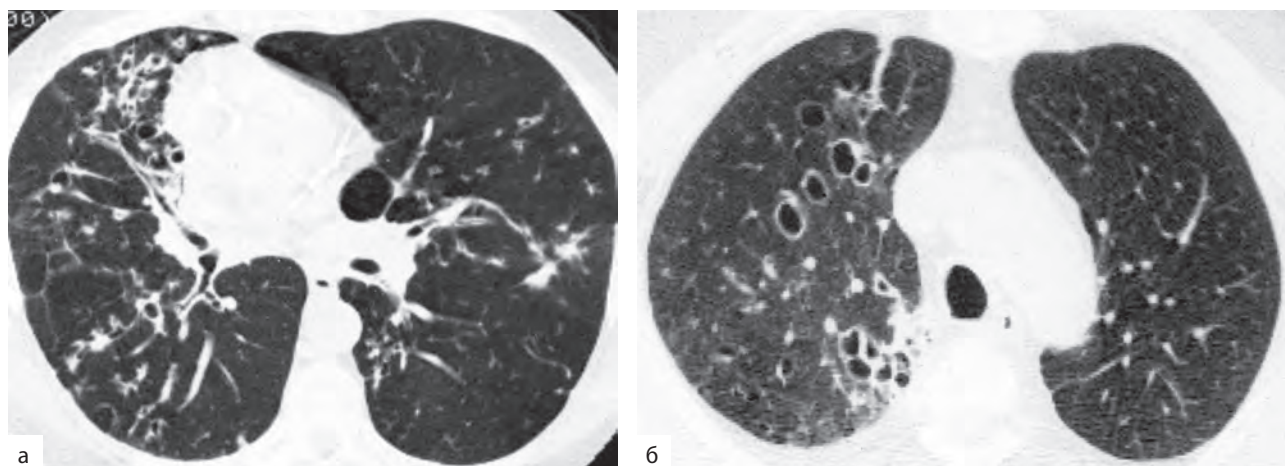


Рис. 5.48. Компьютерная томография высокого разрешения. Цилиндрические (а) и мешотчатые (б) бронхоэктазы в средней и нижней долях правого легкого

обычными воздушносодержащими БЭ. Такие заполненные БЭ имеют большое сходство с одиночными ретенционными кистами.

Информативность КТ и бронхографии в диагностике БЭ равна. Многочисленные исследования последних лет показали, что чувствительность КТ в выявлении БЭ составляет 93–98%, в то время как специфичность метода достигает 93–99%. При КТ удастся более точно выявлять расширение мелких внутридольковых бронхов (бронхиолэкстазы), в которые КВ при бронхографии часто не проникает. Результаты КТ более объективны в плане оценки распространенности и локализации БЭ. Однако основным достоинством КТ является отсутствие необходимости контрастирования бронхиального дерева. С учетом этого в настоящее время первичная диагностика БЭ должна осуществляться с помощью КТ.

Тромбоэмболия легочной артерии

Лучевое исследование больных с предполагаемой ТЭЛА направлено: 1) на выявление тромбов в просвете сосудов; 2) распознавание осложнений, возникающих в органах грудной полости при обтурации артериальных сосудов и 3) установление источника эмболии. Объем лучевого исследования определяется прежде всего клиническими проявлениями патологического процесса. При тяжелом и крайне тяжелом состоянии, характерном для ТЭ общего ствола и наиболее крупных ветвей ЛА, исследование ограничено выполнением обзорной рентгенограммы органов грудной полости в приемном покое или отделении реанимации. Если клиническая вероятность ТЭЛА велика и в лечебном учреждении есть отделение ангиографии, больному может быть выполнена экстренная АПГ с последующим внутриаrтериальным введением лекарственных препаратов, реканализацией тромба или тромбэктомией.

В случае более благоприятного течения заболевания лучевое исследование может включать различные методы: перфузионную сцинтиграфию, часто в сочетании с вентиляционной сцинтиграфией, плановую АПГ, обычную КТ или спиральную КТ-ангиографию, МРТ и МР-ангиографию. Выявление источника ТЭЛА осуществляется с помощью флебографии и/или УЗИ вен таза и нижних конечностей, а также сердца (ЭхоКГ). С этой же целью в настоящее время применяют МРТ и спиральную КТ-ангиографию. Наконец, для определения вероятности самого процесса тромбообразования используют разнообразные биохимические тесты, наиболее информативным из которых в настоящее время является определение продуктов распада фибрина или d-димеров в крови с помощью реакции гемагглютинации.

Обычное рентгенологическое исследование позволяет лишь предположить развитие ТЭЛА, поскольку прямая визуализация тромбов в просвете сосудов невозможна. Изменения на рентгенограм-

мах возникают у большинства больных ТЭЛА, но они не являются специфичными. Рентгенологические признаки ТЭ крупных ветвей ЛА можно условно разделить на «прямые» и косвенные [2, 5]. «Прямым» признаком обтурации крупного сосуда является обеднение вплоть до полного исчезновения сосудистого легочного рисунка дистальнее места обструкции. Более демонстративная рентгенологическая картина возникает при одновременном локальном расширении крупной ветви ЛА в корне легкого в результате обтурации ее тромбом (рис. 5.49).

Значительно чаще ТЭ крупных ветвей ЛА проявляется косвенными рентгенологическими симптомами. К их числу следует отнести: высокое расположение диафрагмы на стороне поражения, дисковидные ателектазы в базальных сегментах легких, выпот в плевральной полости, обычно имеющий геморрагический характер, признаки артериальной легочной гипертензии (рис. 5.50).

Радионуклидное исследование больных с предполагаемой ТЭЛА включает одномоментное выполнение вентиляционной и перфузионной сцинтиграфии. Учитывая техническую сложность выполнения вентиляционной сцинтиграфии и отсутствие необходимой аппаратуры в большинстве лечебных учреждений, это исследование выполняется не всегда. Информативность радионуклидного исследования в диагностике ТЭЛА до настоящего времени оценивается противоречиво. Общеизвестно большое значение этого метода как скринингового исследования больных с клиническими симптомами ТЭЛА или высоким риском ее развития (рис. 5.51).



Рис. 5.49. Обзорная рентгенограмма. Тромбоэмболия легочной артерии. Обеднение легочного рисунка, расширение корней легких за счет легочных артерий, коническое сужение правой легочной артерии, митральная конфигурация сердечной тени

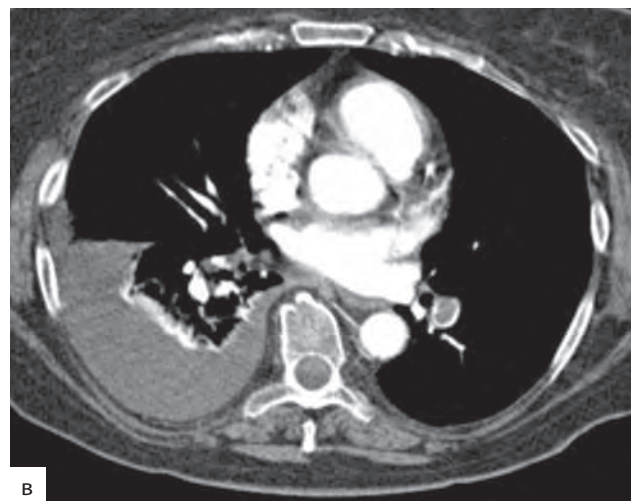
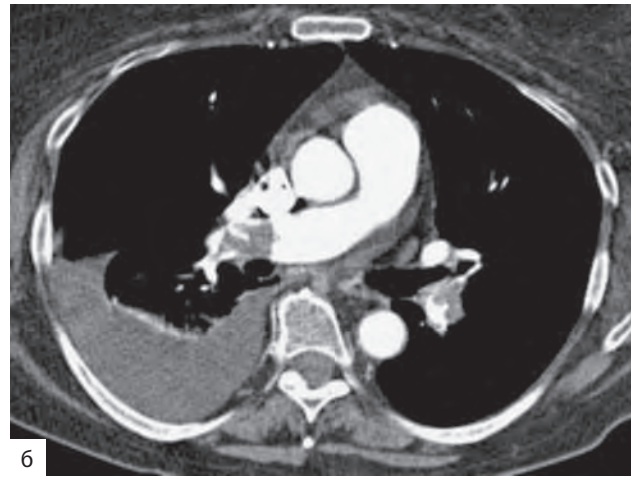
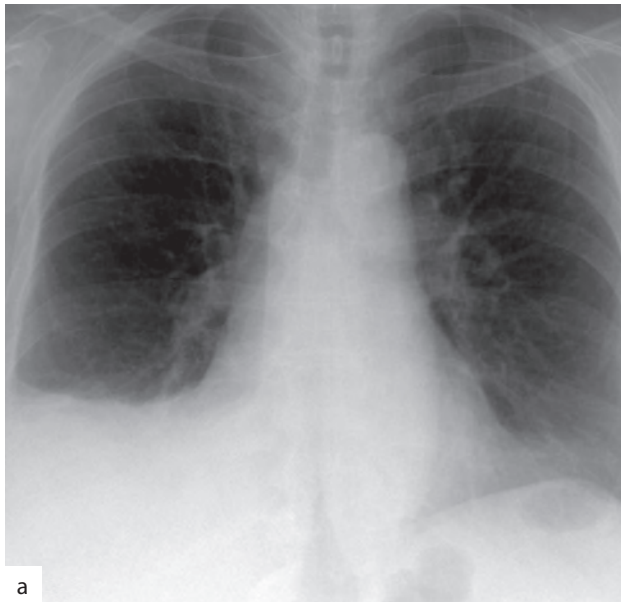


Рис. 5.50. Тромбоэмболия легочной артерии. Обзорная рентгенограмма (а) позволяет выявить большое количество жидкости в правой плевральной полости. При КТ-ангиографии обнаружены тромбы в ветвях правой (б) и левой (в) легочных артерий

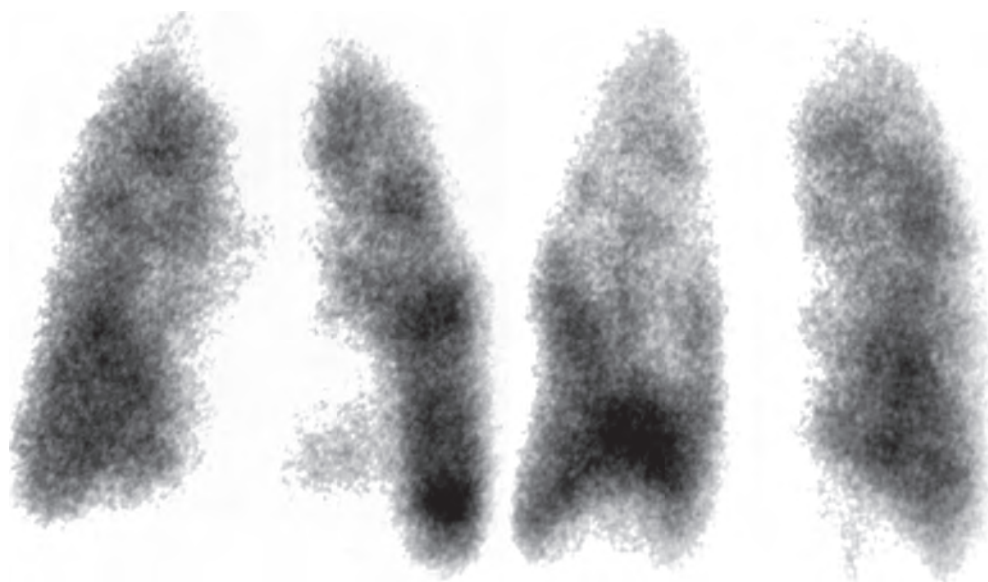


Рис. 5.51. Тромбоэмболия легочной артерии. Перфузионная сцинтиграфия с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки, мечеными ^{99m}Tc . Множественные хаотично расположенные дефекты перфузии преимущественно в верхней доле правого легкого. При рентгенографии легких (не показана) патология не определяется

В соответствии с рекомендациями PIOPED результаты перфузионной сцинтиграфии можно разделить на четыре категории: высокая вероятность ТЭЛА (множественные сегментарные или полисегментарные дефекты перфузии при сохранении нормальной вентиляции как минимум в одном из них, общая величина дефектов перфузии более 75%); промежуточная картина (дефект перфузии 25–75%); низкая вероятность ТЭЛА (дефект перфузии менее 25%); нормальная картина (нет дефектов перфузии). В целом чувствительность перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии в диагностике ТЭЛА не превышает 85%, в то время как специфичность составляет только 10% [21]. Чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии наиболее высока в двух ситуациях: 1) результаты исследования указывают на высокую вероятность ТЭЛА или 2) сцинтиграфическую картину можно расценить как нормальную.

АПГ в настоящее время все реже применяется в диагностике ТЭЛА в связи с технологическими и организационными трудностями ее проведения. Все большее значение приобретают менее инвазивные методы, такие как спиральная КТ и МРТ.

КТ применяется для прямой визуализации тромбов в просвете крупных сосудов или для выявления осложнений ТЭЛА, а также признаков хронической ТЭ мелких ветвей ЛА. Методика исследования и семиотика изменений в легких при этом существенно различаются. В диагностике ТЭ крупных ветвей ЛА в настоящее время применяют спиральную КТ и мультidetекторную КТ с одномоментным внутривенным введением болюса КВ (КТ-ангиография). КВ в объеме 100–150 мл при концентрации йода 240–370 мг/мл вводится через катетер в периферическую вену, обычно вену локтевого сгиба, с помощью механического шприца-инъектора со скоростью 4–7 мл/с. После достижения болюса КВ легочных артерий начинается сканирование крупных легочных артерий и их ветвей.

КТ-ангиография позволяет всесторонне изучить крупные сосуды грудной полости. На аксиальных срезах отчетливо видны тромбы в просвете общего ствола ЛА, а также в главных, долевых и сегментарных ее ветвях (рис. 5.52). Они имеют вид дефектов наполнения в просвете сосуда на фоне контрастированной крови или мягкотканых образований, полностью обтурирующих пораженную артерию. Основным преимуществом КТ в сравнении с АПГ является неинвазивный характер исследования, что предопределяет снижение риска возможных осложнений. Летальные исходы при выполнении КТ-ангиографии отмечаются в 0,01% исследований, тяжелые осложнения — в 0,5%. Применение КТ-ангиографии позволяет достоверно отличать внутрипросветные тромбы от сдавления и прорастания сосудов опухолевыми массами или увеличенными лимфатическими узлами. Это обусловлено возможностью одновременного исследования не только собственно со-

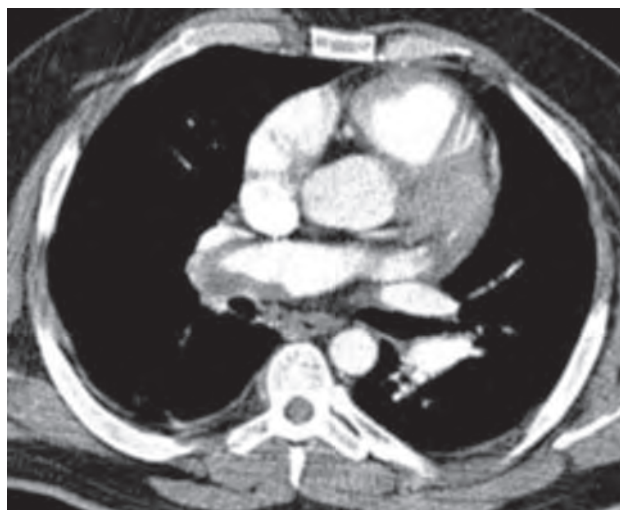


Рис. 5.52. КТ-ангиография. Тромбоэмболия легочной артерии. В нисходящей ветви правой легочной артерии дефект наполнения неправильной формы — тромб

судов, но и периваскулярных тканей, бронхов, легких, плевры и грудной стенки.

В диагностике хронической ТЭ мелких ветвей ЛА может быть использована как обычная, так и спиральная КТ. Основными признаками такого вида ТЭ является не только обтурация кровеносных сосудов, но и изменения в окружающей их легочной ткани. Снижение кровотока приводит к понижению плотности легочной ткани и обеднению легочного рисунка в пределах определенной анатомической единицы легкого — дольки или субсегмента. Диаметр сосудов в этих зонах уменьшается. Наоборот, кровоток в расположенных рядом участках легкого компенсаторно увеличивается. В результате плотность легочной ткани в них повышается, количество сосудов и их калибр увеличиваются. На аксиальных срезах такая картина напоминает мозаику с чередованием участков повышенной и пониженной плотности.

МРТ, включая МР-ангиографию, также позволяет выявить тромбы в просвете крупных легочных артерий. Необходимым условием диагностики без использования контрастных препаратов является сохранение кровотока в пораженных артериях. Более достоверные результаты получают при использовании дополнительного внутривенного контрастирования. Основным преимуществом МРТ считается возможность одномоментной оценки вен малого таза и нижних конечностей. Информативность МРТ в выявлении флеботромбоза, особенно вен таза, выше УЗИ и обычной флебографии.

Заключение

Таким образом, методы лучевой диагностики являются важнейшим инструментом изучения состояния органов дыхания. В большинстве случаев

обзорная рентгенография, наряду с анамнезом и физикальным исследованием, позволяет сделать правильное заключение о характере патологии в грудной полости. Вместе с тем обширный ряд специальных методов лучевой диагностики, среди которых наибольшее значение имеет КТ, позволяет уточнить и детализировать диагноз, выработать адекватную тактику лечения и оценить эффективность проведенных лечебных мероприятий. Частная лучевая семиотика отдельных патологических состояний и заболеваний будет изложена в соответствующих разделах.

Список литературы

См. [4].

5.4. Диагностическая бронхоскопия

Н.В. Черниченко

Для успеха лечения любого заболевания необходима ранняя и своевременная диагностика. Сохраняющаяся тенденция роста заболеваемости инфекционными, интерстициальными, диффузными заболеваниями легких, рост больных с первичными и метастатическими опухолями, высокий уровень заболеваемости туберкулезом повышают актуальность дифференциальной диагностики заболеваний легких. Наряду с клиническими, радиологическими, лабораторными и иммунобиологическими, инструментальные методы обследования, в частности бронхоскопия, занимают одно из ведущих мест. Современная бронхоскопия позволяет проводить не только осмотр бронхиального дерева, но и получать биопсийный материал для лабораторного подтверждения диагноза. Такие эндобронхиальные методы забора материала, как БАЛ, щеточная и катетер-биопсия, игловая пункционная, а также прямая и трансbronхиальная щипцовая биопсия, позволяют получать необходимый материал для морфологического, бактериологического, иммунологического, иммуногистохимического исследований [1].

Эндоскопическая анатомия бронхов

Анатомо-топографическое строение легких и бронхов следует считать одним из важных разделов бронхологии, без освоения и изучения, которого невозможно выполнить бронхоскопическое исследование [2, 3]. Необходимо знать определенные анатомо-топографические ориентиры, их строение, особенности расположения (рис. 5.53, см. [4]). В трудах Гиппократ, Галена, Везалия можно найти указания о строении легких как органа дыхания. Наиболее полное описание топографии элементов корня легкого есть в трудах Н.И. Пирогова (1846). Заслуга первого

детального изучения внутрилегочного строения сосудов и бронхов принадлежит А.В. Мельникову (1923–1925), который выделил в каждом легком около 10 обособленных зон (сегментов), имеющих форму конуса, вершинами обращенных к корню легкого [4]. Правое легкое состоит из трех, а левое из двух долей. Язычковые сегменты слева соответствуют средней доле справа. В настоящее время используется Международная номенклатура легочных сегментов и бронхов, которая была принята на Всемирном конгрессе оториноларингологов в 1949 г.

Развитие эндоскопической анатомии бронхиального дерева неразрывно связано с появлением во второй половине прошлого века гибких бронхоскопов, позволяющих производить осмотр бронхов в пределах сегментарных, субсегментарных и даже более мелких структур бронхиального дерева [5, 6].

Трахеобронхиальное дерево начинается с трахеи, которая является продолжением гортани, и от шестого шейного (С6) позвонка до четвертого грудного (Th4), где в проекции на переднюю грудную стенку на уровне угла Людовика она разделяется на две ветви: правый и левый главные бронхи (рис. 5.54, см. [4]). Плоскость трахеи распространяется от гортани косо в дорсокаудальном направлении, и бифуркация находится глубоко в середине грудной полости [7]. Центр бифуркации трахеи — киль (*carina*) имеет гребень и основание. Различают киль трех видов: парусовидный, килевидный и седловидный. Первый в виде паруса, очень тонкий, встречается, как правило, у астеников. Второй более короткий и плотный — наблюдается у нормостеников. Третий — седловидный, с широким гребнем — состоит из хрящевой ткани, встречается чаще у гиперстеников.

Правый главный бронх более короткий, отходит от центра бифуркации под острым углом к вертикальной оси трахеи (24–25°), идет косо латерально и дорзально, являясь как бы продолжением самой трахеи. Диаметр от 10 до 16 мм. Длина может быть от 1 до 4 см. Наши наблюдения показали, что у 80% больных длина правого главного бронха была 2,5 см, у 20% — более 2,5 см и очень редко (единичные наблюдения) достигала 4 см.

Из трахеи всегда виден правый главный бронх — широкий, с выраженными хрящевыми кольцами (4–8), блестящей розовой слизистой оболочкой, с четким сосудистым рисунком (рис. 5.55, см. [4]).

От передненаружной стенки правого главного бронха почти под прямым углом отходит верхнедолевой бронх (рис. 5.56, см. [4]). Нижний край устья несколько выступает в просвет главного бронха, имеет выраженную продольную складку, спускающуюся в промежуточный бронх. Диаметр 8–10 мм, длина не более 2 см. Для осмотра верхнедолевого бронха и места его деления на три (76%), реже на два (18%) и совсем редко на четыре сегментарных бронха (5–6%) необхо-

димо установить конец бронхоскопа под углом 65–115°, что обеспечивает хороший осмотр устьев всех трех сегментарных бронхов верхней доли: верхушечного (Б-1), заднего (Б-2) и переднего (Б-3). Самостоятельное отхождение верхушечного бронха, так называемый двойной бронх, как вариант строения верхнедолевого бронха наблюдается редко — у 0,2–0,3% больных. Однако обнаружение такого анатомического варианта строения бронхов чрезвычайно важно учитывать при планировании хирургического вмешательства на легких. Слизистая оболочка верхнедолевого бронха справа имеет выраженный контурный рисунок и интенсивно розовый цвет. Устья сегментарных бронхов выглядят бледнее. Каудальнее сегментарные бронхи теряют видимую хрящевую структуру, поверхность их становится гладкой, ровной и бледной.

Бронх, находящийся дистальнее ответвления верхнедолевого и оканчивающийся у устья среднедолевого, называется стволовым, или промежуточным (рис. 5.57, см. [8]). Длина 2–3 см, диаметр 10–11 мм. Эндоскопически хорошо просматривается на всем протяжении. Слизистая оболочка бледно-розового цвета с выраженной продольной складчатостью, уменьшающейся в каудальном направлении. Заканчиваясь, он делится на среднедолевой и нижнедолевой бронхи.

Среднедолевой бронх начинается на передней стенке промежуточного бронха. Иногда уровень отхождения его находится ниже устья Б-6, относящегося к нижнедолевому бронху. Однако такой вариант разветвления бронхов встречается довольно редко — у 5–6% больных. Среднедолевой бронх всегда имеет парусовидную шпору и овальное устье. Диаметр 6–7 мм, длина 1–2 см. Просвет среднедолевого бронха несколько уплощен, так как не имеет прочного хрящевого каркаса. Слизистая оболочка розового цвета, покрыта нитевидными капиллярами. Шпора сегментарных бронхов расположена в глубине, имеет металлический оттенок без сосудистого рисунка. Делится на два сегментарных бронха: латеральный Б-4 и медиальный Б-5.

Правый нижнедолевой бронх является по существу продолжением промежуточного бронха, диаметр не превышает 1 см. Слизистая оболочка розовая, поверхность более гладкая, чем в промежуточном и главном бронхах. Начинается на уровне среднедолевого бронха и сразу отдает одну сегментарную ветвь, отходящую от задней стенки горизонтально, и кзади — бронх (Б-6), или бронх Нелсона, который обеспечивает вентиляцию верхушки нижней доли. Диаметр 5–6 мм, длина около 1 см, заканчивается бифуркацией в 14–60% или трифуркацией в 40–86%. Вторая ветвь нижнедолевого бронха — кардиальный сегментарный бронх (Б-7), отходит на 8–12 мм от начала медиальной стенки устья нижнедолевого бронха, диаметр 3–4 мм. Этот бронх вентилирует

сегмент легкого, прилежащий к средостению и диафрагме. На 5–6 мм ниже этого бронха расположена трифуркация нижнедолевого бронха с заостренными тонкими шпорами. Кпереди находится устье базально-переднего сегментарного бронха (Б-8), идущего книзу и вперед. Кзади от трифуркации нижнедолевого бронха справа находится устье базально-заднего сегментарного бронха (Б-10). Между устьями Б-8 и Б-10 располагается вход в базально-латеральный сегментарный бронх (Б-9), видимый в центре визуального поля, он как бы является продолжением основного ствола нижнедолевого бронха (рис. 5.58, см. [8]).

Левый главный бронх отходит от трахеи под углом 40–50° к ее продольной оси (рис. 5.59, см. [8]). Длина 5–7 см, диаметр 11–14 мм. Хрящевые кольца менее выражены, а продольная складчатость проявляется более четко, чем справа. Слизистая оболочка ярко-розового или красного цвета. Интенсивность окраски, по-видимому, обусловлена разницей кровообращения крупных бронхов левого и правого легких [8]. Над левым главным бронхом располагается дуга аорты, поэтому угол изгиба этого бронха может увеличиваться и при эндоскопическом осмотре видна пульсация аорты. При патологических процессах в верхней доле левого легкого нередко левый главный бронх смещается кверху и кпереди и его осмотр становится затруднительным.

Левый верхнедолевой бронх отходит от передненаружной стенки левого главного бронха под углом 110–120° (рис. 5.60, см. [8]). Длина 1,5–2 см, диаметр 8–10 мм. После отхождения от него язычкового сегментарного бронха в 60–81% случаев оканчивается бифуркацией. Совместное отхождение первого и второго сегментарного бронхов признается большинством авторов и клиницистов. Трифуркация верхнедолевого бронха слева встречается редко (7–26%). Слизистая оболочка верхнедолевого бронха и его сегментарных ветвей обычно интенсивно-розового цвета. Шпоры сегментарных бронхов широкие. Диаметр сегментарных бронхов по сравнению с аналогичными устьями правого легкого больше (до 6 мм), что объясняется совместным отхождением первого (верхушечного) и второго (заднего) сегментарных бронхов слева.

Язычковый сегментарный бронх длиной 5–15 мм направляется кпереди и косо вниз, после чего делится на верхнеязычковый (Б-4) и нижнеязычковый (Б-5) сегментарные бронхи. Нижний сегментарный бронх является прямым продолжением общего ствола язычкового бронха.

Левый нижнедолевой бронх начинается на уровне отхождения верхнедолевого бронха и является как бы продолжением главного бронха. Он направляется вниз и латерально, концентрически суживаясь, заканчивается трифуркацией. Первой его ветвью, как и справа, является верхнесегментарный бронх (Б-6). Его устье располагается на

задней стенке, дистальнее устья верхнедолевого бронха на 0,8–1 см. По форме Б-6 напоминает горлышко кувшина. Слизистая оболочка бледно-розового цвета. На расстоянии 1 см от устья Б-6 делится на два, три и редко на четыре субсегментарных бронха. На 1 см ниже устья Б-6 нижнедолевой бронх оканчивается тремя базальными ветвями. Кардиальный сегментарный бронх слева (Б-7), по данным большинства авторов, отсутствует. Заканчивается нижнедолевой бронх делением на три сегментарных бронха: базально-передний сегментарный бронх (Б-8), базально-задний сегментарный бронх (Б-10), с устьем базально-наружного сегментарного бронха (Б-9) между Б-8 и Б-10. Иногда нижнедолевой бронх заканчивается бифуркацией, потому что Б-9 и Б-10 отходят общим стволом. Слизистая оболочка сегментарных бронхов нижней доли слева бледно-розового цвета (рис. 5.61, см. [9]).

Изменения нормальной эндоскопической анатомии бронхиального дерева вызывают различные специфические и неспецифические факторы. Визуальный осмотр позволяет выявить патологические изменения в бронхах и при необходимости определить место для проведения биопсии. Некоторые эндоскопические признаки или «симптомы» являются патогномоничными, позволяют установить диагноз на основании первичного осмотра. Однако большинство эндоскопических признаков характерны для целого ряда заболеваний, и дифференциальный диагноз возможен только после получения результатов биопсии [9–11].

Ниже мы приводим наиболее часто встречаемые изменения нормальной анатомии бронхиального дерева, с которыми сталкивается бронхоскопист в своей практической деятельности [12].

Изменения, связанные с воспалением слизистой оболочки бронхиального дерева, — эндобронхиты.

Катаральный эндобронхит характеризуется выраженной диффузной гиперемией слизистой оболочки бронхов, отеком и воспалительной инфильтрацией (рис. 5.62, см. [9]). В зависимости от активности и распространенности воспалительных изменений может быть диффузным (чаще при бронхите) и локальным (при пневмонии). Локальный катаральный эндобронхит необходимо дифференцировать от инфильтрата при туберкулезе.

Гипертрофический эндобронхит — резкое усиление продольной складчатости, гипертрофия слизистой оболочки, кратерообразные выходы бронхиальных желез, иногда с наличием гноя и слизи. Утолщение слизистой оболочки, как правило, носит распространенный характер, может быть двусторонним, межхрящевые борозды сглажены, киль бифуркации трахеи и шпоры долевого бронхов утолщены, устья сегментарных бронхов уменьшены в размерах (рис. 5.63, см. [9]). Слизистая оболочка гиперемирована, иногда цианотична, легко кровоточит. Подобная эндоскопи-

ческая картина характерна у пациентов с ХОБЛ, БА, токсическим повреждением.

Атрофический эндобронхит характеризуется отсутствием ярких красок, бледностью всех видимых слизистых оболочек, обеднением сосудистого рисунка. Внутренние контуры крупных бронхов невыразительны, сглажены, истончены, хрящевые кольца волнообразно подчеркнуты (рис. 5.64, см. [9]). Картина атрофического эндобронхита нередко отмечается у пожилых пациентов, однако может быть проявлением диссеминированного или цирротического туберкулеза легких.

Фибринозный эндобронхит наблюдается у пациентов с длительной вентиляцией через трахеостому. Эндоскопическая картина характерна — образование фибриновых пленок, плотные слизистые корки, ломкость мелких сосудов слизистой оболочки, контактная кровоточивость (рис. 5.65, см. [9]).

Геморрагический эндобронхит — характерная бронхоскопическая картина двустороннего диффузного эндобронхита с выраженным отеком ярко гиперемированной слизистой оболочки бронхов, которая кровоточит при инструментальной пальпации (рис. 5.66, см. [9]). Считается одним из патогномоничных признаков гранулематоза Вегенера [13]. В то же время требует дифференциальной диагностики с гемосидерозом, диссеминированным туберкулезом, микозом, канцероматозом, неспецифической деструктивной пневмонией.

Инфильтраты при туберкулезе бронха, как правило, ограничены по своим размерам, плотные, располагаются на шпорах и устьях долевого и сегментарного бронхов с наличием гноя и слизи по поверхности (рис. 5.67, см. [9]). Язвенная форма туберкулеза бронха встречается у 9% больных с различными формами деструктивного туберкулеза [14]. В результате специфического поражения всех слоев бронхиальной стенки происходит образование лимфобронхиальных свищей с формированием перфорации стенки бронха (рис. 5.68, см. [9]). Эндоскопически отмечается разрастание грануляционной ткани вокруг свища, с уменьшением просвета бронха на 1/2 или 1/3, вплоть до полного его стеноза с наличием выраженной воспалительной инфильтрации и наличием казеозных масс в центре. При прогрессировании болезни формируется фиброзный, а затем и рубцовый стеноз бронха [15].

Формирование стеноза крупного бронха приводит к функциональным, а затем и к морфологическим нарушениям в дистально расположенных участках легкого с образованием БЭ, присоединением вторичной неспецифической инфекции с развитием гнойного процесса в легких. Рубцовый стеноз главного, промежуточного или долевого бронхов бронхоскопически определяется в виде грубой рубцовой деформации стенки бронха по всей окружности. Плотные соединительнотканые белесоватые перемычки и утолщения сужива-

ют просвет бронха. Хрящевые кольца в месте формирования стеноза практически не определяются, так как они замещены фиброзной и рубцовой тканью. Рубцовая ткань бледная, как бы высушена и обесцвечена. Устья бронхиальных желез не просматриваются (рис. 5.69, см. [15]).

Пигментные пятна

Практически у абсолютного большинства больных, перенесших активный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, при бронхоскопии можно обнаружить так называемые *пигментные пятна* специфического происхождения, с наличием втянутых рубцов и деформаций (рис. 5.70, см. [16]). Аналогичную эндоскопическую картину пигментных пятен можно наблюдать при пневмокониозах и так называемых *пылевых бронхитах*. Однако пылевые пятна чаще бывают множественными, хаотично расположенными с обеих сторон, без деформации и рубцовых изменений слизистой оболочки бронхов.

Бронхолитиаз (от лат. *bronchus* — бронх и греч. *litos* — камень) — термин, который используется как в отечественной, так и зарубежной литературе для обозначения наличия в просвете бронха бронхолита, или камня-кальцината. Этиология почти всегда связана с перенесенным туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов [17]. Механизм образования бронхолитов: секвестр частично кальцинированного лимфатического узла проникает в просвет бронха, разрушая его стенку в результате реактивации специфического воспаления в узле (рис. 5.71, см. [15]).

У некоторых больных камни достигают диаметра 1,5 см. Место перфорации стенки бронха и камень окружены грануляциями, которые как бы вырастают в бронхолит. Продуктивная воспалительная реакция слизистой оболочки вызывает развитие гнойного эндобронхита, что нередко приводит к появлению причудливых форм бронхолита с зазубренными краями и заостренными гранями (рис. 5.72, см. [15]). При прямых признаках наличия бронхолита эндоскопический диагноз сомнений не вызывает. В то же время наличие косвенных признаков бронхолитиаза в виде грануляций, деформации и стеноза бронха диагностировать бронхолит при бронхоскопии не представляется возможным. Необходима дифференциальная диагностика со злокачественным новообразованием.

Характерным эндоскопическим признаком активного **саркоидоза** у 22% больных являются изменения сосудов слизистой оболочки бронхов, которые становятся расширенными, утолщенными, извитыми, напоминающими картину глазного дна, так называемая *саркоидная эктазия сосудов*. Кроме того, при саркоидозе характерны бугорковые высыпания пролиферативного характера на слизистой оболочке бронхов — саркоидные гранулемы, в ряде случаев тотально поражая всю

видимую слизистую оболочку (рис. 5.73, см. [18]). Иногда высыпания выглядят в виде мелкобугристой инфильтрации, что может имитировать разрастание опухолевой ткани. Еще одним характерным признаком саркоидоза являются так называемые *ишемические пятна* на слизистой оболочке бронхов в виде бледных пятен неправильной формы без сосудистого рисунка, что является результатом фиброзирование сформировавшихся гранулем.

Остеохондропластическая трахеобронхопатия

Это редкое заболевание трахеи и крупных бронхов, характеризующееся разрастаниями хрящевой ткани в подслизистом слое, приводящими к сужению их просвета. Частота встречаемости 0,025%. Большинство авторов склонны считать эту патологию трахеи и бронхов особой формой трахеобронхиального амилоидоза, в исходе которого лежат оссификация и петрификация отложений амилоида в стенках трахеи и крупных бронхов [19]. Бронхоскопическую картину остео-трахеобронхопатии впервые наблюдал и описал в 1960 г. А. Huzly.

При начальных стадиях визуализируются одиночные белесоватые бугорки на передней и боковых стенках трахеи и крупных бронхов, которые имеют каменистую плотность при инструментальной пальпации по типу «бульжной мостовой» (рис. 5.74, см. [15]). При прогрессировании бугорки сливаются между собой, выступают в просвет в виде «сталактитов», что приводит в ряде случаев к значительному сужению просветов трахеи и бронхов, приобретающих вид жестких трубок белого цвета без признаков сосудистого рисунка слизистой оболочки, которая спаяна с плотными подлежащими тканями (рис. 5.75, см. [15]). Биопсия затруднена, ригидность стенок требует многократных попыток и биопсийных инструментов большого диаметра. В более мелких бронхах отмечается слизистый или слизисто-гнойный секрет. При начальных стадиях необходима дифференциальная диагностика с поражением слизистой оболочки при активном саркоидозе, папилломатозе. Клиническая картина заболевания не имеет каких-либо патогномичных симптомов, течение болезни длительное и стабильное. Из-за нарушенного клиренса трахеи и крупных бронхов нередко случаи присоединения вторичной инфекции, что усугубляет прогрессирование заболевания с формированием ДН.

Злокачественные новообразования трахеи

Все новообразования трахеи принято разделять на первичные и вторичные. Первичные опухоли

исходят из стенки трахеи (рис. 5.76, см. [20]), а вторичные представляют результат прорастания трахеи злокачественными новообразованиями соседних органов, таких как: гортань, щитовидная железа, бронхи, пищевод, лимфатические узлы средостения (рис. 5.77, см. [20]). Для рака трахеи нет патогномоничных симптомов. Трахея — одна из немногих или единственная локализация опухолевого процесса, при которой не утверждено типирование по TNM. Клинические симптомы связаны с нарастающей обструкцией трахеи. Таких больных нередко ошибочно длительно (годами) лечат по поводу ХОБЛ или по поводу бронхиальной астмы.

Рак легкого

При осмотре бронхиального дерева у пациентов с подозрением на рак легкого можно выявить прямые и косвенные признаки опухолевого поражения. Прямые признаки: наличие крупно- или мелкобугристых опухолевых разрастаний слизистой оболочки; наличие плоского опухолевого инфильтрата в просвете бронха. Как правило, видимые опухолевые разрастания покрыты некротическим и/или гнойным налетом (рис. 5.78, см. [20]). Косвенные признаки: деформация и сужение просветов бронхов; ригидность стенок; застойный сосудистый рисунок слизистой оболочки; отечность и незначительная кровоточивость слизистой оболочки при инструментальной пальпации (рис. 5.79, см. [20]). Опухоли трахеи и бронхов могут иметь экзофитный, эндофитный или смешанный типы роста (рис. 5.80, см. [20]). Частота выявления экзофитной формы роста составляет 38%, эндофитной — 31,2%, смешанной — 30,8% [23]. Биопсия при наличии прямых или косвенных признаков рака легкого во время бронхоскопии обязательна [21–24]. Биопсию необходимо выполнять после визуального осмотра всех видимых бронхов с обеих сторон на границе опухолевой и здоровой ткани, в местах с наименьшими некротическими изменениями. При прямых признаках рака легкого наиболее информативна прямая щипцовая биопсия. При эндофитном росте опухоли целесообразна последовательная «глубокая биопсия» скусыванием. Допустимо выполнение щеточной биопсии или пункции новообразования тонкой иглой, что позволяет получить материал для цитологического исследования. При косвенных признаках наиболее информативна щеточная и катетер биопсии измененных бронхов, а также пункционная биопсия стенки бронха. В то же время при косвенных признаках рака легкого выполнение прямой щипцовой биопсии пораженного бронха позволяет в ряде случаев повысить результативность комплексной бронхобиопсии.

Карциноид. Эндоскопическая картина карциноида бронха имеет характерные признаки

(рис. 5.81, см. [25]). Как правило, карциноид бронха визуализируется как относительно подвижный мягкоэластический или плотный полип шаровидной формы, чаще на широком основании. Поверхность опухоли гладкая, иногда зернистая. Цвет от розового до темно-красного с синюшным оттенком. При биопсии или инструментальной пальпации легко кровоточит. Эрозий, некроза по поверхности опухоли, косвенных признаков увеличения регионарных лимфатических узлов не наблюдается.

Показания и противопоказания к диагностической бронхоскопии

В настоящее время благодаря развитию эндоскопической техники, анестезиологического пособия показания к проведению бронхоскопии, в том числе с различными вариантами биопсий, все более расширяются. Расширение показаний происходит в основном за счет уменьшения числа противопоказаний.

Прежде всего бронхоскопия — метод инструментальной уточняющей диагностики, показана всем больным, имеющим рентгенологически выявленные изменения в легких, средостении, пищеводе.

При отсутствии рентгенологических изменений абсолютным показанием к бронхоскопии является кровохарканье. При повторяющихся приступах кровохарканья бронхоскопию целесообразно выполнять «на высоте» геморрагического синдрома. В таких случаях бронхоскопия позволяет, как правило, установить источник кровотечения, определить причину его возникновения и в ряде клинических ситуаций провести необходимые манипуляции для остановки кровотечения (лазерная, электро-, аргоноплазменная и т.д. коагуляция). Кроме того, показаниями к проведению бронхоскопии служит длительно существующий кашель, который может быть единственным проявлением туберкулезного или опухолевого поражения бронха.

Одышка — симптом обструктивного, бронхоспастического компонента воспалительного или продуктивного, острого или хронического заболевания — также является показанием к бронхоскопии для определения характера и степени обструктивных и воспалительных изменений в бронхах.

В то же время при подтвержденном туберкулезе к бронхоскопии необходимо подходить дифференцированно: при так называемых малых формах специфического процесса — туберкулемах, очаговой и ограниченной форме инфильтративного туберкулеза без распада, малых формах первичного бронхоаденита без легочного компонента и без бацилловыделения, допустимо не проводить бронхоскопию, а ограничиться «режимной» терапией специфического процесса. Деструктивные

формы туберкулеза, в том числе осложненные гиповентиляционным синдромом, являются показанием к диагностической бронхоскопии.

Бронхоскопия является необходимым элементом общей подготовки больного к операции на органах дыхания: трахея, бронхи, легкие при любой бронхолегочной патологии. При этом уточняется локализация процесса, его распространенность по бронхам, что позволяет определить объем хирургического вмешательства. Особое место бронхоскопия занимает после операции на легких и органах средостения: ликвидация обтурационных послеоперационных ателектазов, состояние культуры резецированного бронха, контроль ее заживления, диагностика несостоятельности культи и образования свища.

Грибковые поражения легких и бронхов (микоз) являются показанием к бронхоскопии для дифференциальной диагностики с активным туберкулезом или его осложненной формы.

Гранулематозные, интерстициальные и диффузные заболевания легких служат показанием к диагностической бронхоскопии с обязательным выполнением в каждом конкретном случае эндо- или трансбронхиальной биопсии.

Инородные тела трахеи и бронхов, в том числе неконтрастируемые, так же как и травматические повреждения бронхов (разрывы), являются абсолютными показаниями к бронхоскопии (рис. 5.82, см. ④).

Расширенные показания к бронхоскопии возникают у больных ДН (ЖЕЛ меньше 50%), при заболеваниях легких, осложненных сахарным диабетом, пороками сердца (компенсированными), заболеваниями печени и почек в тех случаях, когда от бронхоскопической диагностики зависит тактика дальнейшего лечения больного.

Противопоказаниями к бронхолегочным исследованиям, как под наркозом, так и под местной анестезией, являются декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность, коматозное состояние. При определении показаний к бронхоскопии основные и сопутствующие заболевания следует рассматривать индивидуально и после соответствующей медикаментозной подготовки как относительные.

Виды бронхобиопсий

Диагностический бронхоальвеолярный лаваж

Диагностический БАЛ известен как простой и безопасный метод, обеспечивающий прижизненное исследование легких, на основе изучения клеточных, белковых, липидных и других компонентов бронхиального и альвеолярного содержимого [26].

Используя цитологические, иммунологические, бактериологические, морфологические, в том числе электронно-микроскопические методы в оценке БАС, можно установить определенные

тенденции и даже закономерности в изменении жизнеспособности клеток, их функциональной активности и нарушении соотношений между отдельными элементами при различных патологических процессах, развивающихся в легочной ткани [27, 28]. Нормализация некоторых показателей клеточного состава БАС может служить контролем эффективности проведенной терапии. При заболеваниях, характеризующихся образованием специфических клеток и тел (гемосидероз, канцероматоз, гистиоцитоз X и др.), информативность БАС может быть приравнена к биопсийным манипуляциям [29].

Изучение неклеточных элементов и составных частей полученного смыва позволяет установить значительные изменения в содержании белков и липидов, диспропорции в соотношении различных фракций при всех видах легочной патологии. Выраженность этих изменений зависит от этиологии и активности патологического процесса.

О. Murvik et al. впервые осуществили промывание бронхов для получения и изучения альвеолярных макрофагов в 1961 г. В. Cantrell et al. первыми провели БАЛ через фибробронхоскоп в 1973 г. В настоящее время этот метод широко используется при диффузных интерстициальных поражениях легких. Как правило, используют гибкие эндоскопы, однако БАЛ возможно проводить при поднаркозной бронхоскопии с использованием жесткого бронхоскопа. Поскольку альвеолярные поверхности в 100 раз превышают поверхность бронхов, находящихся дистальнее устья субсегментарного бронха, то получаемый БАС в большей мере отражает состояние именно альвеолярных поверхностей исследуемой части легкого [30, 31].

До настоящего времени идет дискуссия о влиянии препаратов, используемых для местной анестезии, на состав получаемого смыва. Известно, что местные анестетики обладают выраженной липофильностью, что теоретически может влиять на фосфолипидный состав БАС. Установлено, что лидокаин практически не попадает в лаважную жидкость и тем самым не влияет на клеточную активность смыва. БАС в течение часа можно сохранять при комнатной температуре без потери жизнеспособности и функциональной активности клеток. Это объясняется тем, что раствор, в котором они находятся, содержит внеклеточные секреты, характерные для альвеол и дистальных отделов воздушных путей. Наличие гнойного содержимого в просвете бронхов является противопоказанием к проведению БАЛ.

Основная задача БАЛ — получение клеток, а также внеклеточных белков и липидов, которые имеются на эпителиальной поверхности альвеол и терминальных бронхиол. Лабораторные исследования БАС включают определение значительного числа компонентов, для чего применяют цитологические, биохимические, иммунологические, микробиологические и другие методы БАС.

Техника выполнения БАЛ. В положении лежа на спине после осмотра бронхиального дерева фиброскоп устанавливают в просвете устьев передних сегментарных бронхов (3, 4, 5, 8). Для промывания бронхоальвеолярной структуры выбранного легочного сегмента используют теплый (37 °С) физиологический раствор по 50 мл (всего 150–200 мл) с аспирацией каждой порции полученного БАС в стеклянную или силиконизированную емкость электроотсосом при отрицательном давлении 50–100 мм Нг (рис. 5.83). Физиологический раствор вводится под максимально допустимым ручным давлением на шприц для преодоления сопротивления узкого канала эндоскопа или катетера. Объединив все порции аспирата, полученную лаважную жидкость после фильтрации центрифугируют для приготовления мазков и подсчета эндопульмональной цитогаммы БАС. В клеточном составе БАС у здоровых людей содержится 87–93% АМ, 7–10% лимфоцитов, 1% нейтрофилов и менее 1% эозинофилов. Общее число клеток подсчитывают в счетной камере Горяева. В норме у здоровых людей количество клеток БАС колеблется от $0,2 \times 10^6$ до $15,6 \times 10^6$. В норме у здоровых людей жизнеспособность АМ составляет 81–82%. Продолжительность жизни АМ составляет 1–5 нед, лейкоцитов — до 10 дней. АМ и лейкоциты являются основными фагоцитирующими клетками, секретирующими биологически активные вещества (лактоферин, лизоцим, кислые

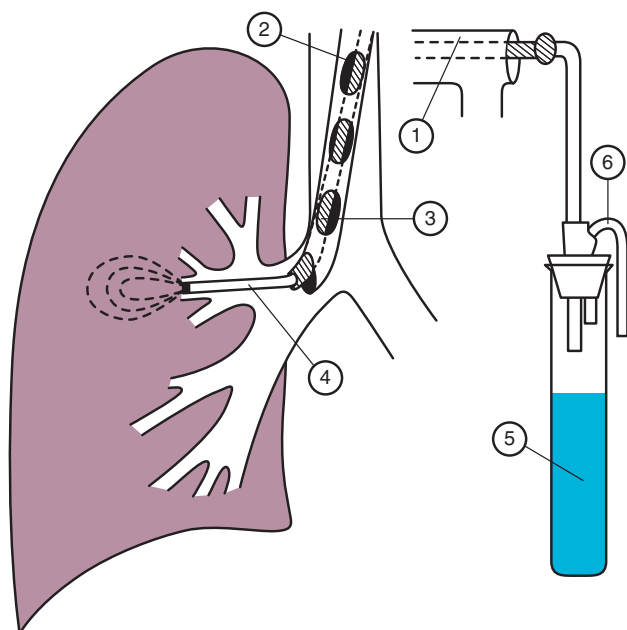


Рис. 5.83. Схема проведения бронхоальвеолярного лаважа с использованием жесткого бронхоскопа: 1 — корпус бронхоскопа; 2 — тубус бронхоскопа, введенный в правый главный бронх; 3 — направитель; 4 — рентгеноконтрастный катетер, установленный в устье сегментарного бронха; 5 — пробирка для бронхоальвеолярного смыва, соединенная трубкой (6) с отсосом для аспирации

гидролазы и др.), разрушающие и поглощающие микроорганизмы и другие агенты.

АМ играют важную роль в реакциях иммунитета при легочной патологии и, в частности, при легочных гранулематозах — туберкулезе и саркоидозе, аллергическом альвеолите. М.М. Авербах и соавт. в сравнительном исследовании Е-РОК показали, что у больных при саркоидозе, туберкулезе и альвеолите определяются различия в содержании Т-клеток в БАС и в крови [32]. При этом в материале БАС больных саркоидозом Т-клеточная популяция лимфоцитов оказалась значительно выше, чем в крови (63,4 и 42,8% соответственно) и туберкулезом (59,1% в БАС и 45% в крови).

Л.Ю. Тимашева в своем исследовании показала, что жизнеспособность и ФА, и АМ находится в прямой зависимости от доли лимфоцитов в цитогамме БАС независимо от патологии, что свидетельствует об активности процесса, развитии продуктивной реакции и ограничении фокуса воспаления в легочной ткани [33]. Эти данные коррелируют с результатами клинико-лабораторного и рентгенологического обследования больных. Лейкоциты в нормальной эндопульмональной цитогамме у здорового человека практически не встречаются (>1,5%). При выраженном воспалении в системе бронхи–легкие число лейкоцитов (лизирующих и фагоцитирующих) возрастает до 60–70%.

Эозинофилы в норме в БАС не встречаются. Их появление обусловлено аллергизацией слизистых оболочек как крупных, так и мелких бронхов и бронхиол. Этот феномен наблюдается у больных БА. При тяжелой форме и астматическом статусе в БАС обнаруживаются более 38% эозинофилов [34].

Таким образом, цитоморфологическое исследование БАС являются важным диагностическим методом в пульмонологии.

Трансбронхиальная щипцовая биопсия легких

Показание для проведения трансбронхиальной щипцовой биопсии легких — интерстициальные и диссеминированные поражения легких различной этиологии: гранулематозные поражения (саркоидоз, диссеминированные формы туберкулеза), фиброзирующие альвеолиты, редкие заболевания легких, профессиональные заболевания органов дыхания и др., что сопровождается интерстициальными и диффузными изменениями, регистрируемыми на рентгенограмме [35]. Непременным условием правильной интерпретации эндопульмональной цитогаммы, полученной после проведения БАЛ, является сопоставление данных лабораторного исследования БАС и результатов гистологического исследования биоптатов легкого. Именно поэтому после проведения диагностического лаважа выполняется чрезбронхиальная биопсия легких по классической методике [36]. Комплекс биопсийных вмешательств проводят

микрокусачками при фибробронхоскопии в кортикальном слое легкого (2–3 раза). Манипуляцию целесообразно выполнять под рентгеноконтролем с дальнейшим гистологическим и/или цитологическим исследованием полученного материала (рис. 5.84, см. [37]).

Противопоказаниями к трансbronхиальной щипцовой биопсии легких являются нарушения в системе гемостаза, выраженная гипоксия, менструальный период у женщин, булезные и кистозные изменения в легких.

Сочетанное применение БАЛ и трансbronхиальной щипцовой биопсии легких во время одного эндоскопического обследования наиболее оптимально в дифференциальной диагностике больных с диффузным поражением легких.

Прямая щипцовая биопсия

Прямую щипцовую биопсию проводят под визуальным контролем [23]. Показаниями к этому виду биопсии являются все визуально определяемые во время эндоскопии патологические изменения слизистой оболочки, расположенные в просвете трахеи и бронхов (рис. 5.85, см. [37]): опухоли бронхов, грануляции при бронхоцеле, свищах туберкулезной этиологии, пролиферативные изменения бронхов при склероме, остеопластической трахеобронхопатии, микотических поражениях и др.

Катетер- и браш-биопсия

Показанием для проведения катетер- и браш-биопсии служат практически все периферически расположенные патологические образования в легких, где прямая биопсия под визуальным контролем невозможна. Техника выполнения: после осмотра бронхиального дерева, с учетом рентгенологических данных в устье сегментарного бронха проводят соответствующий биопсийный инструмент (катетер или щетку) (рис. 5.86, см. [37]). Наибольшую информативность исследования можно получить при рентгеноконтроле позиционирования биопсийного инструмента. Для получения материала производится травматизация дистальным концом катетера зоны поражения с одновременной аспирацией тканевого субстрата для цитологического и/или микробиологического исследований. Аналогично выполняется щеточная биопсия (рис. 5.87, см. [37]). Эффективность методов катетер- и браш-биопсии составляет 85–93% [38].

Трансbronхиальная пункционная биопсия лимфатических узлов

Показанием к трансbronхиальной пункционной биопсии лимфатических узлов являются увеличенные лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной, бронхопальмональной групп при раке легкого, опухолях средостения, лимфогранулематозе, гранулематозных заболеваниях

(туберкулез, саркоидоз), аденопатии неясного генеза. Метод трансbronхиальной пункционной биопсии лимфатических узлов при бронхоскопии предложен аргентинским врачом E. Schieppati в 1949 г. и получил свое развитие в нашей стране благодаря работам В.Л. Еляшевича, М.В. Шестериной, Ф.А. Астраханцева, В.В. Борисова и др. [39–41].

Трансbronхиальную пункционную биопсию лимфатических узлов наиболее целесообразно выполнять при жесткой бронхоскопии по Фриделю [42]. Пункция производится, как правило, по правому скату главного бронха на расстоянии 1–2 см или по левому скату на 1 см от шпоры бифуркации трахеи с погружением иглы не более 4 см 3–4 раза. Бронхопальмональные группы лимфатических узлов как справа, так и слева пунктируются с большей осторожностью на глубину не более 1 см (рис. 5.88, см. [37]).

В настоящее время благодаря прогрессу развития эндоскопической техники трансbronхиальную пункционную биопсию лимфатических узлов выполняют при фибробронхоскопии.

Эндокавитарная биопсия

Полость в легком всегда отражает наличие какого-либо заболевания или порока развития бронхолегочной системы человека и в ряде случаев может быть единственным проявлением болезни. Дифференциальную диагностику при наличии полостного образования в легочной ткани следует проводить между кавернозным туберкулезом, полостной формой периферического рака легкого, хронической абсцедирующей пневмонией, аспергиллезом, саркоидозом и некоторыми другими неспецифическими процессами.

Эндокавитарную биопсию проводят под рентгенотелевизионным контролем, что позволяет с уверенностью получить диагностически значимый материал из стенки полостного образования [43]. Возможно последовательное выполнение катетер-, браш- и щипцовой биопсии. При проведении комплексной эндокавитарной биопсии верифицировать диагноз удается у 90–96% больных. Высокая эффективность метода обеспечивается рентгенотелевизионным контролем и возможностью получения материала как для цитологического, так и для гистологического исследований (рис. 5.89, см. [37]).

Контрастные исследования бронхов — бронхография

Бронхография в связи с развитием других диагностических методов в настоящее время потеряла свое значение и используется чрезвычайно редко. Метод бронхографии с применением водорастворимого контраста дополняет бронхоскопию. Контрастные исследования бронхов при туберкулезе, метатуберкулезных изменениях, сочетании

туберкулеза с неспецифическими заболеваниями бронхов и легких могут определить объем вторичных изменений бронхов, что в ряде ситуаций может иметь значение при выборе тактики лечения (рис. 5.90, см. [44]). Контрастные исследования пострезекционных бронхиальных свищей имеют определенное диагностическое значение при ликвидации возникшего осложнения [44].

Современные методы уточняющей диагностики в бронхологии

В последние десятилетия благодаря техническому прогрессу разработан ряд эндоскопических методик, расширяющих возможности метода, которые доказывают свою эффективность и при бронхоскопии.

Обращаем внимание на совмещение бронхоскопии и УЗИ. В 2003 г. М. Krasnik впервые выполнил эндосонографическое исследование через стенку бронха [45]. В 2006 г. произведена одна из первых трансбронхиальных пункций лимфатических узлов средостения под контролем УЗИ [46]. В литературе метод получил название **EBUS-TBNA** (**эндобронхиальная ультрасонография** — трансбронхиальная игловая биопсия).

Использование эндоУЗИ позволяет получить изображение перибронхиальных структур, расположенных на расстоянии до 4 см, что, безусловно, позволяет повысить качество диагностики заболеваний дыхательных путей, включая оценку первичной опухоли и диагностику одиночных узловых образований в легочной ткани (рис. 5.91, см. [44]). Уточнение внутрипросветного, подслизистого и перибронхиального распространения опухоли позволяет более точно определить распространенность новообразования для определения границ резекции при подготовке хирургического вмешательства. Показана возможность использования эндоУЗИ в диагностике опухолей средостения с вовлечением крупных сосудов и стенки пищевода, в отличие от КТ-обследования, позволяет дифференцировать глубину инвазии опухоли и степень компрессии стенки трахеи и бронхов, что позволяет в ряде клинических ситуаций избежать ненужных эксплоративных торакотомий [47, 48].

Трансбронхиальная биопсия лимфатических узлов под контролем УЗИ повышает точность биопсии лимфатических узлов, позволяет взять материал из различных зон лимфатического узла, гарантирует адекватность забора диагностически значимого материала даже из узлов диаметром менее 2 см. При этом чувствительность составляет 94%, специфичность достигает 100%.

Показания к проведению эндоУЗИ в настоящее время можно сформулировать как уточнение глубины инвазии и толщины перибронхиального компонента опухоли при новообразованиях трахеи и бронхов, также для морфологической вери-

фикации увеличенных внутригрудных лимфатических узлов. Метод развивается, сравниваются его возможности с ПЭТ/КТ при стадировании рака легкого, с эффективностью трансбронхиальной и транспищеводной пункции лимфатических узлов средостения. Очевидно, что в ближайшее время будут разработаны методические аспекты дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний, саркоидоза, туберкулеза и др. Требуют своего изучения возможности метода для контроля эффективности консервативных вариантов лечения при центральном и периферическом раке легкого [49, 50].

Следует сказать, что результат исследования зависит от «подготовленности» бронхоскописта [51]. Сложность заключается в необходимости правильной интерпретации УЗ-изображений, к чему бронхологи в настоящее время не готовы. Именно поэтому даже при наличии соответствующего оборудования широкого распространения метод пока не получил.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия основана на принципе флуоресцентной микроскопии. Поэтому абсолютно необходимым условием для получения высококонтрастного конфокального изображения является использование флуоресцентных веществ, которые применяются как системно (внутривенное введение флуоресцеина или тетрациклина), так и местно (распыляемые через катетер акрифлавин и крезоловый фиолетовый). Очевидно, что конфокальная лазерная эндомикроскопия может визуализировать только те структуры, которые обладают эффектом аутофлуоресценции. Первая конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей была проведена в 2006 г. [52].

Для получения конфокального изображения луч лазера (длина волны 488 нм) подводит к исследуемому участку слизистой оболочки. Часть света поглощается, а индуцируемый лазером эффект флуоресценции вызывает свечение тканей, которое воспринимается конфокальным микроскопом и после компьютерной обработки дает монохромное изображение на мониторе [53–55].

Конфокальная эндомикроскопическая система Pentax ICS-100 (рис. 5.92, см. [44]). Технология предполагает интеграцию конфокального микроскопа в дистальный конец гибкого видеосэндоскопа. Система оснащена двумя мониторами: для эндомикроскопического и эндоскопического изображений. Микроскоп интегрирован непосредственно в эндоскоп, что позволяет проводить биопсию через свободный инструментальный канал одновременно с записью конфокального изображения. На дистальном конце видеосэндоскопа находятся: объектив для проведения лазерного луча, 2 световода, дополнительный канал для подачи жидкости (используется для распыления КВ) и инструментальный канал диаметром 2,8 мм [56].

Совершенно иная концепция использована французской фирмой Mauna Kea Technologies при создании эндомикроскопической системы Cellvizio, которая состоит из конфокального лазерного сканирующего блока, рабочей станции и конфокальных мини-зондов (рис. 5.93, см. [56]).

Мини-зонды содержат большое число волокон и миниатюрный оптический объектив, который передает сканирующий лазерный луч в зону интереса внутри бронхиального дерева и фиксирует флуоресцентный свет, отражаемый тканью. Несомненным преимуществом Cellvizio® является совместимость со всеми типами гибких и ригидных эндоскопов (Fujinon, Pentax, Olympus, Storz и др.), так как мини-зонды проводятся к исследуемому участку слизистой оболочки через инструментальный канал бронхоскопа.

Теоретически мы получаем увеличенное изображение слизистой оболочки более чем в 1000 раз, с возможностью визуализации структур размером 1–3 мк в режиме реального времени *in vivo* [57]. Опять же теоретически конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей показана всем пациентам, которым планируется биопсия легочной ткани. Проблемы возникают при интерпретации полученных изображений. Сказывается отсутствие «морфологической» подготовки бронхологов. В настоящее время в мире идет накопление результатов конфокальной лазерной эндомикроскопии, исследовательские попытки определения специфичности и диагностической значимости визуализированных изменений при различных патологических состояниях. Практическое значение конфокальной лазерной эндомикроскопии дыхательных путей получит после проведения соответствующих многоцентровых рандомизированных исследований [58].

Аутофлуоресцентная бронхоскопия

Аутофлуоресцентная бронхоскопия (АФБ) получила свое развитие в начале 1990-х годов прошлого века [59]. Она используется для диагностики ранних форм центрального рака легких и предраковых заболеваний, при первично множественных новообразованиях легких, а также для уточнений границ опухолевой инфильтрации [60]. Метод основан на различиях в интенсивности эндогенной аутофлуоресценции здоровой и опухолевой ткани при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра (рис. 5.94, см. [61]). Флуоресценция слизистой оболочки усиливается в зонах дисплазии [52, 61]. Нормальная слизистая оболочка бронхов окрашена зеленым, суспенциозная ткань имеет буро-коричневые оттенки. АФБ выявляет изменения как при плоскоклеточном раке, так и при «предраковой» дисплазии. Бронхоскопическая картина АФБ не позволяет поставить эндоскопический диагноз, что требует обязательной биопсии

выявленных изменений слизистой оболочки. В то же время АФБ позволяет достаточно точно определить границы патологических изменений и определить линию резекции при подготовке к хирургическому или эндобронхиальному вмешательству. В мультицентровом исследовании при изучении комбинации бронхоскопии в белом свете с АФБ было показано, что комбинация позволяет выявить дисплазию в 82,3%, в то время как только бронхоскопия в белом свете — в 57,9%, преимуществ в диагностике *cr in situ* получено не было. При выявлении инвазивного рака легкого эффективность как АФБ, так и бронхоскопии в белом свете одинакова [62]. Таким образом, АФБ в настоящее время не рассматривается как технология скрининга рака легкого и требует дальнейшего научного изучения и осмысления.

В 2010 г. компанией «Olympus Medical» были представлены видеоэндоскопы, оснащенные функцией адаптивной цифровой спектроскопии iHb (index Hemoglobin). Эта технология основана на оценке уровня сигнала красного, зеленого и синего спектров на бронхоскопическом изображении. Это позволяет косвенно оценить содержание гемоглобина в исследуемых участках слизистой оболочки. При этом более насыщенные гемоглобином участки слизистой оболочки (соответствующие очагам усиленной плотности капиллярной сети) отображаются на «карте» как ярко-красные «горячие» зоны, в то время как менее насыщенные окрашиваются в зеленые, синие и желтые тона. Цифровая спектроскопия iHb позволяет на построенной цветовой карте оценить границы участка слизистой оболочки с повышенным содержанием гемоглобина и точно определить зоны опухолевой инфильтрации и неопластического ангиогенеза [63].

Профессор В.В. Соколов в МНИОИ им. П.А. Герцена применяет несколько методик бронхоскопической диагностики раннего центрального рака легких: бронховидеоскопия в белом свете с высоким разрешением (WLI+HD); узкоспектральная бронховидеоскопия (NBI); аутофлуоресцентная бронховидеоскопия (AFI); аласенсиндуцированная флуоресцентная бронхоскопия (PDD); локальная флуоресцентная спектроскопия (LFS); адаптивная цифровая эндоскопическая спектроскопия с оценкой индекса гемоглобина (iHb); эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной пункцией внутригрудных лимфатических узлов (EBUS-TBNA).

Осложнения бронхоскопии

Данные о частоте и тяжести развития тех или иных осложнений бронхоскопии, по данным различных авторов, весьма разноречивы. Так, ChDackson (1924), один из первых описавший метод бронхоскопии, анализируя 5000 случаев эндобронхиальных исследований, указывает на один случай летального исхода бронхоскопии. A. Soulas

(1949) описал один случай смерти больного на 2000 исследований. М.Я. Елова (1959), обладая опытом 6900 бронхоскопий, выполненных под местной анестезией, описала два летальных исхода проведенного эндоскопического вмешательства, объясняя их тяжестью состояния больных и передозировкой средств для анестезии. А. Wodrich (1974), анализируя результаты 6074 бронхоскопий, выполненных под местной анестезией и в условиях внутривенного наркоза с мышечными релаксантами и управляемым дыханием за период 1951–1970 гг., наблюдал три летальных осложнения (0,05%) [64]. В 1976 г. Н. Straaten на материале в 10 500 бронхоскопий за 25 лет описал 6 случаев летальных исходов, вызванных массивным кровотечением после биопсии у 4 больных и инфарктом миокарда у 2 [65]. Кроме того, автор наблюдал 39 осложнений, которые удалось купировать: опасное для жизни кровотечение после биопсии — у 35, а пневмоторакс — у 4 больных.

Частота осложнений при фибробронхоскопии, по данным разных авторов, составляет от 0,3 до 11%, в зависимости от характера исследования, состояния больного, тяжести бронхолегочного процесса и др. Credle et al. представили анализ различных осложнений при фибробронхоскопиях, основанный на данных анкетного опроса 250 бронхологов мира: суммарно произведена 24 521 бронхоскопия гибкими аппаратами, при этом осложнения составили 0,29% [66]. Наиболее значимые из них: ларингоспазм — у 31 больного, носовое кровотечение — у 12, гипертермия — у 8, бронхоспазм — у 6, пневмония — у 2, коллапс — 1, остановка сердца — у 1 больного.

Анализируя результаты 5400 трансбронхиальных биопсий, проведенных 71 врачом, S. Herfet, P. Surratt (1978) выявили различные по объему кровотечения у 70 (1,3%) больных, из них 9 — с летальным исходом. Чаше профузные кровотечения наблюдаются после биопсии новообразований, локализованных в крупных бронхах. Н. Boser (1939), Н. Werney (1959) описывают случаи смерти во время жесткой бронхоскопии после биопсии новообразований в крупном бронхе. В.К. Трутневым (1952) описан случай профузного кровотечения с летальным исходом во время бронхоскопии вследствие разрыва стенки аневризмы аорты. Аналогичное осложнение наблюдал В.В. Борисов (1998) при попытке удаления кальцинированного бронхолита из левого главного бронха. Н. Straaten приводит случай фатального кровотечения при перфорации стенки ЛА биопсийными кусачками в правом главном бронхе у больного карциномой [65].

При проведении трансбронхиальной внутрилегочной биопсии опасного для жизни кровотечения, как правило, не возникает, так как повреждается периферическая кортикальная часть легочной паренхимы, которая самостоятельно справляется с возникшей ситуацией. Исключением являются

больные фиброзирующими альвеолитами, особенно с синдромом Хамена—Рича, и гипертензией малого круга кровообращения. Собственный опыт более чем 12 000 бронхоскопий с различными видами биопсий показал, что осложнения были отмечены у 288 больных, что составило 2,4%. Летальный исход, обусловленный передозировкой раствора 10% лидокаина, вводимого эндобронхально (0,05%), отмечен у одной пациентки.

Все виды отмеченных нами осложнений при бронхологических исследованиях мы разделили на три группы: первая — осложнения, связанные с применением местных анестетиков и наркотических средств, вторая — осложнения, возникающие после проведения биопсии, и третья группа осложнений связана непосредственно с нарушением технологии проведения исследования. К осложнениям первой группы (анестетики и наркотические лекарственные средства) отнесены 182 случая: длительное апноэ, обусловленное псевдохолинэстеразопенией — 0,1%, аллергической реакцией — 0,2%, ларингоспазмом — 0,3%, бронхоспазмом — 0,1%, обморочными состояниями, судорогами — 0,1%, тошнотой, рвотой — 0,3%, нарушением ритма сердца — 0,3%, инфарктом миокарда — 0,02%, «шоковым легким» — 0,02%, коллапсом с летальным исходом из-за передозировки лидокаина — 0,08%.

К осложнениям второй группы, обусловленным эндобронхиальными манипуляциями биопсийного характера, мы отнесли эндобронхиальное кровотечение — 0,02%, пневмоторакс — 0,2%, медиастинит — 0,08%, селективный ателектаз легкого — 0,1%, рефлекторное повреждение диафрагмы — 0,02%, пневмония — 0,04%.

Из 45 осложнений третьей группы 42 (93,4%) рассматривались как легкие (повреждение кариозных зубов — 41, повреждение голосовых связок — 1, поломка инструмента и появление инородного тела в бронхах — 3).

Легочные кровотечения, возникающие во время проведения биопсии, требовали активной аспирации крови из бронхов для поддержания адекватной вентиляции легких. При массивном кровотечении целесообразно внутривенное введение гемостатиков и препаратов, снижающих давление. Эндобронхиально можно ввести 5 мл транексама, способствующего образованию сгустка крови и тампонаде бронха, или возможное проведение тампонады бронха поролюновым или другим obturatorом с последующим (через сутки или более дней) удалением obturatorа бронха через бронхоскоп или внеплановой операции по удалению кровоточащего легкого или его части.

Травматический пневмоторакс, имеющий клиническое значение, как осложнение трансбронхиальной биопсии легкого, как правило, выявляется сразу после бронхоскопии по болевому синдрому или через сутки после обязательного рентгенологического контроля [67]. Пневмоторакс купиру-

ется, как правило, через 2–3 нед самостоятельно или через 2–4 дня после активной аспирации воздуха из плевральной полости.

Профилактика возможных осложнений бронхологического исследования как под наркозом, так и под местной анестезией достигается строгим соблюдением показаний и противопоказаний к применению того или иного метода исследования с учетом противопоказаний к проведению эндо- и трансбронхиальной биопсии.

В нашей практике мы наблюдали одно опасное осложнение после поднаркозной бронхоскопии — развитие так называемого «шокового легкого» — острого РДС некардиогенного происхождения с ярко выраженной рентгенологической семиотикой, потребовавшей интенсивной терапии с применением кортикостероидных препаратов, антибиотиков в течение длительного времени с благополучным разрешением через 2 мес [68].

Бронхоскопия в хирургии

Послеоперационные обтурационные ателектазы

Клиническая картина послеоперационного ателектаза легкого развивается остро, быстро нарастает и может стать причиной послеоперационной летальности [22, 25, 69]. Необходимо различать ателектазы и коллапс легкого. При коллапсе происходит уменьшение объема функционирующего легкого за счет сдавления извне (пневмоторакс, гемоторакс, скопление экссудата в плевральной полости). Бронхоскопически просветы всех видимых бронхов сохранены, свободны, отделяемого практически нет. Частичная вентиляция коллабированного легкого сохраняется. Для устранения причины коллапса легкого необходимо дренирование плевральной полости. При ателектазе — резко нарушается функция газообмена из-за непроходимости зональных или более мелких бронхов. Бронхоскопически просветы видимых бронхов обтурированы бронхиальным секретом, кровяными сгустками или гнойным отделяемым. При обтурационном ателектазе необходимо максимально быстро освободить просветы бронхов для восстановления вентиляции и функции газообмена дистально расположенных участков легкого (рис. 5.95, см. [68]).

Бронхиальные свищи после операции на легком

Неосложненное заживление культи завершается в среднем к концу 2-го месяца. Бронхиальный свищ, возникающий после резекции легкого или его части, всегда является патологическим сообщением между бронхом и полостью. Диаметр свища может колебаться от нескольких миллиметров (микрофистула) до 1,5–2,5 см. Длина свищевого хода может достигать нескольких сантиме-

тров (рис. 5.96, см. [68]). Бронхоскопический метод диагностики бронхиальных свищей у больных, перенесших операцию на легком, необходимо признать одним из самых объективных, так как позволяет визуально оценить состояние и мониторировать процесс заживления культи бронха.

С точки зрения бронхолога, патогенетический механизм образования бронхиального свища может иметь несколько вариантов трансформации культи резецированного бронха: первичная несостоятельность шва бронха; медленное разрушение на фоне воспаления культи в результате прорезывания шовного материала через инфицированную стенку бронха (рис. 5.97, см. [68]); «мгновенное» разрушение шва бронха или «сухой некроз» культи бронха, возникающий на 12–21-й день после операции с острой клинической картиной бронхиального свища. При бронхоскопии по краю отторгнувшейся культи бронха видна «каемка» некроза — беловато-серого цвета без каких-либо воспалительных изменений и наличия грануляций по ее краю.

Помимо бронхиального свища при осмотре культи оперированного легкого можно выявить так называемый *культит* — острое или хроническое воспаление слизистой оболочки культи, а также хронический абсцесс культи, для которого характерно длительное течение, трудно поддающееся санации.

Легочное кровотечение

Легочное кровотечение может быть симптомом более чем 100 заболеваний органов дыхания. Частота массивных легочных кровотечений при различных заболеваниях легких составляет 2–20%, с летальностью 10–75%. Для установления источника легочного кровотечения диагностическая значимость бронхоскопии сомнений не вызывает [19]. До настоящего времени остаются актуальными вопросы показаний и противопоказаний к выполнению бронхоскопии на высоте легочного кровотечения, вопросы эффективности различных эндоскопических манипуляций для временного гемостаза и профилактики аспирационных осложнений.

Поиск источника легочного кровотечения проводят по данным комплексного клинико-рентгенологического и инструментального методов обследования. Бронхоскопия как единственный метод визуального осмотра трахеобронхиального дерева позволяет получить наиболее точные данные, что приобретает особую значимость при двусторонних поражениях легких и у больных с единственным легким. При выполнении бронхоскопии на высоте легочного кровотечения источник удается установить у 93–96% больных.

Анализ случаев с недиагностированным источником кровотечения при бронхоскопии показал, что, несмотря на имеющиеся изменения в лег-

ких, которые могут быть источником кровотечения, при отсутствии следов трахеобронхиального кровотечения при бронхоскопии необходимо выполнение эзофагогастроскопии, так как источник кровотечения может локализоваться в пищеводе или желудке.

Бронхоскопию по жизненным показаниям проводят, как правило, на операционном столе при готовности бригады хирургов приступить к хирургическому вмешательству. Исследование целесообразно выполнять под наркозом жестким бронхоскопом, так как через металлический тубус эндоскопа значительно легче удалить крупные сгустки крови и больше возможностей для обеспечения адекватной вентиляции легких кислородом. Фибробронхоскоп возможно использовать как дополнительный инструмент и для поиска сегментарного кровотока бронха. Как самостоятельный метод фибробронхоскопию целесообразно использовать при кровохарканьях, непосредственно не угрожающих жизни больного.

При продолжающемся кровотечении и высокой вероятности асфиксии, при невозможности выполнения срочного хирургического вмешательства целесообразна временная окклюзия бронха obtуратором. Наибольший эффект можно ожидать при obtурации нижнедолевых и главных бронхов, а также среднедолевого, верхнедолевого справа и язычкового слева. При окклюзии верхнедолевого бронха слева, как правило, возникают технические сложности из-за ненадежной фиксации obtуратора. Поэтому при источнике кровотечения в левом верхнедолевом бронхоobtуратор оправдано установить в левый главный бронх.

Таким образом, завершая главу, посвященную диагностической бронхоскопии, хотелось бы подчеркнуть, что до настоящего времени бронхоскопия остается одним из ведущих методов обследования при заболеваниях легких. Благодаря совершенствованию различных вариантов биопсийных вмешательств метод стал занимать особое место в дифференциальной диагностике заболеваний трахеи, бронхов и легких. Надеемся, что разработанные в настоящее время дифференциально-диагностические критерии и современные методы уточняющей диагностики в бронхологии позволят повысить информативность бронхоскопии.

Список литературы

См. @⁺

5.5. Торакоскопия

Е.А. Тарабрин

Введение

Торакоскопия относится к особому типу щадящих хирургических доступов к органам груди,

позволяющих выполнять малоинвазивные хирургические операции с использованием специального эндоскопического оборудования и инструментария. Достижимые при этом косметический и функциональный (в виде ранней реабилитации) эффекты позволили выделить торакоскопию как отдельное направление в развитии торакальной хирургии и интервенционной пульмонологии.

История

Методика торакоскопических вмешательств впервые была применена в 1910 г. Н.С. Jacobaeus при туберкулезе легких. Позже им опубликовано 75 случаев эндоскопического разделения плевральных сращений для наложения лечебного пневмоторакса при кавернозном туберкулезе, и до 1950-х годов торакоскопия использовалась в основном для проведения пневмолиза во фтизиатрической практике (операция Якобеуса) [1, 2]. Позже показания к малоинвазивным операциям были расширены, и уже после 1970 г. проведен ряд больших клинических исследований (Brandt, 1971–1978; Sattler, 1981; Swierenga, 1974, 1977), включающих более 1000 торакоскопий, выполненных по разным показаниям, в основном с диагностической целью [3–8]. Технический прогресс в 1980–1990-е годы привел к совершенствованию эндоскопического оборудования и инструментов, а внедрение видеовизуализации и цифровых технологий позволило этому виду операций занять одно из основных мест в рутинной хирургической практике.

Показания

Современная эндоскопическая техника позволяет выполнять хирургические операции на органах груди практически такого же объема, как и при обычной торакотомии. Традиционно основным показанием к торакоскопии являются диагностические операции, позволяющие произвести визуализацию патологического процесса и выполнить биопсию для морфологической верификации. Показаниями к *диагностической* торакоскопии служат:

- неverifiedированные единичные или множественные новообразования в легком, средостении, плевре;
- лимфаденопатия средостения неясного генеза (в том числе при установленном диагнозе рака легкого — для определения стадийности процесса);
- диссеминированный процесс в легком;
- некоторые случаи травмы груди — для исключения повреждения внутренних органов;
- плеврит при неустановленной другими методами диагностики этиологии;
- злокачественная опухоль внутригрудной локализации для решения вопроса о возможности

радикального хирургического лечения и, соответственно, целесообразности торакотомии.

Торакоскопические операции с лечебной целью выполняются пациентам:

- при рецидивирующем спонтанном пневмотораксе — резекция патологически измененного легкого и плевродез;
- эмфиземе легких — буллэктомия, хирургическая редукция объема легких (ХРОЛ);
- эмпиеме плевры — санация плевральной полости, декорткация;
- доброкачественных и злокачественных заболеваниях легких (неанатомические и анатомические резекции), средостения (удаление опухоли, тимэктомия);
- злокачественном рецидивирующем плеврите — плевродез;
- рецидивирующем перикардите — фенестрация перикарда;
- некоторых случаях травмы груди — остановка кровотечения, ушивание легкого, диафрагмы, репозиция ребер и пр.;
- заболеваниях пищевода — эзофагопластика, удаление дивертикула;
- заболеваниях диафрагмы — резекция, пластика;
- пальмарном гипергидрозе — симпатэктомия.

Спектр возможных хирургических операций, выполняемых посредством торакоскопии, не ограничивается перечисленным и постоянно расширяется по мере развития технологий, появления новых хирургических эндоскопических инструментов.

Противопоказания

Поскольку торакоскопия — это не операция, а хирургический доступ, то противопоказания к ней определяются в основном тем объемом хирургического вмешательства, который предполагается выполнить. Тяжелые острые или декомпенсированные хронические сопутствующие и конкурирующие заболевания (например, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная СН) и неконтролируемые нарушения свертывающей системы крови могут послужить прямым противопоказанием для любого вида вмешательств, кроме выполняемых по строгим жизненным показаниям. К специфическим противопоказаниям, при которых выполнение торакоскопии затруднительно или невозможно, следует отнести:

- облитерацию плевральной полости;
- непереносимость пациентом однологочной вентиляции легких;
- большие размеры опухоли (как правило, >6 см).

Возможность проведения хирургической операции через малоинвазивный доступ нередко зависит от опыта бригады врачей. В нестандартных случаях целесообразно планирование операции путем проведения консилиума компетентных специалистов.

Анестезия

Торакоскопическое хирургическое вмешательство может быть выполнено под местной, эпидуральной и под общей анестезией. Выбор анестезиологического пособия зависит от объема предполагаемой операции. «Малые» хирургические вмешательства, как, например, ревизия и биопсия плевры при плеврите, эндоскопическая оценка повреждения внутренних органов при травме, нередко не требуют интубации и наркоза. В то же время плевра является хорошо иннервированным и рефлексогенным органом и выполнение операций большого объема требует глубокой общей анестезии.

При проведении ИВЛ принципиальным является ателектаз легкого на стороне хирургического вмешательства, что при наложении хирургического пневмоторакса создает пространство в плевральной полости и позволяет производить необходимые манипуляции. Для этого используются двухпросветные интубационные трубки для раздельной вентиляции легких. Иногда допустимо использование однопросветных трубок с введением в плевральную полость углекислого газа (наложение карботоракса), за счет которого достигается коллапс легкого.

Целесообразна установка центрального венозного катетера, данную манипуляцию желательнее проводить на стороне предполагаемого хирургического вмешательства, чтобы при развитии каких-либо осложнений устранить их в ходе основной операции.

Комбинированная анестезия может включать использование как ингаляционных, так и внутривенных препаратов. Применяются анестетические препараты, наркотические вещества и препараты для нейромышечной блокады. Интраоперационный мониторинг включает в себя контроль газового состава крови, параметров функции сердечно-сосудистой системы. При наличии сопутствующих заболеваний кардиореспираторной системы необходим инвазивный мониторинг показателей как легочной, так и системной гемодинамики.

Одна из целей анестезиологического сопровождения — ранняя экстубация для восстановления кашлевого рефлекса и снижения риска ИВЛ-ассоциированных осложнений.

Подготовка пациента

При планировании операции пациента необходимо ознакомить с ходом предстоящего вмешательства и особенностями послеоперационного периода. Обследование должно включать рентгенологическое обследование и исследование ФВД.

Соблюдаются общие принципы предоперационной подготовки больного к операции на органах груди. В операционной пациенту задается то

положение тела, которое позволит производить запланированные манипуляции. Так, например, при операциях на легком стандартной позицией является положение на противоположном боку, вмешательства на переднем средостении требуют некоторой супинации, пронация необходима при операции на структурах заднего средостения.

Методика выполнения

Основным преимуществом торакоскопии перед стандартной торакотомией является малотравматичный хирургический доступ, осуществляемый путем небольших разрезов (обычно около 10 мм), через которые в плевральную полость вводятся троакары (рис. 5.98), обеспечивающие введение эндоскопа (рис. 5.99, см. [9]). Первым этапом проводится ревизия плевральной полости и патологического процесса (рис. 5.100). При диагностических операциях при плевритах, новообразованиях плевры в целях взятия биопсии

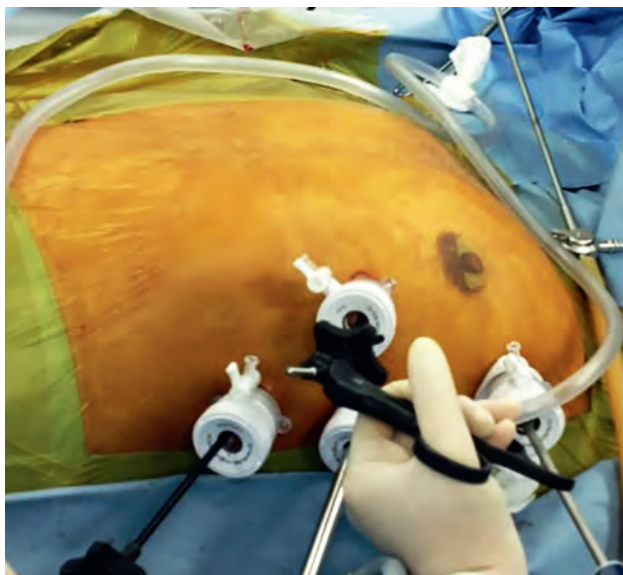


Рис. 5.98. Хирургический доступ при торакоскопии

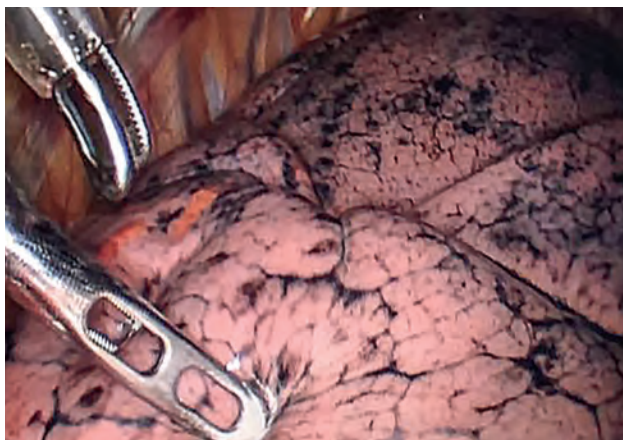


Рис. 5.100. Ревизия плевральной полости

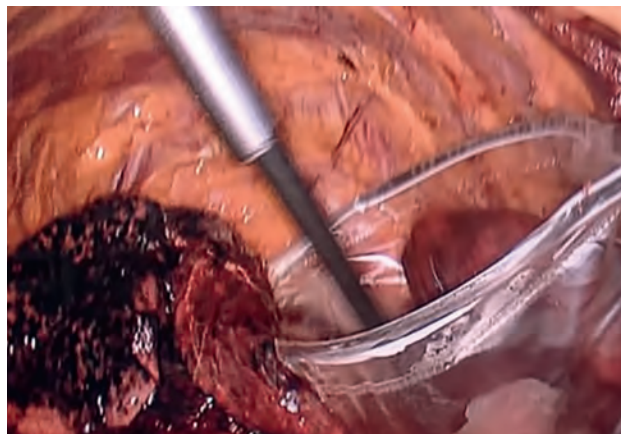


Рис. 5.101. Извлечение биопсийного материала в пластиковом контейнере

обычно достаточно 2–3 троакаров для адекватной визуализации патологического процесса и использования эндоскопических инструментов для хирургических манипуляций. Как правило, порты располагаются по принципу равностороннего треугольника, это позволяет предупредить перекрещивание манипуляторов.

Небольшой объем биопсийного материала может быть извлечен через стандартный порт (рис. 5.101), в случае же расширенных вмешательств (например, лобэктомия, пневмонэктомия) необходимо выполнение более широкого рассечения межреберного промежутка (до 3–6 см). Такие операции получили название видеоассистированных торакоскопических операций (рис. 5.102, см. [9]).

Осложнения и конверсия доступа

Особенности выполнения хирургических операций через торакоскопический доступ определяют возможные специфические интраоперационные проблемы. Поскольку операция проводится через малоинвазивный доступ, отсутствует непосредственный тактильный контроль при препарировании анатомических структур или патологических образований.

Интрапаренхиматозное положение патологического узла в легком, малые его размеры, расположение вблизи крупных сосудов и бронхов нередко делают затруднительным или невозможным ревизию и, следовательно, удаление образования. Предложены различные методики бесконтактного выявления локализации очага в легком (Gill R.R. et al., 2015; Okuda K., 2015), но ни одна из них не получила широкого распространения [9, 10]. Возникновение подобного рода интраоперационных проблем может послужить показанием к конверсии доступа.

Выделение сосудистых структур при анатомических резекциях в условиях опосредованного тактильного восприятия повышает риск их повреждения и кровотечения. Ввиду ограниченного

поля зрения гемостаз часто бывает затруднителен, и данное осложнение является одной из частых причин экстренной конверсии доступа.

Частота кровотечений из зоны установки троакара, равно как и катастроф, возникающих при препарировании анатомических структур, обратно пропорциональна опыту оперирующего хирурга и частоте выполняемых торакоскопических операций в конкретном учреждении.

Спектр послеоперационных осложнений (длительный сброс воздуха, гемоторакс, инфекционные осложнения и пр.) и частота их возникновения зависят от характера и объема самого хирургического вмешательства. При диагностической торакокопии летальные исходы редки.

Преимущество перед стандартными хирургическими доступами

Перспективы развития торакоскопических технологий определили ряд клинических исследований, показавших их большую эффективность перед аналогичными операциями, выполняемыми через традиционные доступы (торакотомия, стернотомия). Большинство исследователей отмечают снижение длительности госпитализации, меньшую выраженность болевого синдрома [11, 12]. При этом продолжительность жизни при онкологических заболеваниях не снижается.

Подготовка специалистов

Торакокопия является перспективной и активно развивающейся технологией выполнения хирургических операций на органах груди. Совершенно новая концепция пространственного восприятия и тактильного контроля, осуществляемая через дополнительные инструменты, требует особой подготовки мануальных навыков у хирургов, в том числе на высоком профессиональном уровне владеющих операциями через торакотомные доступы. В последние годы получили развитие симуляционные компьютерные и муляжные центры, курсы экспериментальных тренингов по подготовке у специалистов необходимых навыков.

Список литературы

См. 

5.6. Ультразвуковые методы в пульмонологии

Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко

Введение

Современное обследование пациента с заболеваниями органов дыхания уже невозможно представить без таких исследований, как ФВД,

рентгенологическое исследование и КТ легких, а в последнее время врачи-пульмонологи все чаще используют в своей практике данные УЗ-методов исследования [1–3]. УЗИ органов грудной клетки имеет свои объективные трудности: это невозможность визуализации структур в глубине легочной ткани, так как воздушная ткань легких полностью отражает ультразвук, кроме того, узкие межреберные промежутки ограничивают УЗ-окно. УЗИ в пульмонологии не рассматривается как базисный метод диагностического поиска, но в качестве дополнительного, может привести существенные коррективы при постановке диагноза, а следовательно, и при назначении лечения. Основная диагностическая информация получается при классическом двухмерном серошкальном сканировании (за исключением ЭхоКГ), что не требует дополнительного оборудования или программного обеспечения. Наиболее часто УЗИ используют для выявления жидкости в плевральных полостях. УЗИ позволяет дифференцировать наличие жидкости во внутригрудной области от скопления жидкости в поддиафрагмальном пространстве. При необходимости пунктирования плевральной полости с помощью УЗИ можно четко указать регион наибольшего скопления жидкости, т.е. выделить наиболее удачное место для пункции.

Уже при первом осмотре пациента, жалующегося на одышку или кашель, требуется уточнение причины возникновения данных симптомов: недостаточность со стороны сердечно-сосудистой системы или заболевания органов дыхания. В этом случае большую помощь может оказать ЭхоКГ, позволяющее выявить патологию со стороны левых отделов сердца, оценить состояние правых отделов сердца и достаточно точно оценить давление в ЛА. Кроме того, УЗИ помогает выявить наличие жидкости в полости перикарда. При подозрении на тромбоз эмболию ЛА врачи-пульмонологи нередко кроме ЭхоКГ-исследования назначают дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей для выявления наличия тромбов, что является хирургической патологией и требует вмешательства сосудистых хирургов. Чреспищеводное УЗИ позволяет визуализировать некоторые структуры средостения, наиболее часто данное исследование проводится для уточнения патологии аорты и сердца. При саркоидозе с помощью УЗИ можно исключить или подтвердить увеличение периферических лимфатических узлов и оценить их структуру. При параличе диафрагмы под контролем ультразвука можно выявить снижение экскурсии диафрагмы или ее парадоксальное движение.

Основы. Физика ультразвука

Частота УЗ-излучения, используемого в медицине, составляет от 2 до 20 МГц. Отражение УЗ-волны является основой получения УЗ-изображения. Отражение зависит от разницы УЗ-ха-

рактических тканей или импеданса. На границе между двумя тканевыми структурами с различной проницаемостью для УЗ-волн (или различным импедансом) УЗ-импульс частично отражается. Чем больше разница акустического импеданса, тем сильнее отражение УЗ-сигнала. Разница в импедансе между воздухом и тканями является наибольшей, поэтому почти вся энергия УЗ-луча отражается обратно. Использование УЗ-геля позволяет удалить воздух между УЗ-датчиком и кожным покровом исследуемого, что дает возможность УЗ-лучу проникнуть в ткани. Энергия отраженного УЗ-сигнала характеризуется амплитудой и временем получения отраженного сигнала. Амплитуда сигнала показывает, как много энергии УЗ-излучения отражено от исследуемой структуры, а время связано с расстоянием от датчика до исследуемой мишени.

Ультразвуковые режимы

В настоящее время используются следующие режимы. В-режим — амплитуда энергии в виде пятен различной яркости позволяет получить обычное двухмерное УЗ-изображение; М-режим (или режим движения) — положение изображения конкретного объекта представлено относительно оси времени, отложенной по оси X. Допплерография используется для обнаружения движения. Традиционно принято, что красный цвет обозначает объекты, движущиеся в сторону датчика, а синий цвет — движущиеся от датчика. Для получения оптимального изображения в режиме цветного доплеровского исследования сигнал, излучаемый датчиком, должен распространяться вдоль оси движения исследуемой структуры или потока. В отличие от доплеровского режима исследования для оптимального получения изображения в В- и М-режимах необходимо, чтобы луч сканирования проходил перпендикулярно оси изучаемого объекта.

При УЗИ сердца, легких или плевральных полостей используют УЗ-излучение с частотой 3,5–5 МГц. Данный диапазон излучения является оптимальным компромиссом между пространственным разрешением и глубиной проникновения в ткани грудной полости.

Для получения наилучшего изображения необходимо выбрать оптимальную глубину сканирования. При УЗИ грудной полости глубина, как правило, составляет 10 см. Меньшая глубина улучшает изображение ближайшего поля, как, например, плевральной поверхности.

Интерпретация изображения

С помощью УЗИ визуализируются два типа изображения, а именно, анатомические структуры и артефакты [4]. Плотность анатомических структур определяется при сравнении с плотностью паренхимы печени, которую в норме принято считать

изоэхогенной. Менее плотные структуры характеризуются как гипоехогенные или анэхогенные. Акустическая плотность гиперэхогенных структур значительно превосходит акустическую плотность печени, например изображение ребер или воздуха. Другой характеристикой анатомических структур является ее однородность. Артефакты изображения не соответствуют конкретной анатомической структуре, например акустические тени от костных структур, кальцинатов, усиление УЗ-сигнала дистальнее жидкостной структуры, эффект реверберации. Реверберация — это чередующиеся темные и белые линии, возникающие при многократном отражении УЗ-луча между двумя поверхностями. Эффект реверберации наблюдается, например, на границе ткани и воздуха. В отличие от анатомических структур артефакты перемещаются с движением датчика и сходятся по направлению к верхней части экрана.

Ультразвуковое исследование в пульмонологии

Эхокардиография в пульмонологии

В клинической практике наиболее востребованным УЗ-методом исследования органов грудной полости является ЭхоКГ. Традиционно этот метод исследования чаще всего используют врачи-кардиологи. Однако нередко врачам-пульмонологам важно определить, преобладает патология со стороны левых или правых отделов сердца, и выявить признаки легочной гипертензии. Следует подчеркнуть, что доплер-ЭхоКГ не является методом измерения давления в ЛА, а позволяет дать расчетную оценку выраженности легочной гипертензии на основе уравнения Бернулли и скорости трикуспидальной регургитации, что основано на множественных теоретических допущениях. Несмотря на то что существует хорошая и статистически достоверная корреляция между измеренным с помощью катетеризации давлением в ЛА и расчетным давлением, полученным с помощью ЭхоКГ, существует риск как ложноположительного, так и ложноотрицательного диагноза «легочная гипертензия», основанного только на данных ЭхоКГ. Однако в настоящее время наиболее доступным и точным неинвазивным методом диагностики легочного сердца остается ЭхоКГ-исследование. В настоящее время под *легочным сердцем* понимают компенсаторные изменения, происходящие в сердце (главным образом в ПЖ) при болезнях легких, деформациях грудной клетки или нарушениях в малом круге кровообращения [5]. Этот термин не используется для описания изменений ПЖ при патологии левых отделов, врожденных и приобретенных пороках сердца. Любой патологический процесс в легких, вызывающий легочную гипертензию, может привести к формированию легочного сердца: длительное повышение давле-

ния в ЛА приводит к гипертрофии, а с течением времени — к дилатации и недостаточности ПЖ.

Чаще всего причиной легочного сердца является ХОБЛ, но легочное сердце может развиваться и при тромбоэмболии ЛА, МВ, коллагенозах, саркоидозе, ожирении.

Основными ЭхоКГ-признаками легочного сердца являются гипертрофия ПЖ и/или расширение ПЖ и ПП (рис. 5.103), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (рис. 5.104), повышение давления в ЛА. При отсутствии легочной гипертензии толщина передней стенки ПЖ, измеренная при УЗИ, не превышает 5 мм. В норме верхушка сердца образована ЛЖ, размер ПЖ составляет около 60% размера ЛЖ. При умеренной дилатации ПЖ его размер сопоставим с размером ЛЖ и, наряду с ЛЖ, участвует в формировании верхушки сердца. При прогрессировании дилатации ПЖ отмечается преобладание размеров ПЖ над ЛЖ. В этом случае при визуальной оценке УЗ-изображения верхушка сердца будет образована преимущественно ПЖ. Для оценки величины ПП определяют абсолютные и относительные линейные его размеры, а также его площадь, объем

и индекс объема. Среднее значение нормальной величины площади ПП равно $13,5 \pm 2 \text{ см}^2$, индекс объема ПП для мужчин не превышает 34 мл/м^2 , для женщин — 27 мл/м^2 [6, 7]. Ремоделирование ПП имеет высокую чувствительность и специфичность неблагоприятного клинического исхода [8].

Расчет параметров систолической функции ПЖ затруднен из-за формы ПЖ и положения сердца в грудной клетке. В отличие от ЛЖ, наибольший вклад в систолическую функцию ПЖ вносит его продольное укорочение [9]. Поэтому для оценки систолической функции ПЖ наиболее достоверным является анализ изменения ПЖ вдоль его продольной оси. Одним из наиболее простых и воспроизводимых методов является определение амплитуды движения фиброзного кольца ТК, которая отражает движение основания ПЖ к его верхушке. Измерение систолической экскурсии фиброзного кольца ТК (Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion — TAPSE) проводится в М-режиме, курсор располагают в проекции фиброзного кольца передней створки ТК. Исследование рекомендуется проводить из апикального четырехкамерного доступа, поскольку при использовании данного доступа направление движения фиброзного кольца ТК наиболее близко к распространению луча сканирования. В норме TAPSE составляет $\geq 20 \text{ мм}$. О систолической дисфункции ПЖ достоверно свидетельствует показатель TAPSE менее 16 мм (рис. 5.105) [10, 11]. Внедрение тканевого доплеровского режима исследования дало возможность разработать еще один подход к оценке систолической функции ПЖ. Он основан на определении скорости систолического движения базального латерального сегмента ПЖ (S') (рис. 5.106) [10, 11]. В норме этот показатель составляет более $11,5 \text{ см/с}$. Значение S' менее 10 см/с является надежным предиктором снижения сердечного индекса менее 2,2 [12]. Характер нарушений диасто-

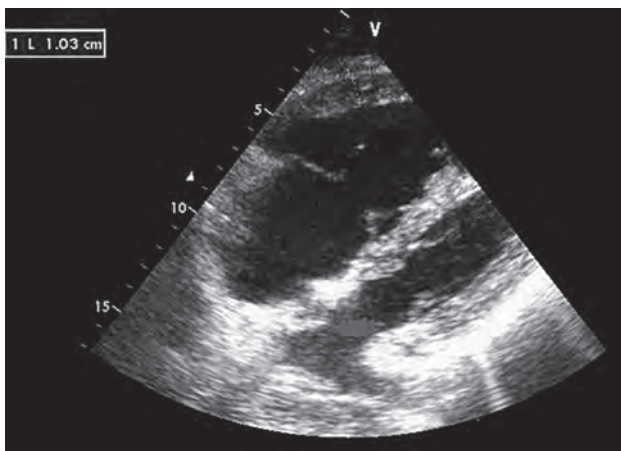


Рис. 5.103. Гипертрофия правого желудочка, дилатация правых отделов сердца. Субкостальный доступ

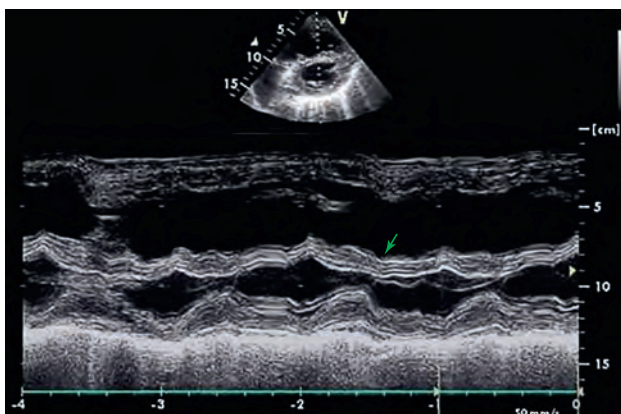


Рис. 5.104. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки

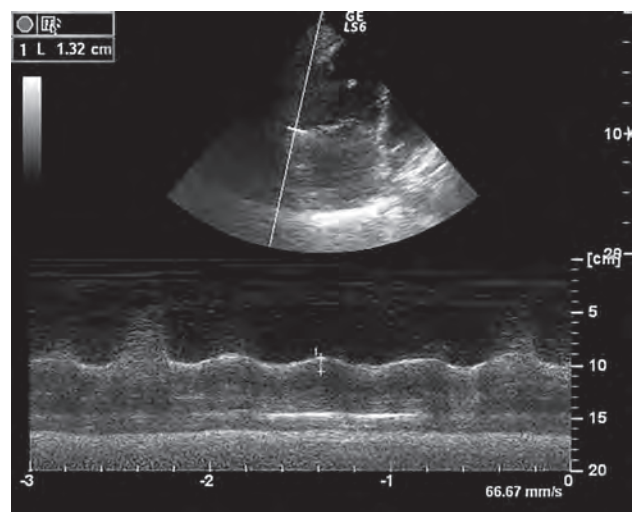


Рис. 5.105. Пример оценки систолической экскурсии фиброзного кольца тучной клетки (TAPSE) при нарушении систолической функции правого желудочка

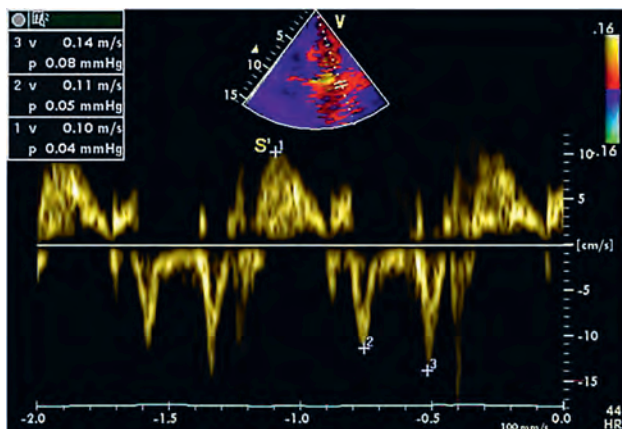


Рис. 5.106. Определение скорости систолического движения базального латерального сегмента правого желудочка (S'). Исследование в режиме тканевого импульсного доплеровского сканирования

лической функции ПЖ при различных патологиях продолжает изучаться. Применение импульсного и тканевого доплеровских режимов исследования дает возможность выявить диастолическую дисфункцию ПЖ и дать ее характеристику. Выделяют следующие варианты нарушения диастолической функции ПЖ: нарушение релаксации, псевдонормальный и рестриктивный тип нарушения. Четкой связи нарушений систолической функции ПЖ и степенью легочной гипертензии не выявлено. С помощью ЭхоКГ-исследования можно рассчитать систолическое, диастолическое и среднее давление в ЛА. В клинической практике наиболее часто рассчитывают систолическое давление в ЛА, так как доказана высокая корреляция данного метода с инвазивным методом измерения давления в ЛА (методом Свана–Ганца). Считается, что расчетное систолическое давление в ЛА в норме не превышает 35 мм рт.ст. (или скорость потока трикуспидальной регургитации не превышает 2,6 м/с [13]), диастолическое давление — 8–10 мм рт.ст., среднее давление — до 20 мм рт.ст. Кроме того, значимое увеличение объема ПЖ при легочной гипертензии, обусловленной заболеваниями легких, приводит к сдавлению ЛЖ и нарушению его наполнения, что проявляется снижением сердечного выброса, диастолической дисфункцией ЛЖ.

С помощью ЭхоКГ-исследования можно оценить состояние клапана ЛА (выявить стеноз или недостаточность клапана ЛА), а также измерить диаметр ствола ЛА. Увеличение диаметра ствола ЛА, согласно рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии [13], является дополнительным признаком легочной гипертензии. Патология легочного клапана редко бывает приобретенной. Чаще всего встречается врожденный порок — стеноз легочного клапана.

Новые эхокардиографические технологии в настоящее время не являются рутинными методами. Многие из них находятся на этапе разработки,

и из-за недостаточности клинических данных пока не определены должные значения, поэтому они не могут быть включены в общепринятый ЭхоКГ-протокол исследования.

К важным направлениям современных исследований относится измерение объема и фракции выброса ПЖ с помощью трехмерной ЭхоКГ. Показана хорошая корреляционная зависимость между объемом ПЖ, измеренным с помощью трехмерной ЭхоКГ, и объемом ПЖ, определенным при МРТ [12, 14–16]. По сравнению с двухмерной ЭхоКГ недооценка объема ПЖ при трехмерной ЭхоКГ выражена меньше [17]. Однако недостатком полученных данных для систематизации результатов исследований является то, что в разных исследованиях использовались различные методы трехмерной ЭхоКГ.

Роль стресс-эхокардиографии для диагностики легочной гипертензии остается спорной. Во-первых, нет единого мнения о методике и протоколе проведения НТ. Во вторых, имеется множество важных ограничений по оценке и интерпретации данных доплеровского исследования, полученных во время нагрузочного тестирования.

Методики strain и strain rate дают возможность исследовать деформацию и скорость деформации сегментов миокарда. В исследовании A. Sachdev et al. было показано, что систолическая деформация и скорость деформации ПЖ могут являться параметрами прогноза смертности больных [18]. Однако в настоящее время эти методики также не входят в стандартный протокол исследования, так как исследуемые параметры имеют высокую вариабельность и недостаточную воспроизводимость и, следовательно, не разработаны границы их должных значений.

Технология Speckle Tracking Imaging, являясь угло-независимой, позволяет по движению зернистых структур миокарда на стандартном серошкальном изображении в В-режиме получить данные о скорости движения и деформации различных участков миокарда в продольном и радиальном направлениях (2D-strain) [19]. Показаны более высокая чувствительность и специфичность результатов этих исследований по сравнению с показателями тканевой доплерографии [20]. Однако недостаточное количество проведенных исследований ограничивает применение данного метода в клинической практике,

Ультразвуковое исследование плевральных полостей

В настоящее время в пульмонологической практике все чаще используется УЗИ грудной клетки в целях выявления патологии плевры и легкого. Поскольку при УЗИ воздушная легочная ткань не препятствует визуализации плевральной полости, а жидкость в плевральной полости обладает хорошими акустическими свойствами, то возникает возможность изучить эхоструктуру

ру плевральной полости, состояние плевральных листков и легкого, прилежащего к жидкости. При этом информативность УЗИ плевральной полости значительно превосходит УЗИ легкого.

Проведенные многочисленные исследования показывают, что при наличии жидкости УЗИ плевры и плевральной полости значительно превосходит рентгенографию и КТ по чувствительности и специфичности [21–23]. В свою очередь, рентгенологические методы исследования необходимы для оценки состояния легочной паренхимы, бронхиального дерева, грудной клетки при поиске экстраплевральных причин появления жидкости, а также при гидропневмотораксе.

Специалист, проводящий УЗИ грудной клетки, должен установить факт наличия жидкости в плевральной полости, определить ее локализацию и примерный объем выпота, по возможности определить характер плеврального выпота, оценить состояние легочной ткани, плевральных листков, а также мягких тканей грудной стенки, произвести разметку для проведения плевральной пункции. При УЗИ следует отличать выпот в перикарде от плеврального выпота. При перикардите выпот расположен впереди от нисходящей аорты при исследовании из парастернальной позиции по длинной оси.

Преимуществом УЗ-метода является широкая доступность имеющегося аппаратного оснащения больниц. Исследование может выполняться на любых УЗ-приборах без применения специального программного обеспечения [21]. Дополнительное преимущество метода заключается в том, что исследование может быть проведено как в положении больного лежа, так и сидя или стоя. При наличии портативного УЗ-сканера исследование может быть выполнено на месте у постели больного.

Существует несколько причин, при которых невозможно получить информативное УЗ-изображение. Наличие слоя воздуха в мягких тканях грудной стенки при подкожной и межмышечной эмфиземе, развитие пневмоторакса вызывают полное отражение УЗ-волн. В этой ситуации рентгенологические методы исследования являются более информативными и позволяют оценить степень коллабироваия легкого, распространенность воздуха в плевральной полости.

В методологии УЗИ грудной клетки существует два подхода: поисковый и прицельный режим сканирования. Более экономичным является прицельное УЗ-сканирование после проведения рентгенографии грудной клетки в двух проекциях.

Среди причин появления жидкости в плевральной полости можно выделить следующие: воспалительные изменения, опухолевое поражение, нарушение целостности плевральных листков, нарушение крово- и лимфообращения, а также снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови.

В зависимости от биохимического и цитологического состава плевральной жидкости, а также патогенеза ее образования, плевральные выпоты разделяются на трансудат и экссудат. Накопление трансудата в плевральной полости обозначается как гидроторакс. Гидроторакс образуется в тех случаях, когда количество образующейся плевральной жидкости превышает количество выводимой. Такая патологическая ситуация возникает при ЗСН, циррозе печени, нефротическом синдроме.

При гидротораксе содержимое плевральной полости, как правило, однородное, полной акустической прозрачности (анэхогенное), не имеет никаких включений и свободно распределено в плевральной полости. Плевральные листки не изменены (рис. 5.107).

При отсутствии данных за наличие первичной патологии органов, которые могли бы быть причиной трансудата, и при обнаружении жидкости в обеих плевральных полостях и в полости перикарда следует исключать экссудативный характер жидкости, в первую очередь опухолевого генеза. С этой целью проводится исследование плевральных листков для выявления опухолевого поражения плевры (метастазов на плевре или первичного опухолевого поражения), причем данное исследование следует проводить до плевральной пункции, поскольку большое количество жидкостного содержимого является хорошим УЗ-окном. Утолщение плевральных листков или выявление изоэхогенных узловых образований различной формы в ее структуре могут быть выявлены при карциноматозе плевры [24]. При злокачественной мезотелиоме плевральные листки могут иметь нерегулярные гипоехогенные утолщения с нечеткими границами. Для обнаружения плевральных метастазов рентгенография грудной клетки неинформативна. Экссудат отличается от трансудата большей относительной плотностью (более 1,018), высоким содержанием белка (более 30 г/л).

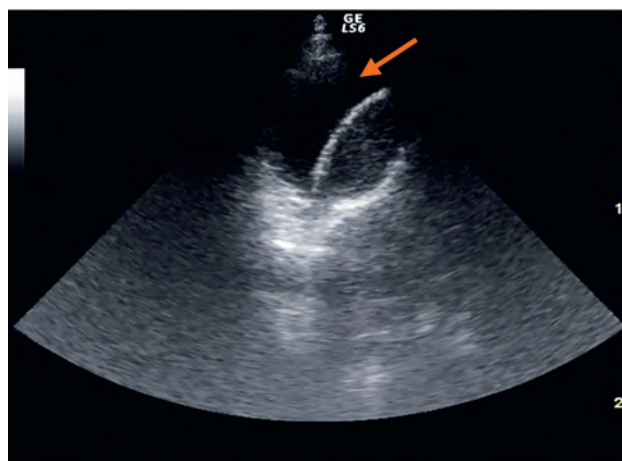


Рис. 5.107. Анэхогенный выпот в плевральной полости (стрелка)

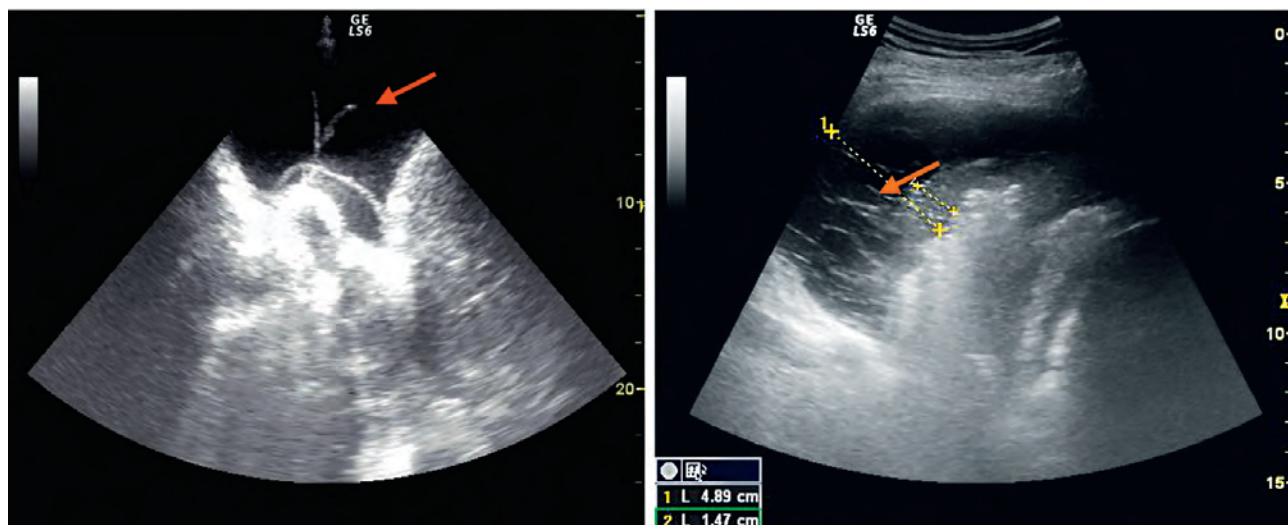


Рис. 5.108. Экссудативный плеврит с наличием фибриновых нитей (стрелка)

Экссудативный плеврит наиболее часто возникает при распространении инфекционного воспалительного процесса в легких на плевру, а также может наблюдаться при метастатическом поражении плевры, злокачественных опухолях легких.

При серозном экссудате или на ранних стадиях развития серозно-фибринозного экссудата до образования фибриновых структур содержимое плевральной полости может иметь достаточно однородную анэхогенную структуру без изменения листков плевры. Поскольку экссудат характеризуется высоким содержанием белка, то в дальнейшем отмечается выпадение фибрина в осадок с образованием наложений на плевре различной толщины и распространенности, образование фибриновых тяжей и нитей, взвеси (рис. 5.108, 5.109). При организации выпота фибриновые наложения на плевральных листках организуются в плотную соединительную ткань с образованием плевральных шварт [21].



Рис. 5.109. Экссудативный плеврит с неоднородной взвесью средней плотности

Эмпиема плевры, или пиоторакс, является результатом неблагоприятного варианта течения экссудативного плеврита. Пиоторакс характеризуется наличием содержимого достаточно густой консистенции, т.е. содержимое имеет высокую акустическую плотность (по акустическим свойствам аналогично акустической плотности нормальной печени или превышает ее), и малой подвижностью. При неблагоприятном течении пиоторакса возможен переход патологического процесса на ткани грудной стенки с образованием подкожного абсцесса или с развитием бронхоплеврального свища.

Кроме перечисленных выше вариантов содержимого плевральной полости, возможно скопление крови (гемоторакс) или лимфы (хилоторакс). При геморрагическом характере выпота изменяется его эхоструктура, которая характеризуется появлением плотной мелкозернистой однородной взвеси, умеренно подвижной при дыхании. Кроме того, возможно выявление тромботических масс, УЗ-картина которых может быть схожа с изображением фибриновых структур при фибринозном плеврите. В данном случае принципиальным для дифференциальной диагностики является указание на травму в анамнезе.

Различают свободные и осумкованные плевральные выпоты. При свободном выпоте жидкость может свободно перемещаться в любой отдел при перемене положения тела, поскольку жидкость не ограничена дополнительными структурами в плевральной полости, например фибринозными перегородками, швартами или плевральными сращениями. Осумкование характеризуется ограничением жидкости в определенной области и невозможностью или затруднением ее перемещения за счет наличия плотных фиброзных структур. Осумкование может быть полным или частичным. Наибольшей склонностью к осумкованию обладает гнойный экссудат.

Следует отметить, что УЗ-метод не всегда позволяет визуализировать осумкованные плевриты. При сохранении нормальной воздушности прилежащего отдела легкого визуализация парамедиастинальных и междолевых плевритов невозможна.

Наиболее простой способ количественной оценки величины плеврального содержимого — это определение расхождения плевральных листков, т.е. толщины паракостальной (наибольшее расстояние между костальной поверхностью воздушного легкого и грудной стенкой) или субпульмонального слоя жидкости (наибольшее расстояние между базальной поверхностью легкого и диафрагмой) [21]. На наш взгляд, этот способ наиболее прост, менее субъективен, достаточно высоковоспроизводим, поэтому может быть применен при динамическом наблюдении, причем как в одном, так в разных лечебных учреждениях.

Кроме данного подхода к оценке количества плеврального содержимого, существуют различные математические способы расчета объема. Однако следует сказать, что все эти способы дают приблизительную количественную оценку с достаточной величиной ошибки, поскольку свободный плевральный выпот может иметь сложную геометрическую форму с наличием большого количества разнообразных по величине и форме плотных структур внутри. Кроме того, данный подход не лишен высокой доли субъективизма и нуждается в высококвалифицированном персонале. При правильной геометрической форме осумкованного выпота применение формулы для расчета объема эллипса дает возможность получить достаточно точное определение его объема.

Третий подход к определению количества свободного выпота в плевральной полости — это эмпирический метод оценки, основанный на последовательности изменения эхокартины выпота в зависимости от его объема [21]. Так, обнаружение минимального количества свободной жидкости в заднем реберно-диафрагмальном синусе возможно при объеме около 5–10 мл, форма выпота треугольная. По мере увеличения количества жидкости меняется площадь выпота, а затем и его форма, взаимоотношение жидкости и легочной ткани. При плевральных выпотах более 500 мл появляется компрессионный ателектаз нижнего края легкого (рис. 5.110). Зная последовательность УЗ-изменений, исследователь может дать приблизительную оценку диапазона значений объема выпота. Данный метод достаточно субъективен, и во многом результат исследования зависит от опыта врача.

Учитывая радиологическую безопасность, можно утверждать, что УЗИ плевральной полости является важным инструментом динамического наблюдения выявленных патологических изменений.

Использование УЗ-метода при проведении инвазивных процедур повышает их безопасность и

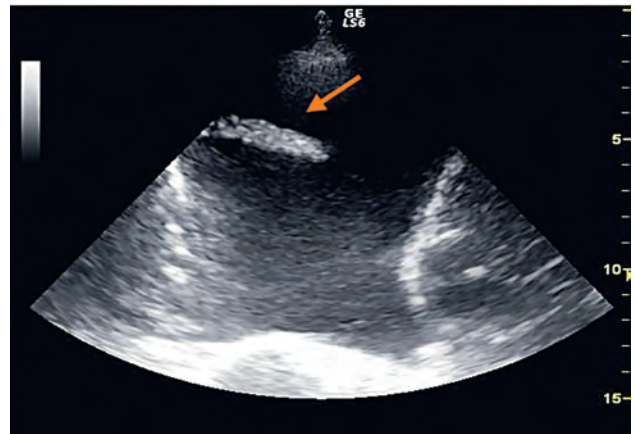


Рис. 5.110. Массивный плевральный выпот, компрессионный ателектаз (стрелка)

результативность. Показано, что плевроцентез под контролем УЗ-сканирования позволяет получить жидкость в 80–90% ранее безуспешных процедур, проведенных «вслепую» [25], и снизить частоту ятрогенного пневмоторакса до 0–5% [26–31].

Ультразвуковое исследование при пневмотораксе

Для выявления признаков пневмоторакса УЗИ является более информативным методом по сравнению с рентгенографией легких, выполненной в положении больного лежа [32]. При нормальной вентиляции легких во время УЗИ удастся визуализировать только «плевральную линию» в виде гиперэхогенной горизонтальной линии (рис. 5.111), расположенной примерно на 0,5 см ниже поверхности кожи и представляющей собой соприкосновение легких с грудной стенкой, а также выявить признаки скольжения легких. Наличие плевральной линии, как правило, исключает пневмоторакс. У пациентов с ХОБЛ специфичность УЗ-метода при диагностике пневмоторакса снижается до 71%, что, вероятно, связано с гипервоздушностью и буллезными изменениями легочной ткани [33].

Успешное разрешение пневмоторакса может быть оценено с помощью УЗИ, причем УЗ-ме-

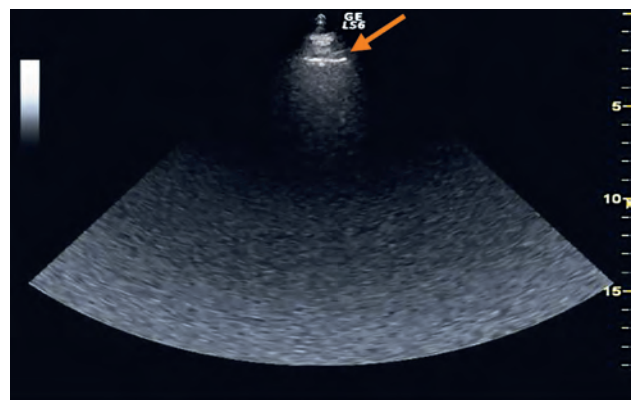


Рис. 5.111. Ультразвуковая картина неизменной легочной ткани, наличие «плевральной линии» (стрелка)

тод, по мнению некоторых исследователей, может определить остаточный пневмоторакс лучше, чем рентгенография органов грудной клетки [34].

Возможности ультразвукового исследования для выявления поражения легочной ткани

Следующим компонентом, который может быть оценен при УЗИ грудной полости, является легочная ткань. Поскольку УЗ-луч в норме отражается от воздуха в субплевральных альвеолах, то изображение получается только от самой поверхности воздушного легкого, и невозможно визуализировать структуры легочной ткани, расположенные глубже [35–37]. Визуализация легочной ткани становится возможной, если она лишена воздушности (синдром потери воздушности легочной ткани). Такая ситуация возникает при сдавлении легочной ткани извне (например, при ателектазах), воспалительной инфильтрации легочной ткани, опухолях, при этом УЗ-картина этих патологических изменений будет различной.

При пневмонии внешняя поверхность консолидированного участка представляет собой правильную краевую линию и соответствует висцеральной плевре, в то время как дальние (глубокие) границы нерегулярны и меняются с дыханием [38, 39]. При цветном доплеровском сканировании в консолидированном участке может быть выявлен сосудистый рисунок. При УЗИ участок консолидации, как правило, меньше, чем при рентгенографии грудной клетки, потому что периферия этого участка в основном частично заполнена воздухом [40].

При абсцессе легких в области консолидации определяется гипоэхогенный неоднородный участок с четко определенными стенками, соответствующий жидкостному компоненту, с «густым» содержимым [40]. При наличии воздуха в области абсцесса определяются экзогенные очаги. Достаточно часто затруднительно отличить абсцесс легкого от эмпиемы плевры. Для периферических абсцессов легких специфичным признаком является выявление при цветном доплеровском картировании сосудов в участках консолидации, а обнаружение септ и краевого ателектаза легочной ткани указывает на эмпиему плевры [41].

Для совершенствования диагностического процесса большое значение имеет динамическое наблюдение. Так, УЗ-картина при воспалительной инфильтрации легочной ткани при адекватной консервативной терапии весьма динамична по сравнению с изменениями, вызванными ателектазом. При компрессионном ателектазе уменьшение безвоздушного участка легочной ткани происходит пропорционально уменьшению объема жидкости в плевральной полости, поэтому после пункционной эвакуации плеврального выпота воздушность легочной ткани восстанавливается.

Использование датчиков различной частоты дает возможность получить дополнительную информацию. Так, применение высокочастотных датчиков может позволить определить распространение опухоли на плевру, ребра [42, 43].

В последнее время все чаще обсуждается вопрос о возможности использования УЗ-артефакта, возникающего при отражении звуковых волн от уплотненного участка легочной ткани и названного «В-линия» (син.: «хвост кометы», «артефакт хвоста кометы»). Разница в акустическом импедансе между измененной легочной паренхимой и окружающими тканями уменьшается, что позволяет УЗ-лучу частично проникать в легочную ткань в зоне утолщения междольковых перегородок. В результате попадания УЗ-луча на границу между измененной междольковой перегородкой и воздушными альвеолами возникают множественные реверберации. Данный УЗ-эффект выглядит на экране как вертикально расположенный экзогенный луч (или лучи), идущий от плевральной линии, расширяющийся к противоположному краю экрана идвигающийся синхронно со скольжением легких [44] (рис. 5.112). Проведенные к настоящему времени исследования [45–48] показывают, что множественные В-линии (альвеолярный интерстициальный синдром) могут присутствовать при интерстициальных поражениях легких, отеке легких, остром респираторном дистресс-синдроме. Продемонстрирована связь выраженности этого феномена с КТ-изменениями, с функциональными изменениями легких (с диффузионной способностью легких) [48]. Основным лимитирующим фактором данного метода является субъективный характер визуальной оценки, однако он может рассматриваться как скрининговый метод первичной диагностики патологии легочной паренхимы. Для объективизации анализа полученной информации в настоящее время предложены несколько методических подходов оценки выраженности интерстициального синдрома, что

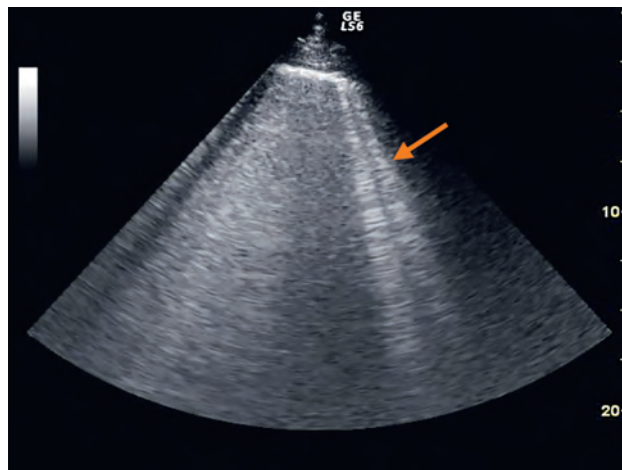


Рис. 5.112. Ультразвуковой эффект «В-линия» (син.: «хвост кометы») (стрелка)

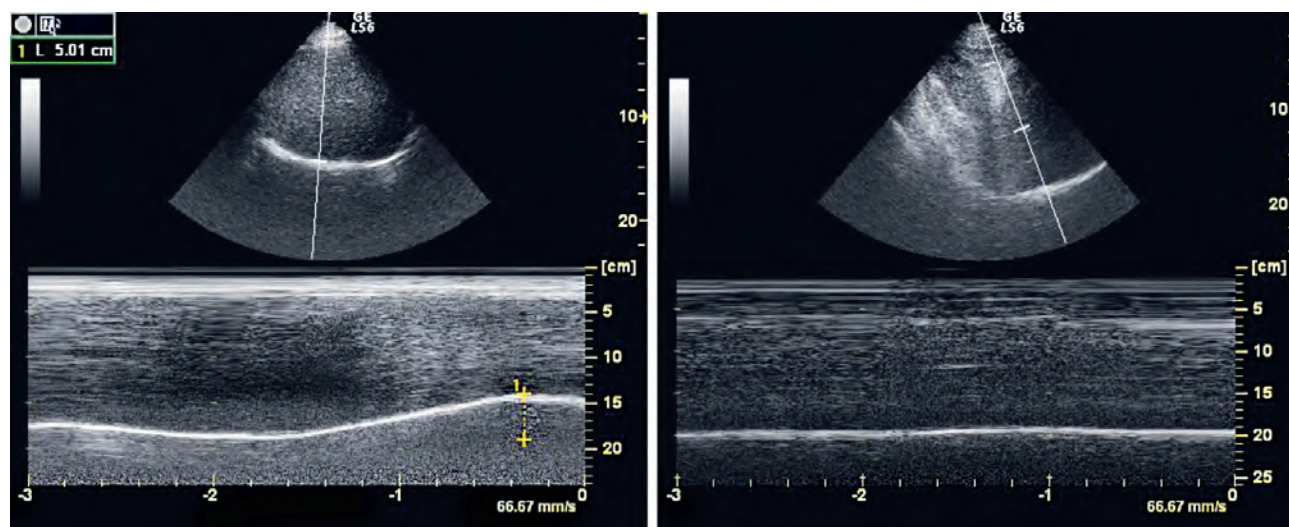


Рис. 5.113. Движение диафрагмы, анализ экскурсии диафрагмы при глубоком вдохе: слева — в норме, справа — дисфункция/парез диафрагмы

позволяет получить полуколичественную характеристику данного феномена. Наиболее надежным подходом является сканирование с обеих сторон передней и латеральной поверхности легких, разделенных на 8 зон, при этом производится подсчет количества В-линий. В некоторых случаях можно ограничиться сканированием двух передних зон. Третий способ заключается в сканировании 28 межреберных промежутков.

Полезным может быть совместная оценка В-линий и характеристик плевральной линии при УЗ-исследовании. Гладкая, тонкая и ровная плевральная линия в совокупности с множественными В-линиями может свидетельствовать о кардиогенном отеке легких, в то время как при легочном генезе данного синдрома в большей степени свойственна утолщенная, шероховатая и неровная плевральная линия [45, 49].

Простота проведения исследования, информативность метода, возможность его проведения непосредственно у постели больного, доступность УЗ-оборудования способствуют распространению данного диагностического метода в клинической практике как пульмонолога, так и кардиолога.

Ультразвуковое исследование диафрагмы

Одной из актуальных проблем в пульмонологии является анализ состояния диафрагмы, что особенно важно при решении вопроса об отключении пациента от ИВЛ. С этой задачей вполне успешно может справиться УЗ-метод исследования диафрагмы. В норме при спокойном вдохе диафрагма движется в каудальном направлении, при этом амплитуда движения превосходит 10–15 мм. При дисфункции диафрагмы амплитуда движения становится менее 5 мм или может регистрироваться парадоксальное движение диафрагмы в кра-

ниальном направлении (рис. 5.113). Нормальная толщина диафрагмы в области ее соприкосновения с грудной стенкой при спокойном выдохе составляет более 2 мм, а при вдохе она должна утолщаться более чем на 20% [50]. Уменьшение толщины диафрагмы при спокойном выдохе и уменьшение ее утолщения при вдохе может указывать на парез диафрагмы, а нормальное утолщение диафрагмы — предсказать успех при отключении больного от ИВЛ [51].

Возможности ультразвукового исследования при различных заболеваниях легких

Применение УЗ-методов в пульмонологии имеет широкие и разнообразные аспекты. Например, оценка распространенности патологического процесса при опухолях, лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), саркоидоз и т.д. Так, в клинической практике у больных саркоидозом легких нередко необходимо оценить состояние периферических лимфатических узлов. С помощью УЗИ можно выявить как увеличение отдельных групп лимфатических узлов, так и оценить их структуру. В норме лимфатический узел при УЗИ выглядит как овальной формы образование с четкими ровными контурами, гипоэхогенной краевой частью и гиперэхогенной сердцевиной, размером не более 10 мм. Выявление увеличенных лимфатических узлов округлой формы, гипоэхогенной структуры без гиперэхогенной срединной части свидетельствует о генерализации процесса (рис. 5.114), а уменьшение их размеров в процессе лечения и нормализация структуры — о положительной динамике.

У больных ЛАМ с помощью УЗИ органов брюшной полости и почек можно выявить гемангиомы печени и ангиомиолипому почек, что для

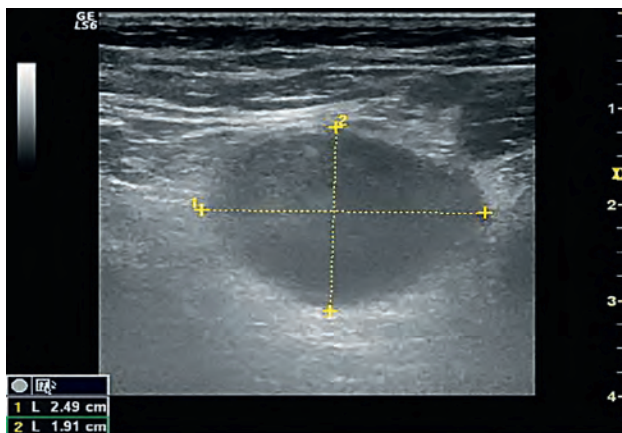


Рис. 5.114. Увеличенный лимфатический узел с измененной структурой

врача-пульмонолога является дополнительной информацией, подтверждающей диагноз «лимфангиолейомиоматоз». У женщин с диагнозом «ЛАМ» необходимо проведение УЗИ органов малого таза для исключения наличия дополнительных образований в малом тазу.

При раке легкого рекомендуется проведение УЗИ печени для выявления очагового поражения печени (рис. 5.115), что свидетельствует о генерализации процесса.

Резюме

Широкий арсенал имеющихся в настоящее время различных УЗ-методов исследования помогают врачу-пульмонологу правильно построить дальнейший диагностический процесс, выбрать нужную тактику лечения или скорректировать ее.

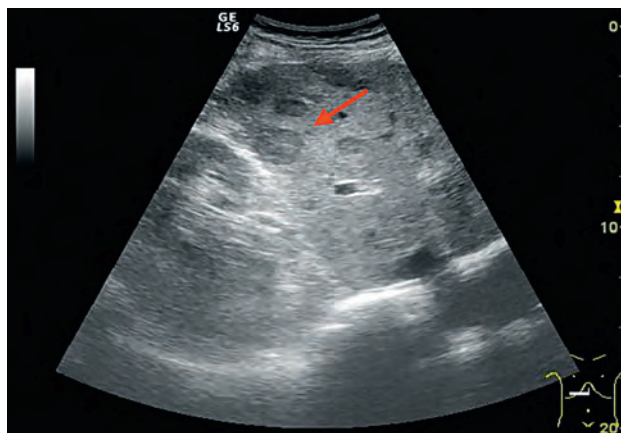


Рис. 5.115. Очаговое поражения печени (стрелка)

Учитывая безопасность и доступность, методы УЗ-диагностики неocenимы при динамическом наблюдении и могут быть многократно повторены. УЗ-исследования в ряде случаев могут быть использованы в качестве разумной альтернативы рентгенологическому исследованию легких. Следует не противопоставлять эти методы, а оптимально сочетать их между собой для повышения качества и безопасности диагностики. Необходимо понимать, что лишь комплексный подход, грамотный анализ полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяют врачу оптимально построить диагностический процесс и динамическое наблюдение за пациентом.

Список литературы

См. +

Функциональные исследования

6.1. Функциональные тесты в пульмонологии

З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова, С.Ю. Чикина, Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко

Измерение вентиляционной функции

Спирометрия

Метод спирометрии был предложен в 1846 г. J. Hutchinson [1]. Спирометрия — самый простой и распространенный метод функциональной диагностики, который можно рассматривать как первый, начальный этап в диагностике вентиляционных нарушений. Он предназначен для измерения легочных объемов при различных дыхательных маневрах, как спокойных, так и форсированных.

Спирометрические данные позволяют определить, существуют ли нарушения вентиляционной функции, и если существуют, то определить тип нарушений (обструктивный, рестриктивный или смешанный). На основании данных одной только спирометрии невозможно установить диагноз, так как выявляемые функциональные нарушения не являются специфическими. Однако спирометрические показатели, как правило, обладают хорошей воспроизводимостью, что позволяет мониторировать течение заболевания. Кроме того, получаемые показатели позволяют определить тяжесть заболевания (например, для оценки степени тяжести ХОБЛ рекомендуют использовать $ОФВ_1$ [2]; бронхиальной астмы — $ОФВ_1$ и пиковую объемную скорость выдоха ($ПОС_{\text{выд}}$, в англоязычной литературе — PEF) [3]) и оценить «операбельность» пациента [4–12]. Таким образом, метод спирометрии позволяет:

- 1) выявить обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции либо экстраторакальную обструкцию верхних дыхательных путей;
- 2) установить причину респираторных симптомов (хронического кашля, одышки, хрипов, стридора);
- 3) выявить причины изменений газообмена (гипоксемии, гиперкапнии) и других лабораторных показателей (например, полицитемии и др.);
- 4) оценить риск оперативного лечения;
- 5) оценить физический статус пациента;

- 6) мониторировать динамику бронхиальной обструкции, особенно при астме и ХОБЛ;
- 7) мониторировать динамику рестриктивных нарушений у больных с фиброзирующим альвеолитом и патологией нервно-мышечного аппарата;
- 8) оценить эффективность лечения бронхолегочной патологии;
- 9) объективно оценить субъективные жалобы при профессиональной патологии либо заболеваниях, связанных с воздействиями окружающей среды.

Метод является простым и безопасным, поэтому не существует абсолютных противопоказаний. Однако маневр форсированного выдоха следует выполнять с осторожностью:

- 1) при пневмотораксе;
- 2) в первые 2 нед после острого инфаркта миокарда, после глазных операций и операций на брюшной полости;
- 3) выраженном продолжающемся кровохаркании;
- 4) тяжелой астме;
- 5) подозрении на активный туберкулез либо другие заболевания, передаваемые воздушно-капельным путем.

Объем легких можно измерить двумя способами. В первом случае непосредственно измеряются объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха и время. Строится график зависимости объема легких от времени — кривая «объем—время» (спирограмма) (рис. 6.1, а). В другом случае измеряются поток и время. Объем рассчитывают, умножая поток на время. Строится график зависимости объемной скорости потока от объема легких — кривая «поток—объем» (рис. 6.1, б). Таким образом, обе кривые отражают одинаковые параметры: интегральное выражение скорости воздушного потока дает объем, который, в свою очередь, можно представить как функцию времени. И наоборот, объем выдыхаемого воздуха можно дифференцировать относительно времени, чтобы определить скорость потока. Современные спирометры по своей сути являются пневмотахометрами и позволяют оценивать основные параметры (объем, поток и время) и их взаимосвязь с помощью кривых «поток—объем» и «объем—время».

Для корректной интерпретации результатов спирометрии необходимо быть уверенным в том, что исследование проведено правильно. Разрабо-

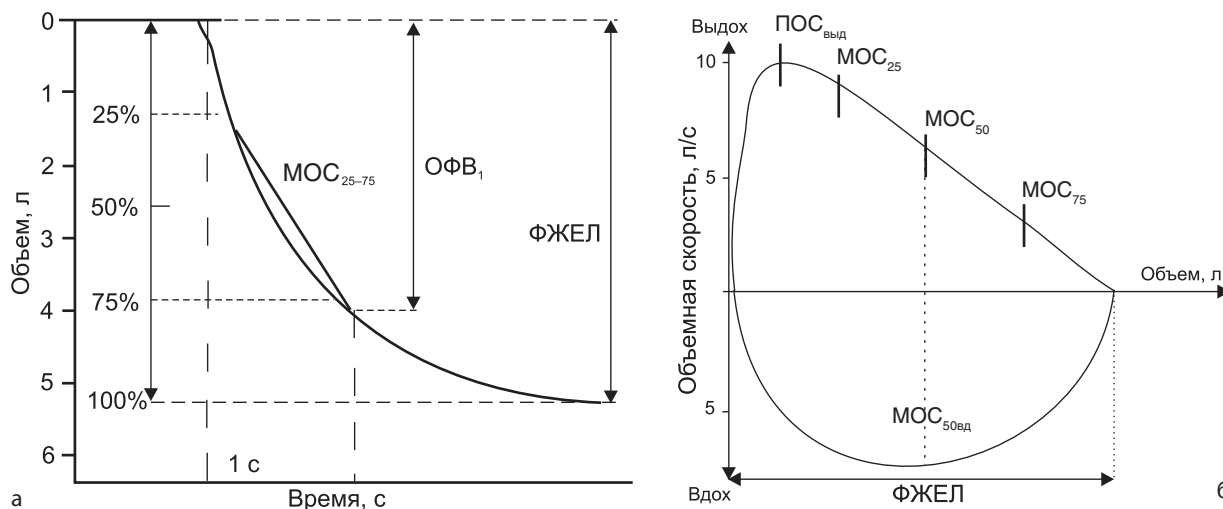


Рис. 6.1. Исследование функции внешнего дыхания в маневре форсированного выдоха. Спирограмма форсированного выдоха (а): ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ую секунду; $МОС_{25-75}$ — средняя скорость форсированного экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ; б — нормальная петля «поток–объем», полученная при максимальных вдохе и выдохе: $ПОС_{выд}$ — пиковая объемная скорость выдоха равна 10,3 л/с; $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ — максимальные объемные скорости, когда пациент выдохнул соответственно 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ, равные 8,8, 6,3 и 3,1 л/с; $МОС_{50вд}$ — максимальная объемная скорость, когда пациент вдохнул 50% ФЖЕЛ, равная 7,5 л/с. Обычно $МОС_{50вд}$ в 1,5 раза больше $МОС_{50выд}$

таны критерии, которые позволяют оценить правильность выполненного исследования [13–15]. Неправильное выполнение маневра форсированного выдоха — основная причина вариабельности результатов теста.

Интерпретация результатов спирометрии основывается на отклонении полученных величин от должных значений. Существуют различные таблицы и формулы для расчета должных величин показателей спирометрии. Наилучшие показатели можно получить у здоровых некурящих лиц. В европейских странах наибольшее распространение получили должные величины Европейского сообщества угля и стали [15], которые зависят от антропометрических параметров (в основном от роста), пола, возраста, расы. Чем выше человек, тем больше его легкие и протяженность дыхательных путей, следовательно, максимальная экспираторная скорость будет больше. У женщин объем легких меньше, чем у мужчин такого же роста. С возрастом эластичность легочной ткани снижается, в результате происходит снижение объема и скорости выдоха. Вместе с тем следует принимать во внимание и индивидуальные вариации нормы. Например, легочные заболевания могут возникать у людей с исходными показателями легочных объемов и потоков выше среднего уровня и, несмотря на снижение их на фоне заболевания относительно исходных значений, они по-прежнему могут оставаться в пределах, нормальных для популяции в целом.

Исследование легочных объемов, как уже упоминалось ранее, можно проводить при спокойном и при форсированном дыхании. С помощью маневра форсированного выдоха измеряют ФЖЕЛ и показатели объемной скорости воздушного потока

[$ОФВ_1$, отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$, максимальные объемные скорости (МОС) на уровнях 25, 50 и 75% ФЖЕЛ, $ПОС_{выд}$]. Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ, — $ОФВ_1$. Он более или менее независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей. $ОФВ_1$ — наиболее хорошо воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии.

При тяжелых обструктивных заболеваниях легких время выдоха может превышать 15–20 с, а экспираторный поток в конце маневра может быть настолько мал, что спирометр с трудом воспринимает его. Выполнение длительного форсированного выдоха может быть затруднительным и вызывать неприятные ощущения у пациента. Во избежание этих явлений вместо ФЖЕЛ в последнее время используют показатель $ОФВ_6$ — объем воздуха, выдыхаемого за 6 с. У здоровых лиц $ОФВ_6$ ненамного меньше ФЖЕЛ. Кроме того, $ОФВ_6$ лучше воспроизводим, чем ФЖЕЛ. Отношение $ОФВ_1/ОФВ_6$ отражает степень ограничения воздушного экспираторного потока и позволяет прогнозировать снижение $ОФВ_1$ у курильщиков [16, 17]. В отличие от маневра ФЖЕЛ, более короткий маневр $ОФВ_6$, не требующий достижения плато на кривой «объем–время», снижает риск развития синкопальных состояний у тяжелых больных во время исследования и уменьшает утомляемость как пациента, так и функционалиста. Вместе с тем должные величины $ОФВ_6$ не вполне разработаны, поэтому пока рекомендуется по-прежнему оперировать традиционным ФЖЕЛ.

Важный спирометрический показатель — отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, которое обычно выражается в процентах и является модификацией индекса Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ_{вд}$, где $ЖЕЛ_{вд}$ — максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха). Объем воздуха, выдыхаемый за первую секунду, представляет собой достаточно постоянную долю $ФЖЕЛ$ независимо от размера легких. У здорового человека это соотношение составляет 75–85%, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и отношение несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорость воздушных потоков высокая, поэтому соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у них, как правило, выше — около 90%. При обструктивных нарушениях отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ снижается, поскольку $ОФВ_1$ снижается соответственно тяжести обструкции. $ФЖЕЛ$ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени. При легочной рестрикции без обструктивных изменений $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ снижаются пропорционально, следовательно, их соотношение будет в пределах нормальных величин или даже немного выше. Таким образом, при необходимости дифференцировать обструктивные и рестриктивные нарушения оценивают соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

При форсированной спирометрии можно измерить $СОС_{25-75}$ — среднюю объемную скорость в средней части экспираторного маневра между 25 и 75% $ФЖЕЛ$. Некоторые исследователи считают, что $СОС_{25-75}$ — более чувствительный, чем $ОФВ_1$, показатель при диагностике ранних стадий бронхиальной обструкции [18], однако он имеет более широкий диапазон нормальных значений [19].

$МОС$ экспираторного потока ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$) на разных уровнях $ФЖЕЛ$ (25, 50 и 75% соответственно) не обладают высокой воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке и зависят от приложенного экспираторного усилия [20], поэтому не играют существенной роли при определении типа и тяжести нарушений легочной вентиляции [15].

$ПОС_{вд}$, которая также называется *максимальной экспираторной скоростью*, — показатель, который измеряется в течение короткого отрезка времени сразу после начала выдоха. $ПОС_{вд}$ в большей степени, чем другие показатели, зависит от усилия пациента: для получения воспроизводимых данных пациент должен в начале выдоха приложить максимум усилия [21]. Существуют недорогие портативные приборы (пикфлоуметры) для измерения $ПОС_{вд}$ в домашних условиях и самоконтроля пациентами своего состояния, что получило широкое распространение у больных БА [22].

Кривая «поток–объем»

Согласно данным литературы [15, 21, 23] и нашему собственному опыту, представление резуль-

татов спирометрии в виде кривой «поток–объем» является наиболее простым для интерпретации и наиболее информативным, поскольку максимальный поток зависит от механических свойств легочной ткани.

- При форсированном выдохе у любого человека существует ограничение максимальной скорости воздуха. Ограничение экспираторного потока достигается при умеренном усилии, и дальнейшее повышение усилия увеличивает скорость потока выдыхаемого воздуха только в начальной четверти $ФЖЕЛ$. При низких и средних объемах легких увеличение усилия не дает прироста потока. Таким образом, после достижения пикового потока ($ПОС_{вд}$) каждая точка оставшейся части кривой определяет тот максимальный поток, который может быть достигнут при данном объеме легких (см. рис. 6.1, а). После выдоха 10–15% $ФЖЕЛ$ максимальная скорость выдоха имеет ограничение, т.е. не может превысить определенного уровня. В отличие от выдоха, во время вдоха большее инспираторное усилие вызывает больший поток при всех уровнях $ФЖЕЛ$. Каждый человек имеет уникальную кривую «поток–объем» и, поскольку такая кривая определяет максимальную скорость выдоха, кривая «поток–объем» обладает высокой воспроизводимостью у одного и того же человека.
- Легочная ткань обладает эластичностью, которая является основной силой, заставляющей воздух при выдохе выходить из легких. Эластичность также играет большую роль в поддержании просвета бронхов (рис. 6.2). При форсированном выдохе по мере уменьшения внутрилегочного объема нарастает динамическая компрессия дыхательных путей, что вызывает их критическое сужение и ограничивает скорость воздушного потока. Таким образом, максимальная скорость экспираторного потока определяется такими характеристиками легочной ткани, как эластичность, которая обеспечивает прохождение воздуха по дыхательным путям и поддерживает просвет бронхов открытыми; диаметр бронхов и сопротивление дыхательных путей воздушному потоку.

Предшествующий маневру $ФЖЕЛ$ вдох оказывает существенное влияние на экспираторные скоростные показатели. Для получения наилучших результатов исследования необходимо после спокойного выдоха сделать максимально глубокий вдох и сразу же после этого без паузы выдохнуть весь воздух с максимальным усилием. Это позволяет получить максимальные экспираторные потоки (пауза на высоте вдоха может вызвать «стрессовое расслабление» со снижением эластической тяги и увеличением растяжимости дыхательных путей, что ведет к уменьшению скорости выдоха).

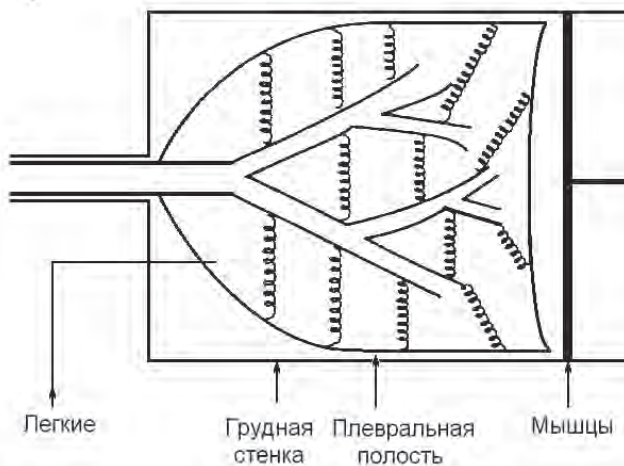


Рис. 6.2. Упрощенная модель легких. Легкие находятся в грудной клетке, объем которой изменяется вследствие движения поршня (дыхательные мышцы). При сокращении диафрагмы грудная клетка увеличивает свой объем, воздух заходит в легкие. Во время выдоха объем грудной клетки уменьшается и воздух через трахею выходит из легких. Легкие обладают эластичностью, которая определяет скорость выдоха и поддерживает бронхи открытыми. При форсированном выдохе динамическая компрессия дыхательных путей вызывает их сужение

Кривая «поток—объем» имеет следующие характеристики.

- Экспираторная и инспираторная петли имеют различную форму.
- При экспираторном маневре сразу после быстрого подъема начинается линейное снижение скорости потока, вплоть до окончания выдоха. Поэтому экспираторная кривая «поток—объем» обычно имеет форму почти прямоугольного треугольника, основанием которого является ФЖЕЛ, а вершина соответствует $ПОС_{\text{выд}}$. Начальная часть экспираторной кривой (25–33% ФЖЕЛ) в большей степени зависит от прилагаемого пациентом мышечного усилия, а не от механических свойств легких. После достижения пика выдоха скорость потока плавно снижается и становится нулевой при достижении уровня ООЛ. Эта часть кривой не зависит от усилий пациента и обладает высокой воспроизводимостью. При заболеваниях органов дыхания изменения механических свойств легких приводят к изменению формы кривой. У людей старше 30 лет и при заболеваниях органов дыхания по мере завершения выдоха происходит закрытие мелких дыхательных путей и ООЛ определяется как объем закрытия, поэтому поток прогрессивно снижается до достижения ООЛ. У людей молодого возраста, а также у пациентов с ограничением расширения грудной клетки ООЛ определяется ригидностью грудной стенки, что ограничивает максимальный экспираторный поток. В этом случае в конце выдоха можно наблюдать резкое снижение потока.
- Во время вдоха инспираторный поток зависит от приложенного усилия. Инспираторная кривая «поток—объем» является симметричной: максимальный инспираторный поток достигается приблизительно в средней точке кривой. Измерение максимальных инспираторных потоков не получило широкого распространения, однако качественный анализ инспираторной и экспираторной кривых «поток—объем» по-

зволяет выявить изолированную обструкцию верхних дыхательных путей. Спирограммы, соответствующие этим поражениям, далеко не так информативны для диагностики, как кривая «поток—объем».

Обструктивный тип вентиляционных нарушений

Ранними признаками обструктивных нарушений вентиляции у пациентов без клинических проявлений, возможно, могут служить изменение формы экспираторной кривой «поток—объем» и снижение скоростных показателей, измеренных при низких легочных объемах во время теста ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$) [24], однако в настоящее время не существует убедительных доказательств существования таких корреляционных связей [18, 25]. Более того, значительная вариабельность показателей затрудняет интерпретацию индивидуальных отклонений от должных значений [26].

При обструктивных нарушениях происходит снижение экспираторных потоков и кривая пациента располагается под должной кривой (рис. 6.3, а, б). Кроме того, обычное линейное снижение скорости потока на кривой «поток—объем» нарушается, нисходящее колено кривой «поток—объем» приобретает вогнутую форму. Нарушение линейности нижней половины кривой «поток—объем» является характерной чертой обструктивных нарушений вентиляции и предполагает наличие бронхиальной обструкции, даже когда ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ не выходят за пределы нормальных значений. Выраженность нарушения формы кривой зависит как от тяжести обструктивных нарушений, так и от нозологической формы.

Важную клиническую информацию можно получить при сравнении кривой «поток—объем» при спокойном дыхании с максимальной кривой «поток—объем» (рис. 6.4). В 1961 г. Nuatt предложил этот метод для оценки ограничения потока при спокойном дыхании [27]. При наличии ограничения потока объемная скорость при спокойном выдохе равна или превышает объемную скорость,

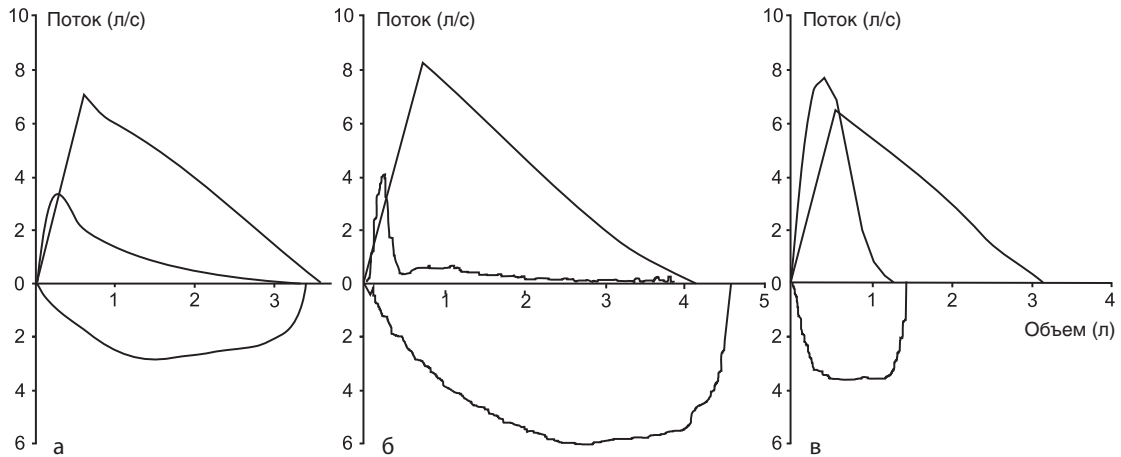


Рис. 6.3. Кривые «поток–объем» у больных с различными заболеваниями органов дыхания: а — бронхиальной астмой; б — эмфиземой легких; в — идиопатическим фиброзирующим альвеолитом

полученную при выполнении маневра ФЖЕЛ (рис. 6.4, б, в), что приводит к снижению вентилиционного резерва и гиперинфляции.

В некоторых случаях возможна парадоксальная ситуация, когда поток при спокойном дыхании превышает поток при форсированном выдохе (рис. 6.4, в). Возможной причиной такого феномена является потеря легкими эластической отдачи и уменьшение сил, поддерживающих просвет дыхательных путей. Такая ситуация может наблюдаться при резко выраженных обструктивных нарушениях, эмфиземе.

При сравнении кривой спокойного выдоха и кривой ФЖЕЛ по графику можно определить $PO_{\text{выд}}$. При ожирении, беременности и асците резервный объем снижается и кривая спокойного дыхания сдвигается вправо.

Обструкция верхних дыхательных путей

Форма максимальной кривой «поток–объем» существенно отличается от должной при обструкции верхних дыхательных путей [21, 23]. Своеобразная форма кривой «поток–объем» при поражениях верхних дыхательных путей обусловлена различным воздействием динамических факторов на экстра- и интраторакальные дыхательные пути. На экстраторакальные дыхательные пути влияет атмосферное давление, на интраторакальные — внутриплевральное. Разница между внешним давлением (атмосферным или плевральным) и давлением внутри дыхательных путей называется *трансмуральным*. Положительное трансмуральное давление создает компрессию и уменьшает просвет дыхательных путей. Наоборот, отрицательное трансмуральное давление поддерживает дыхательные пути открытыми, увеличивая их просвет. Если

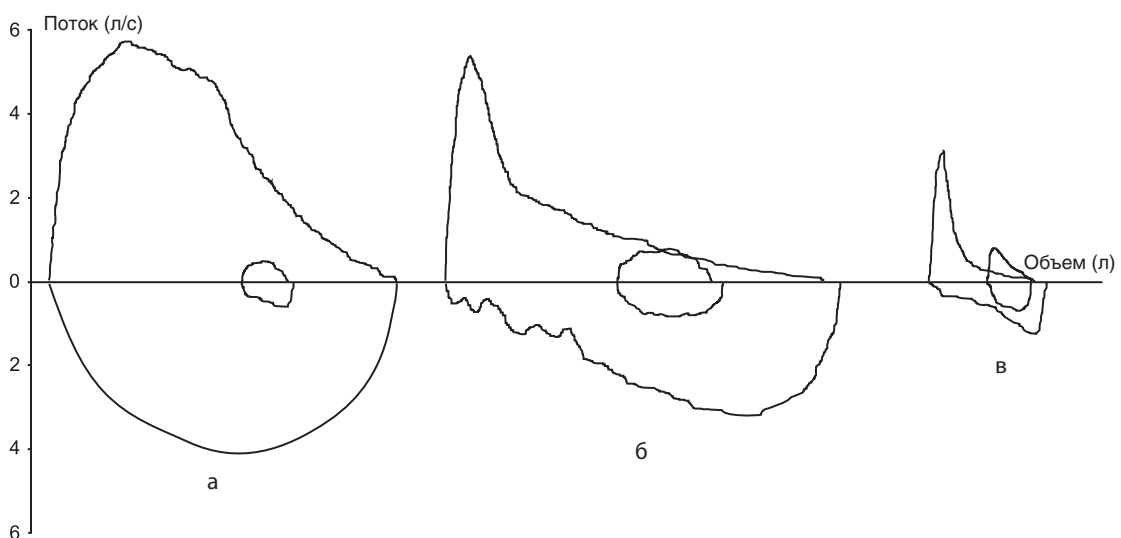


Рис. 6.4. Сравнение максимальной кривой «поток–объем» и кривой «поток–объем» при спокойном дыхании позволяет выделить следующие варианты: а — поток в покое не превышает максимальный поток — 1-й тип; б — потоки равны — 2-й тип; в — поток в покое превышает максимальный поток — 3-й тип. Пациенты с 1-м типом — без ограничения экспираторного потока, пациенты со 2-м и 3-м типом — с ограничением экспираторного потока

обструкция возникает только во время вдоха либо выдоха, она считается переменной. Если воздушные потоки снижены во время обеих фаз дыхания, обструкция называется фиксированной.

Переменная экстраторакальная обструкция (например, при параличе голосовых связок, увеличении щитовидной железы) вызывает избирательное ограничение воздушного потока воздуха при вдохе. Во время выдоха давление внутри дыхательных путей увеличивается и превышает атмосферное, воздействующее на зону поражения снаружи, поэтому экспираторный поток меняется мало. Во время вдоха наблюдается обратная картина: атмосферное давление значительно превышает давление в дыхательных путях, что приводит к снижению инспираторных потоков. Изменения инспираторных потоков хорошо видны на кривой «поток—объем» (рис. 6.5, а).

При *переменной интраторакальной обструкции* [например, при опухоли нижнего отдела трахеи (ниже яремной ямки грудины), трахеомалации, гранулематозе Вегенера или рецидивирующем полихондрите] высокое внутриплевральное давление во время форсированного выдоха превышает давление в дыхательных путях, что приводит к выраженному сужению их просвета с критическим снижением экспираторных потоков. Инспираторные потоки могут мало меняться, если плевральное давление более отрицательное, чем давление в дыхательных путях. Характерная кривая «поток—объем» представлена на рис. 6.5, б.

При *фиксированной обструкции* (например, при опухолях на любом уровне верхних дыхательных путей или параличе голосовых связок с фиксированным стенозом, рубцовых стриктурах) инспираторные и экспираторные потоки нарушаются почти в одинаковой степени. Локализация поражения не имеет значения, поскольку размеры трахеи при этом не зависят от давления внутри и снаружи дыхательных путей (рис. 6.5, в).

Для характеристики указанных выше поражений верхних дыхательных путей используются различные показатели, например соотношение инспираторных и экспираторных потоков на уровне 50% жизненной емкости ($\text{МОС}_{50\text{вдл}} / \text{МОС}_{50\text{вд}}$). Это соотношение наиболее значительно меняется при переменной экстраторакальной обструкции и неспецифично для другой патологии. При подозрении на изолированную обструкцию верхних дыхательных путей следует подтвердить диагноз эндоскопически или рентгенологически.

Рестриктивный тип вентиляционных нарушений

Рестриктивные нарушения вентиляции характеризуются ограничением наполнения легких воздухом (снижением ЖЕЛ). При фиброзе легких увеличение легочной эластической отдачи увеличивает движущее давление экспираторного потока от альвеол к ротовой полости. Форма кривой «поток—объем» изменяется — становится высокой и узкой (см. рис. 6.3, в). Пиковая объемная скорость обычно остается нормальной, после пика наблюдается быстрое линейное снижение потока до достижения ООЛ. Форма кривой может и не изменяться: быть пропорционально уменьшенной копией должной кривой (например, при пневмомонэктомии).

Для диагностики рестриктивных нарушений недостаточно спирометрического исследования, необходимо также выполнить измерение легочных объемов.

Максимальная вентиляция легких

При измерении максимальной вентиляции легких (МВЛ) определяют максимальный объем воздуха, который может быть перемещен за 1 мин. Во время исследования пациенту необходимо дышать так часто и глубоко, как только он может. Время выполнения теста обычно составляет 15 с, за исключением процедуры определения максималь-

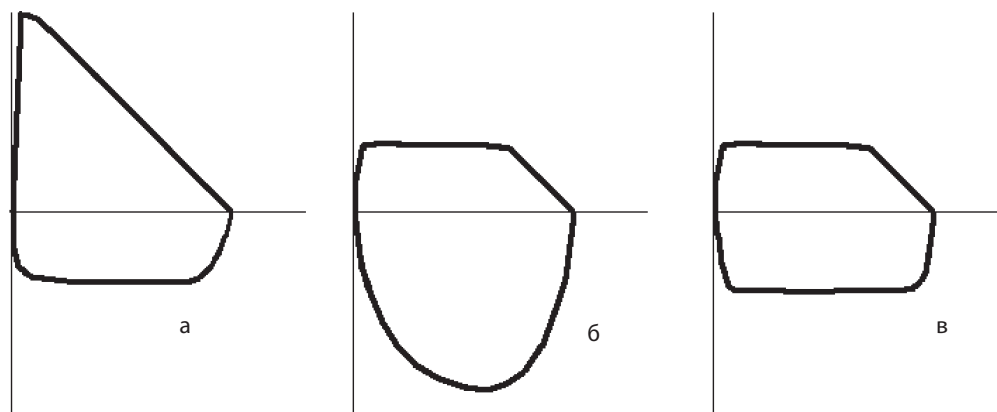


Рис. 6.5. Кривые «поток—объем» у больных с обструкцией верхних дыхательных путей: а — с переменной экстраторакальной обструкцией; б — с переменной интраторакальной обструкцией; в — с фиксированной обструкцией

ной поддерживаемой вентиляции легких, когда время проведения исследования составляет до 4 мин. В последнем случае вдыхаемый газ должен содержать углекислоту для предотвращения гипокпапии. ЧД при измерении МВЛ не стандартизирована. Максимальные результаты обычно регистрируют при ЧД 70–120 в минуту, однако частота не оказывает существенного влияния на полученные результаты [28]. Тем не менее следует указать, при какой ЧД было проведено измерение, например — МВЛ 90.

Результаты измерения существенно зависят от прилагаемого усилия и желания пациента. Несмотря на это, измерение МВЛ оказывается полезным при определенных обстоятельствах. При нейромышечных и неврологических заболеваниях, а также при выраженных вентиляционных нарушениях происходит снижение МВЛ. У пациентов с обструктивными нарушениями снижение МВЛ более выраженное по сравнению с рестриктивными нарушениями, поскольку при снижении объема легких частое поверхностное дыхание компенсирует нарушения вентиляции.

МВЛ хорошо коррелирует с тяжестью одышки и физической работоспособностью. Кроме того, максимальная поддерживаемая вентиляция легких позволяет оценить выносливость дыхательных мышц, что помогает выявить ранние признаки утомления дыхательных мышц [29]. Такое исследование следует проводить с особой осторожностью у пациентов с миастенией, у которых возможно развитие ДН.

МВЛ в настоящее время все больше вытесняется показателем $ОФВ_1$; эмпирически было установлено, что МВЛ примерно в 35 раз больше $ОФВ_1$.

Измерение легочных объемов

Под термином «измерение легочных объемов», как правило, подразумевают измерение статических легочных объемов, наиболее важными из

которых являются ЖЕЛ, ОО легких (ООЛ) и ОЕЛ. Анализ легочных объемов дает важную клиническую информацию.

ОЕЛ может быть представлена как сумма нескольких легочных объемов и емкостей (рис. 6.6). Обычно выделяют четыре легочных объема: РОвд, ДО, РОвыд и ООЛ. Емкость легких представляет собой сумму двух и более легочных объемов. Выделяют следующие емкости: ЖЕЛ, $E_{вд}$, ФОЕ и ОЕЛ.

ЖЕЛ — объем воздуха, который можно выдохнуть при полном выдохе после максимального вдоха. Измерение ЖЕЛ может быть проведено одним из следующих способов.

1. ЖЕЛ_{вд}: измерение проводится у пациента в расслабленном состоянии. После полного выдоха делается максимально глубокий вдох.
2. ЖЕЛ_{выд}: измерение проводится в аналогичной манере из состояния максимально глубокого вдоха до полного выдоха.
3. Двухстадийная ЖЕЛ: ЖЕЛ определяется в два этапа как сумма емкости вдоха и РОвыд.

Для определения ЖЕЛ рекомендуется измерять ЖЕЛ_{вд}; если же это невозможно, то в качестве альтернативы может быть использован показатель ЖЕЛ_{выд}. Двухстадийная ЖЕЛ не рекомендуется для рутинного использования; однако ее определение иногда может быть полезным при обследовании больных с тяжелой одышкой.

У здоровых людей разница между ЖЕЛ и ФЖЕЛ минимальна. У больных с экспираторным ограничением воздушного потока маневр ФЖЕЛ может приводить к перекрытию дыхательных путей, и ФЖЕЛ может быть значительно ниже, чем ЖЕЛ [15]. ЖЕЛ в норме составляет приблизительно 70% ОЕЛ и включает в себя ДО, РОвд и РОвыд.

ДО — объем газа, который вдыхается и выдыхается во время дыхательного цикла при спокойном дыхании. Его следует рассчитывать как среднее значение после регистрации по меньшей

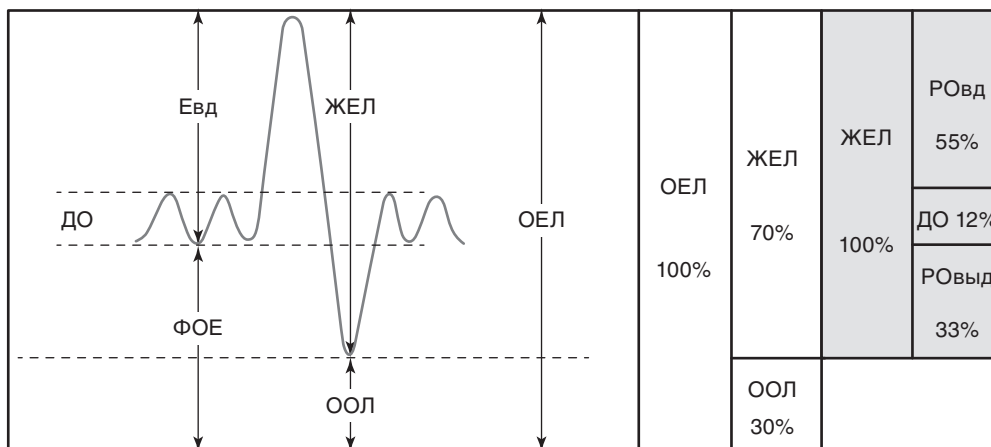


Рис. 6.6. Схематическое изображение статических легочных объемов и емкостей. Объемы легких: РОвд — резервный объем вдоха, ДО — дыхательный объем, РОвыд — резервный объем выдоха, ООЛ — остаточный объем легких. Емкости легких представляют собой сумму легочных объемов: ЖЕЛ — жизненная емкость легких, Евд — емкость вдоха, ФОЕ — функциональная остаточная емкость, ОЕЛ — общая емкость легких

мере шести дыхательных циклов. Окончание фазы вдоха называют *конечно-инспираторным уровнем*, окончание фазы выдоха — *конечно-экспираторным уровнем*.

Ровд — максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после обычного среднего спокойного вдоха (конечно-инспираторный уровень).

Ровыд — максимальный объем воздуха, который можно выдохнуть после спокойного выдоха (конечно-экспираторный уровень).

Сумма ДО и Ровд в норме обычно составляет 60–70% ЖЕЛ, этот показатель называют Евд.

ООЛ — объем воздуха, который остается в легких по окончании полного выдоха. Из всех перечисленных выше объемов только ООЛ не может быть измерен непосредственно. Он рассчитывается путем вычитания Ровыд из ФОЕ: $ООЛ = ФОЕ - Ровыд$, или $ООЛ = ОЕЛ - ЖЕЛ$. Последний способ более предпочтителен.

Измерение ООЛ имеет большую клиническую значимость. Снижение ООЛ может быть единственным физиологическим отклонением у пациентов с заболеваниями грудной клетки (скелетная деформация, фиброторакс) или с патологией внутренних органов (ЗСН, саркоидоз, инфекционные заболевания). Повышение ООЛ часто встречается у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, у которых из-за отека бронхиальной стенки, сокращения гладкой мускулатуры, воспалительной клеточной инфильтрации увеличивается время выдоха, что препятствует опустошению альвеол, возникают так называемые *воздушные ловушки*. Увеличивается и ОЕЛ (объем воздуха в легких по окончании полного вдоха). Однако на начальных этапах заболевания ОЕЛ может быть в пределах нормальных значений.

При рестриктивных нарушениях отмечается снижение ОЕЛ. ОЕЛ рассчитывается двумя способами: $ОЕЛ = ООЛ + ЖЕЛ$ или же $ОЕЛ = ФОЕ + Евд$. Последний способ более предпочтителен.

ФОЕ — объем воздуха в легких и дыхательных путях после спокойного выдоха, его также называют конечным экспираторным объемом. *ФОЕ* — это объем, при котором эластическая отдача легких уравновешена эластической отдачей грудной клетки, направление же их противоположно друг другу. На уровне *ФОЕ* дыхательная система находится в покое. $ФОЕ = Ровыд + ООЛ$ и в норме обычно составляет 40–50% ОЕЛ. При снижении эластической отдачи легких (например, при эмфиземе) *ФОЕ* увеличивается, и наоборот, при увеличении эластической отдачи (например, при легочном фиброзе) — *ФОЕ* снижается.

Измерение *ФОЕ* является определяющим этапом при оценке легочных объемов. Существует несколько методов для определения *ФОЕ*. Самые распространенные — метод разведения газов (метод газовой дилуции) и бодиплетизмографический метод. У здоровых людей эти методики позволяют получать близкие результаты [30–33].

Методы разведения газов

Методы разведения газов могут быть разделены на методы, основанные на разведении (обычно с использованием гелия) и вымывании (обычно азот) инертных индикаторных газов, с использованием закрытой или открытой системы, с большим числом дыханий или с одиночным вдохом. Методы разведения газов широко применяются из-за простоты методики и относительной дешевизны оборудования.

Метод вымывания азота

Метод вымывания азота основан на простом принципе сохранения масс. Для вымывания азота используют открытый контур. Легкие содержат неизвестный объем газа, концентрация азота в котором приблизительно 80%. Пациент присоединяется к системе в конце спокойного выдоха и дышит 100% кислородом. Выдыхаемый газ собирается до тех пор, пока весь азот не будет вымыт из легких. Измеряются совокупный объем выдыхаемого воздуха и концентрация азота и, таким образом, можно вычислить неизвестный исходный объем:

$$N_21 \times V1 = N_22 \times V2,$$

где N_21 — концентрация азота на уровне *ФОЕ* в начале исследования, N_22 — концентрация азота в выдыхаемом газе, $V1$ — *ФОЕ*, $V2$ — общий объем газа в течение всего исследования.

В клинической практике во время исследования концентрация азота не опускается ниже 1% [34] и процедура занимает приблизительно 7 мин. Анализируя наклон изменения концентрации азота, можно оценить неравномерность вентиляции легких [35]. У пациентов с тяжелым нарушением бронхиальной проводимости или с эмфиземой истинное значение *ФОЕ* при измерении этим методом занижается, поскольку вдыхаемый газ не проникает в гиповентилируемые и неентилируемые пространства. Для того чтобы более точно оценить *ФОЕ*, у таких пациентов время исследования необходимо увеличить (до 15–20 мин), однако длительный период исследования утомителен для пациентов, и, кроме того, у некоторых из них дыхание 100% кислородом может угнетать дыхательный центр. Метод технически сложен (необходима тщательная синхронизация сигналов потока и концентрации азота), чувствителен к утечке в дыхательном контуре (особенно в ротовой полости) [36]. Чтобы избежать завышения *ФОЕ* вследствие элиминации азота из крови и тканей (приблизительно 30 мл/мин), необходимо провести соответствующую коррекцию.

Метод разведения гелия

Наиболее широко используемый метод определения *ФОЕ*, рекомендуемый для рутинного использования, основан на установлении равновесия газа в легких с известным объемом газа ($V1$),

содержащего гелий (He1-концентрация гелия известна) [37, 38].

$$\text{Количество гелия} = \text{He1} \times V1. \quad (1)$$

Пациент соединяется с закрытой системой в конце спокойного выдоха и дышит этой газовой смесью до установления гелиевого равновесия (He2) в спирометре и легких (приблизительно 5 мин).

$$\text{Количество гелия} = \text{He2} \times (V1 + \text{ФОЕ}), \quad (2)$$

$$\text{ФОЕ} = (\text{He1} - \text{He2}) \times V1 / \text{He2}.$$

Газовый анализатор обычно основан на принципе теплопроводности и обладает линейностью. Воздушный поток через датчик гелия должен быть постоянным и составлять не менее 200 мл/мин для обеспечения адекватного времени ответа в большинстве анализаторов. Концентрация гелия регистрируется каждые 15 с, равновесие достигается при изменении концентрации менее 0,02% за 30 с. Дыхательный контур должен включать в себя поглотители, высушивающие газ и элиминирующие CO₂. Для поддержания стабильного объема в системе «легкие–спирометр» вместо удаленного CO₂ добавляют кислород (вручную или автоматически). Это позволяет пациенту дышать в контуре продолжительное время до достижения гелиевого равновесия (приблизительно 5 мин). У больных с обструктивными нарушениями, как и при использовании метода вымывания азота, ФОЕ, вычисленная этим методом, может быть занижена. Ошибки измерения могут также возникнуть из-за утечки в дыхательном контуре и нелинейности анализатора гелия.

На практике пациенты не всегда подключаются к контуру спирометра точно по достижению среднего конечно-эспираторного уровня, следовательно, объем легких не равняется ФОЕ. Кроме того, объем системы «легкие–спирометр» может изменяться во время теста (если пациент не находится в состоянии покоя в начале исследования и ФОЕ постепенно снижается). Для исправления этих ошибок следует провести коррекцию ФОЕ.

Другие методы разведения

Метод вымывания азота при одиночном вдохе кислорода

Объем легких (ОЕЛ) можно измерить путем вымывания азота после вдоха чистого кислорода, равного по объему ЖЕЛ [39]. У здоровых людей с минимальной неоднородностью вентиляции концентрация азота в выдыхаемой смеси будет чуть ниже альвеолярной концентрации азота. Поэтому данный метод занижает истинный объем легких в незначительной степени. У пациентов с ограничением воздушного потока занижение истинного легочного объема может быть довольно значительным вследствие неравномерности распределения вдыхаемого газа. Однако частичная коррекция в этом случае может быть произведена путем одно-временной регистрации альвеолярного плато.

Для измерения ОЕЛ существуют более простые и доступные методы, поэтому данный метод не рекомендуется для рутинного использования.

Измерение диффузионной способности легких

При измерении диффузионной способности легких для угарного газа (DLCO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания можно измерить альвеолярный объем с помощью гелия, который служит инертным индикаторным газом [40, 41]. Данный метод занижает истинный легочный объем у больных с ограничением воздушного потока. Занижение в этом случае несколько ниже по сравнению с методом вымывания азота при одиночном вдохе кислорода, возможно, за счет растворения гелия путем диффузии во время задержки дыхания.

Метод не рекомендуется для рутинного измерения ОЕЛ в клинической практике.

Общая бодиплетизмография

Бодиплетизмографический метод позволяет определить внутригрудной объем газа [42–45]. Главной особенностью этого метода является то, что пациент помещается внутрь измерительного устройства, которым служит камера бодиплетизмографии (боди-камера). В настоящее время существуют три типа плетизмографов, измеряющих объем, давление и объем–давление.

Плетизмограф, измеряющий давление, является закрытой камерой фиксированного объема, в которой сидит и дышит пациент. Изменения объема вследствие сжатия и расширения внутригрудного газа измеряются по изменению давления в боди-камере. Внутригрудной объем и сопротивление дыхательных путей измеряются при частом дыхании, поэтому небольшая утечка, которая существенно не влияет на результат, допустима и необходима, чтобы избежать подъема давления вследствие нагревания воздуха пациентом. Этот тип плетизмографов предназначен для измерения лишь небольших изменений объема, поскольку обладает высокой чувствительностью и превосходным частотным ответом.

Плетизмограф, измеряющий объем, является камерой переменного объема с постоянным давлением. При изменении внутригрудного объема газ перемещается через отверстие в стенке камеры и измеряется объем этого газа. Этот тип плетизмографов позволяет измерять как небольшие, так и значительные изменения объема. Однако для достижения хорошего частотного ответа система должна обладать маленьким импедансом, что является технически сложной задачей. Поэтому прибор не рекомендуется для рутинного использования.

Плетизмограф, измеряющий объем и давление, сочетает в себе особенности плетизмографа постоянного объема и плетизмографа постоянного давления. Поскольку пациент дышит комнатным воздухом, изменения внутригрудного объема при-

водят к сжатию или расширению воздуха в камере, а также перемещают его через отверстие в стенке камеры. Компрессия или декомпрессия воздуха измеряется по изменению давления, с помощью спирометра/пневмотахометра измеряют объем перемещенного воздуха.

Наиболее универсальным способом является использование камеры постоянного объема. Как правило, измерение внутригрудного объема проводят в конце спокойного выдоха (на уровне ФОЕ).

Внутригрудной объем газа

Метод измерения основан на законе Бойля: объем определенного количества газа при постоянной температуре изменяется обратно пропорционально давлению:

$$P \times V = \text{constant, т.е. } P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2.$$

В конце выдоха альвеолярное давление ($P_{\text{альв}}$) равняется атмосферному давлению, измеренному в ротовой полости ($P_{\text{рот}}$), потому что в этот момент отсутствует поток воздуха; V (внутригрудной объем газа) неизвестен. Когда дыхательные пути перекрываются на уровне ротовой полости, пациент делает попытки вдохов и выдохов. Газ, содержащийся в легких, попеременно сжимается и разрежается. При попытке вдоха объем грудной клетки увеличивается (ΔV), а давление внутригрудного газа снижается (ΔP): новый внутригрудной объем $V_2 = V_1 + \Delta V$, новое давление $P_2 = P_1 + \Delta P$. Изменения давления в ротовой полости регистрируются (P_2). Поскольку колебания давления происходят с небольшой частотой, то изменения альвеолярного и ротового давления одинаковы: $\Delta P_{\text{рот}} = \Delta P_{\text{альв}}$. Соответственно:

$$P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2 = (P_1 + \Delta P) \times (V_1 + \Delta V) = P_1 \times V_1 + P_1 \times \Delta V + V_1 \times \Delta P + \Delta P \times \Delta V.$$

При небольших перепадах давления величиной $\Delta P \times \Delta V$ можно пренебречь, поскольку она очень мала. Следовательно:

$$P_1 \times \Delta V = -V_1 \times \Delta P; \\ V_1 = -P_1 \times \Delta V / \Delta P.$$

Если закон Бойля применить к легкому, то отсюда вытекает:

$$V_L = -P_{\text{альв}} \times \Delta V_L / \Delta P_{\text{альв}},$$

где V_L — внутригрудной объем, а за альвеолярное давление принимается атмосферное давление ($P_{\text{атм}}$) минус давление водяного пара при температуре 37°C ($P_{\text{вод.п.}}$), поскольку предполагается, что если газ насыщен влагой, то объем водяных паров остается постоянным (независимо от перепадов давления).

При использовании камеры постоянного объема изменения легочного объема (ΔV_L) равны изменению объема камеры (ΔV_K), которые можно вычислить по изменению давления в камере

(ΔP_K), умноженному на коэффициент, полученный при проведении калибровки. Окончательное уравнение имеет вид:

$$V_L = (P_{\text{атм}} - P_{\text{вод.п.}}) \times \Delta P_K \times K_{\text{калибровки}} / \Delta P_{\text{альв}}.$$

При перекрытии дыхательных путей строится график зависимости $\Delta P_{\text{рот}}$ от ΔV_K , что позволяет вычислить $\Delta V_K / \Delta P_{\text{рот}} = \Delta V_L / \Delta P_{\text{альв}}$ (рис. 6.7) и измерить внутригрудной объем. Измеренный объем чуть выше ФОЕ, поскольку перекрытие дыхательных путей происходит не точно в конце выдоха. Для коррекции вводят поправочный коэффициент.

Бодиплетизмография позволяет быстро провести несколько измерений ФОЕ. Это выгодно отличает бодиплетизмографию от методов вымывания азота или разведения гелия, поскольку повторные измерения в методах разведения газа можно проводить после определенного периода, необходимого для возвращения альвеолярного газа в исходное состояние. У больных с ХОБЛ интервал между исследованиями должен составлять 10–20 мин. Кроме того, ФОЕ, измеренная бодиплетизмографическим методом, включает в себя как вентилируемые, так и не вентилируемые отделы легких. В связи с этим у пациентов с легочными кистами и «воздушными ловушками» данный метод дает более высокие показатели по сравнению с методами разведения газов. Разница

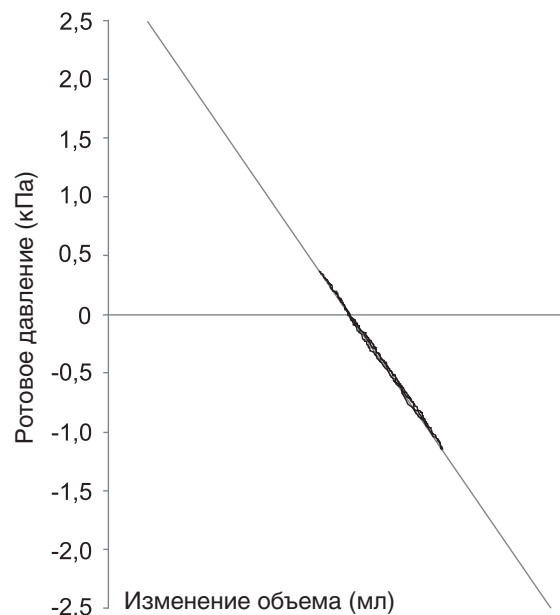


Рис. 6.7. Графическое представление респираторных усилий при перекрытии дыхательных путей: изменение ротового давления (Y-ось) соответствует изменению объема в боди-камере (X-ось). Экспираторные усилия приводят к увеличению ротового давления и разрежению объема в камере, инспираторные усилия — с точностью наоборот. Угол наклона $\Delta V_K / \Delta P_{\text{рот}}$ пропорционален внутригрудному объему (3,07 л). Эти кривые указывают на хорошее выполнение маневров, практически отсутствуют отклонения от линии наклона

между показателями, полученная с помощью этих двух методов, дает важную информацию о наличии невентилируемого воздушного пространства в грудной клетке и позволяет вычислить объем «воздушной ловушки». Бодиплетизмография является более дорогим методом, технически более сложным и требует, чтобы пациент четко выполнял указания функционалиста и прилагал больше усилий, чем при исследовании методом разведения газов. Тем не менее метод бодиплетизмографии является предпочтительным, поскольку позволяет более точно оценить ФОЕ [46].

Однако и при проведении бодиплетизмографии возможны ошибки измерения, поскольку некоторые факторы оказывают существенное влияние на точность результатов. Принцип метода основан на том, что происходит полностью изотермическая компрессия, т.е. температура постоянна. Чтобы избежать подъемов давления вследствие нагревания воздуха пациентом [47], плетизмограф должен сообщаться с атмосферой (утечка, насос или электронная коррекция). Труднее устранить нагревание и увлажнение инспираторного воздуха и охлаждение экспираторного воздуха из-за конденсации водяных паров. Поверхностное частое дыхание (с частотой 2 Гц = 120 в минуту) минимизирует влияние этих эффектов. Чтобы проводить измерения при спокойном дыхании, необходимы дополнительные технические приспособления (например, специальный воздушный мешок для нагревания и увлажнения воздуха или электронная коррекция).

Еще одной проблемой могут быть спонтанно возникающие перепады атмосферного давления и артефакты, например, вследствие хлопанья дверями, которые значительно выше изменений давления внутри боди-камеры. В современных плетизмографах эта проблема также решается с помощью механических приспособлений и программного обеспечения [42, 48].

Бодиплетизмографическое исследование у больных с выраженными обструктивными нарушениями может завышать истинное значение ФОЕ [49]. Это обусловлено тем, что у таких пациентов колебания ротового давления при перекрытии дыхательных путей отстают от колебаний альвеолярного давления. Ошибка может быть сведена к минимуму при проведении исследования с ЧД менее 60 в минуту [50–51]. У детей некоторое завышение ФОЕ бывает обусловлено нестандартными перепадами альвеолярного давления из-за очень податливой грудной клетки [52].

Рентгенографическое измерение объема легких

Объем легких можно измерить с помощью рентгенографии грудной клетки в переднезадней и латеральной проекциях [53–58]. Метод позволяет оценить ОЕЛ, результаты измерения которой незначительно отличаются от бодиплетизмографических показателей даже у больных с бронхи-

альной обструкцией [54, 59]. Процедура обработки данных должна включать в себя коррекцию, поскольку этим методом измеряется объем воздуха и тканей легких, тогда как при бодиплетизмографии измеряют объем компрессионного воздуха, а методами разведения — объем сообщаемого воздуха [53, 54, 60].

Сопrotивление дыхательных путей

Сопrotивление дыхательных путей (airway resistance — R_{aw}) равно отношению движущего давления (разница давлений между альвеолярным давлением и давлением в ротовой полости) к потоку воздуха:

$$R_{aw} = P/V',$$

где P — движущее давление, V' — поток.

В клинической практике часто используют величину, обратную сопротивлению, — проводимость дыхательных путей (airway conductance — $G_{aw} = 1/R_{aw}$). При заболеваниях органов дыхания сопротивление дыхательных путей может увеличиваться. Существует несколько механизмов увеличения сопротивления дыхательных путей: сужение просвета дыхательных путей вследствие воспаления, отека слизистой оболочки и сокращения гладкой мускулатуры бронхов (при БА) или из-за избыточной секреции желез подслизистого слоя (при хроническом бронхите); снижение эластичности легких и утрата сил, поддерживающих просвет дыхательных путей (при эмфиземе); окклюзия просвета дыхательных путей опухолью (при бронхогенном раке).

Измерение сопротивления дыхательных путей может помочь при дифференциальной диагностике заболеваний (сопротивление повышено и при астме, и при эмфиземе, но в первом случае обычно значительнее) или для локализации уровня обструкции [дыхание газовой смесью низкой плотности — гелиоксом (80% He и 20% O₂) — позволяет снизить сопротивление верхних дыхательных путей] [21].

Сопrotивление дыхательных путей можно легко измерить методом общей бодиплетизмографии. Вначале пациент сидит в боди-камере и дышит через открытый клапан. Перед тем как пациент делает вдох, давление в боди-камере равно атмосферному. Во время вдоха объем грудной клетки увеличивается (ΔV), а альвеолярное давление становится ниже атмосферного. При этом воздух в боди-камере сжимается — давление растет. На выдохе происходит обратное: компрессия внутригрудного газа приводит к разрежению воздуха в боди-камере и снижению давления в ней. Постоянно регистрируются поток (V'), давление в ротовой полости ($P_{рот}$) и давление в боди-камере (P_k), что позволяет вычислить V'/P_k . Затем клапан закрывается, перекрывая дыхательные пути (пациент продолжает маневры вдох-выдох), и вычисляют отношение $P_{рот}/P_k$. В статических усло-

виях (при отсутствии потока) $P_{\text{рот}} = P_{\text{альв}}$, поэтому $P_{\text{рот}}/P_{\text{К}} = P_{\text{альв}}/P_{\text{К}}$. Таким образом, $R_{\text{ав}} = P_{\text{альв}}/P_{\text{К}} / V^0/P_{\text{К}} = P_{\text{альв}}/V^0$.

Несколько физиологических факторов оказывают влияние на величину сопротивления дыхательных путей, измеренную при бодиплетизмографическом исследовании. Одним из них является объем легких. На уровне ОЕЛ сопротивление меньше, на уровне ООЛ — больше. Измерение сопротивления при различных объемах легких позволяет выявить линейную связь между проводимостью дыхательных путей и объемом легких: $G_{\text{ав}} = 0,24 \times V$.

Однако сопротивление дыхательных путей в большей степени зависит от эластической отдачи легких, чем от их объема. При одинаковом объеме легких у пациентов с высокой эластической отдачей $R_{\text{ав}}$ ниже, чем у пациентов с нормальной эластичностью. Это обусловлено большим растягивающим действием на дыхательные пути. Наоборот, уменьшение эластической отдачи легких приводит к снижению радиальной тракции, поэтому $R_{\text{ав}}$ увеличивается. Эта взаимосвязь может помочь при анализе механизмов ограничения воздушного потока при различных обструктивных заболеваниях (например, при буллезной эмфиземе) [61, 62].

Дополнительные факторы, влияющие на сопротивление дыхательных путей, включают их длину, тонус гладкой мускулатуры, физические свойства газа (плотность и вязкость) и частоту дыхания. При частом поверхностном дыхании изменения в боди-камере, вызванные различиями температуры, влажности воздуха, а также различиями в концентрации CO_2 и O_2 во время вдоха и выдоха, минимальны. Следовательно, если измерения $R_{\text{ав}}$ сделаны при высокой ЧД, этими факторами можно пренебречь. Кроме того, при частом поверхностном дыхании постепенное нагревание воздуха и небольшая утечка в боди-камере становятся незначительными по сравнению с изменениями внутригрудного объема при сжатии и разрежении альвеолярного газа. Голосовая щель остается открытой, тогда как при спокойном дыхании ее просвет может меняться. Изменения давления в брюшной полости также минимальны.

Новое современное оборудование позволяет измерять $R_{\text{ав}}$ при спокойном дыхании (с помощью программного обеспечения делается соответствующая коррекция), при этом измеренное сопротивление немного выше сопротивления, измеренного при частом поверхностном дыхании, поскольку голосовая щель во время измерения частично закрыта.

В разных участках легких сопротивление дыхательных путей неодинаково. При этом $R_{\text{ав}}$, измеренное бодиплетизмографически, является средним альвеолярным давлением на единицу объема, деленным на средний поток в ротовой полости, а не средним значением сопротивлений в разных участках легких. Поэтому сложно оценить вклад

отдельных физиологических факторов (например, потеря эластичности легких, сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей) в увеличение сопротивления дыхательных путей у конкретного пациента.

Импульсная осциллометрия

Метод ИОС, предложенный в 1981 г. E. Muller и J. Vogel [63], является модификацией метода форсированных осцилляций, с помощью которого можно измерить общее сопротивление воздушно-му потоку, которое оказывают дыхательные пути, легкие и грудная клетка [64–66].

По аналогии с электромеханикой общее сопротивление дыхательной системы (или дыхательный импеданс — Z) равно:

$$Z^2 = R^2 + X^2,$$

где Z — дыхательный импеданс, R — фрикционное сопротивление (сопротивление трения дыхательных путей, тканей легких и грудной клетки), X — реактанс.

$$X = 2 \times \pi \times f \times L - 1/(2 \times \pi \times f \times C).$$

Реактанс представляет собой сумму эластического сопротивления легких и грудной клетки — $1/(2 \times \pi \times f \times C)$ и инерционного сопротивления смешивающихся при дыхании тканей легких, грудной клетки, дыхательных путей и воздуха — $2 \times \pi \times f \times L$. Эластическое и инерционное сопротивления противоположно направлены, с увеличением частоты осцилляций эластическая компонента снижается, а инерционная растет. При резонансной частоте (FR) эластическое и инерционное сопротивления равны; при такой частоте общее сопротивление равно фрикционному сопротивлению.

В ИОС поток воздуха с навязанными громкоговорителем осцилляциями (используется диапазон частот от 5 до 35 Гц) подается в дыхательные пути, а в выдыхаемом воздухе измеряются давление и поток. Частота навязанных осцилляций гораздо выше, чем ЧД пациента. Математический анализ позволяет выделить для анализа отраженные колебания, рассчитать общее сопротивление и определить частотную зависимость фрикционного сопротивления и реактанса. Методика необременительна для пациента: пациенту необходимо дышать с обычной частотой в течение 30–60 с.

С помощью этой методики можно дифференцировать рестриктивные и обструктивные нарушения [67, 68], выявить преимущественную локализацию обструктивных нарушений (проксимальная или дистальная обструкция) (рис. 6.8). Кроме этого, метод ИОС может быть использован для оценки бронходилатационного и бронхоконстрикторного ответа [69–71], для мониторингования течения заболевания [72, 73], для эпидемиологических исследований как скрининговый метод.

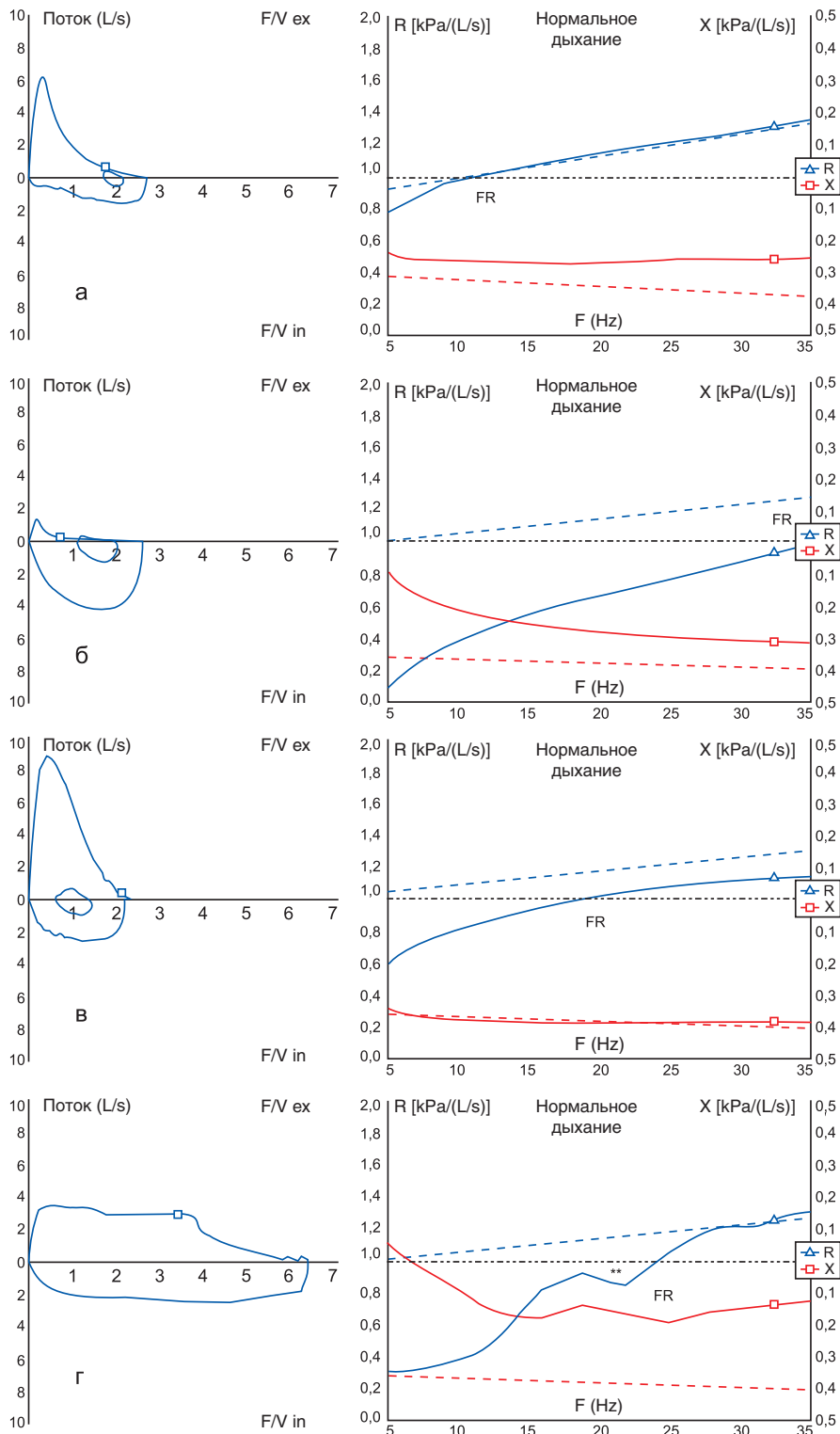


Рис. 6.8. Кривая «поток–объем» и частотная зависимость фрикционного сопротивления (R) и сопротивления, обусловленного эластическими свойствами легких и грудной клетки и инерционным сопротивлением воздуха, легких и грудной клетки (X), при различных функциональных нарушениях: а — проксимальная обструкция, фрикционное сопротивление (R5 и R20) увеличено; спектр R(f) не зависит от частоты; периферический реактанс (X5) и резонансная частота (FR) не изменены; б — дистальная обструкция, сопротивление дыхательных путей (R5) увеличено; спектр R(f) зависит от частоты (R20 значительно меньше R5); периферический реактанс (X5) снижен; резонансная частота (FR) смещена вправо в спектр высоких частот; в — рестриктивные нарушения, сопротивление дыхательных путей (R5) в пределах нормальных значений; спектр R(f) не зависит от частоты; периферический реактанс (X5) снижен; резонансная частота (FR) смещена вправо в спектр высоких частот; г — экстраторакальная обструкция, фрикционное сопротивление (R5 и R20) увеличено; спектр R(f) не зависит от частоты; изредка может определяться пик на спектре сопротивления; периферический реактанс (X5) снижен, но может быть и в пределах нормальных значений, на спектре X(f) характерно наличие плато (**)

Метод ИОС имеет как недостатки, так и преимущества по сравнению с «традиционными» методами исследования [74]. К недостаткам метода можно отнести следующие:

- 1) колебания щек, стенок глотки и гортани могут приводить к некорректному измерению сопротивления;
- 2) занижение истинной величины сопротивления может отмечаться при снижении эластичности грудной клетки/легких;
- 3) параметры ИОС имеют невысокую воспроизводимость и достаточно широкий диапазон нормальных значений.

Преимущества этого метода:

- 1) минимальные усилия, требуемые от пациента, делают возможным использование этого теста у детей и пациентов, неспособных выполнить спирометрию или бодиплетизмографию;
- 2) для измерения сопротивления дыхательной системы не требуется делать глубокий вдох (однако исследования без глубокого вдоха могут «скрывать» БА [75]);
- 3) возможность оценить сопротивление верхних, а также периферических дыхательных путей.

Измерение сопротивления методом ИОС является перспективным методом функциональной диагностики, дающим важную информацию о механике дыхания. Однако ИОС не является более чувствительным по сравнению со спирометрией методом диагностики заболеваний (особенно при интерстициальных легочных заболеваниях) или при корреляции с клиническими симптомами [76, 77].

Эластическая отдача легких

Основные принципы и определения

Эластичность (эластическая отдача, E) легких является важной физиологической характеристикой и представляет собой меру упругости легочной ткани. Величина, обратная эластичности, называется растяжимостью ($C = 1/E$). Легочная растяжимость зависит от легочных объемов (при резекции одного легкого растяжимость может уменьшаться на 50%, несмотря на то что эластические свойства оставшегося легкого не нарушаются), в связи с этим для оценки упругих свойств легочной ткани часто используют растяжимость, отнесенную к единице объема легких (или удельную растяжимость).

При заболеваниях органов дыхания эластичность легких может повышаться или понижаться. При рестриктивных вентиляционных нарушениях, сопровождаемых уменьшением объема легких, эластическая отдача возрастает. Наоборот, при обструктивных вентиляционных нарушениях эластическая отдача легких снижается: у пациентов с хроническим бронхитом и астмой незначительно, а у пациентов с эмфиземой — существенно.

Исследование эластической отдачи занимает много времени, является трудоемким, дорогостоящим и инвазивным. Таким образом, тест не может использоваться в рутинной клинической практике у больных с рестриктивными нарушениями вентиляции, но играет важную роль при дооперационной оценке пациентов с буллезной и диффузной эмфиземой, направляемых на резекцию нефункционирующих или очень плохо функционирующих участков легочной ткани. Кроме того, этот тест можно использовать при дифференциальной диагностике эмфиземы с астмой или бронхитом. При обследовании больных со смешанными нарушениями вентиляции (например, эмфиземой и фиброзом) тест может подтвердить наличие обоих заболеваний.

Давление, создаваемое эластической паренхимой легких, называется давлением эластической отдачи легких ($P_{\text{эласт}}$) и представляет собой разницу между давлением внутри альвеол (альвеолярным давлением, $P_{\text{альв}}$) и давлением внутри плевральной полости (плевральным давлением, $P_{\text{плевр}}$): $P_{\text{эласт}} = P_{\text{альв}} - P_{\text{плевр}}$. В основе измерения эластической отдачи легких лежат два принципа: 1) давление, необходимое для растяжения легких до определенного объема, равно давлению эластической отдачи при этом объеме; 2) в статических условиях при отсутствии потока и при открытой голосовой щели $P_{\text{альв}} = 0$, а $P_{\text{эласт}} = -P_{\text{плевр}}$. Таким образом, для оценки давления эластической отдачи и статической растяжимости легких нужно измерить $P_{\text{плевр}}$ при различных легочных объемах.

Поскольку пищевод проходит через плевральное пространство, разумно предположить, что внутрипищеводное давление позволяет вполне надежно оценить динамику изменения $P_{\text{плевр}}$. Это предположение действует до тех пор, пока нормально функционируют верхний и нижний пищеводные сфинктеры и отсутствует сдавление окружающих структурами средостения). Таким образом, у пациентов без заболеваний пищевода, которые находятся в положении сидя или стоя, плевральное давление можно измерить косвенно — измеряя внутрипищеводное давление.

Измерение

Пищеводное давление регистрируют с помощью катетера с маленьким баллончиком на конце. Внутрибаллонное давление отражает внутрипищеводное давление, в свою очередь, отражает окружающее $P_{\text{плевр}}$. Эта методика приводит к некоторым искажениям, регистрируется более положительная величина давления за счет сдавления баллончика стенками пищевода. Для уменьшения искажения используют латексный баллончик 10 см длиной и диаметром 2,5 см, с тонкими стенками (0,04 см), который содержит небольшой объем воздуха (200–400 мл).

$P_{\text{плевр}}$ меняется в соответствии с вертикальным градиентом: наиболее отрицательное давление внизу, у основания грудной клетки. Обычно измеряют давление в нижней трети пищевода для того, чтобы определить давление, необходимое для растяжения большей части легких. Исследования проводят, вводя баллончик в пищеводно-желудочное соединение, которое легко определяется по положительному давлению, создаваемому при втяжении воздуха носом на вдохе, и затем вытягивают назад на 10 см.

Растяжимость легких

Когда баллончик установлен на нужном уровне, можно измерить соотношение между изменениями объема легких и $P_{\text{плевр}}$.

Статическая легочная растяжимость представляет собой наклон кривой «давление—объем», полученной во время спадения легких от уровня ОЕЛ, и определяется стандартным протоколом. Следует сделать 3 максимально глубоких вдоха, что позволяет стандартизировать паттерн дыхания. На третьем вдохе пациент задерживает дыхание на уровне ОЕЛ на 3–5 с и затем делает медленный выдох, во время которого воздушный поток прерывается закрытием ротовой заслонки на 2–3 с на уровне каждого объема. Повторение этого маневра 4–5 раз дает достаточную информацию о взаимоотношении изменений объема легких и изменений $P_{\text{эласт}}$. Для построения кривой «давление—объем» необходимо измерять объем при определенном $P_{\text{эласт}}$. Это легко осуществимо при бодиплетизмографии. Другим, но менее точным способом является метод разведения газов. В этом случае необходимо сделать предположение, что объемы легких были постоянными и не изменялись во времени.

Измерение растяжимости позволяет получить наибольшую информацию об упругости легких. Важно отметить, что растяжимость, соответствующая крутизне наклона кривой, зависит от исходного легочного объема. Обычно растяжимость определяют по углу наклона, начиная с объема, превышающего ФОЕ на 0,5 л. Однако в этом случае величина, выражающая легочную растяжимость, в большей степени находится под влиянием факторов, определяющих ФОЕ, чем просто под влиянием взаимосвязи легочных объемов с давлением, растягивающим легкие. На практике часто вычисляют коэффициент ретракции (давление эластической отдачи легких на уровне ОЕЛ, деленное на ОЕЛ). Существуют должные значения как для растяжимости, так и для коэффициента ретракции, хотя высокая вариабельность этих показателей ограничивает их применение у конкретного больного.

Максимальную информацию об эластической отдаче легких можно получить, анализируя кривую «давление—объем» целиком [78]. Такой график часто помогает понять причину снижения объ-

ема легких: слабость дыхательной мускулатуры, патология грудной клетки или поражение паренхимы легких. При мышечной слабости/патологии грудной клетки легочная растяжимость в норме, а при патологии паренхимы легких она снижается. Причину снижения растяжимости определить гораздо труднее: истинное повышение эластических свойств легочной ткани или уменьшение числа альвеол, соединяющихся с дыхательными путями.

Динамической легочной растяжимостью называют изменение объема легких относительно изменения давления при наличии воздушного потока. Давление измеряется во время дыхания, в моменты, когда скорость потока равна нулю. При нормальном сопротивлении дыхательных путей растяжимость слабо зависит от ЧД. При увеличении сопротивления динамическая растяжимость может снизиться, прежде чем обычные исследования выявят отклонения от нормы. Изменения динамической растяжимости, зависящие от ЧД, называются частотно-зависимой растяжимостью. Таким образом, при отсутствии изменений в общем $R_{\text{ав}}$ или ОФВ_1 снижение динамической растяжимости легких позволяет заподозрить возможное сужение мелких периферических дыхательных путей [21, 79].

Клиническое использование показателей поток—объем

Источники вариабельности

Европейское сообщество стали и угля и ATS опубликовали списки уравнений должных значений для спирометрии [14, 15, 80, 81], а также рекомендации по интерпретации измерения функции легких, включая спирометрическое исследование и критерии достоверности бронходилатационной реакции при проведении фармакологических проб [82]. При этом особое внимание уделяется необходимости тщательного лабораторного контроля за техническими и биологическими источниками вариабельности.

Биологическая вариабельность может быть обусловлена суточными колебаниями показателей, курением или воздействием других химических/физических агентов. Кроме того, состояние респираторной системы может измениться под воздействием самой процедуры измерения; например, глубокий вдох может вызвать бронходилатацию и изменение эластических свойств легкого. Вариабельность функциональных показателей одного и того же пациента может быть обусловлена изменением активности патологического процесса (инфекция, контакт с профессиональными вредностями и аллергеном), влиянием поллютантов на пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей (ГДП). Легочная функция может изменяться под воздействием препаратов, оказывающих влияние на просвет бронхов. Ошибки оператора могут быть техническими, например вследствие

различий в методике проведения исследования, в расчетах и трактовке данных.

Биологическая вариабельность сводится к минимуму, если уделяется пристальное внимание времени и условиям проведения теста. Техническую вариабельность можно минимизировать путем регулярной калибровки, частой проверки работы оборудования, поддержанием его рабочего состояния, тщательным инструктажем пациента, допуском к работе только высококвалифицированного персонала, способного проводить исследование профессионально и в соответствии со стандартными протоколами.

Нормальные величины

При популяционных исследованиях было выявлено, что распределение $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ соответствует нормальному распределению только в среднем возрастном диапазоне. Кроме того, распределения скоростных показателей и отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ не являются симметричными [25]. Поэтому работы по разработке уравнений должных величин должны включать строгие определения верхних и нижних границ нормального диапазона или обеспечить информацию, позволяющую вычислить нижнюю границу [80]. С помощью регрессионной модели можно вычислить нижнюю границу нормальных значений: для спирометрических показателей это значения ниже 5-го перцентиля, а не $-1,64 \times SEE$ (где SEE — стандартная ошибка оценки, являющаяся критерием вариабельности данных относительно регрессионной линии) [80]. Практика использования 80% должных значений в качестве фиксированного значения для нижней границы нормальных значений $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$ может быть приемлема у детей, но может приводить к существенным ошибкам при интерпретации функции легких у взрослых [80]. Использование 70% в качестве нижней границы нормы для отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ приводит к значительному числу ложноположительных результатов у мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин старше 50 лет [83], так же как и к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых людей, никогда не куривших и не имеющих характерных клинических симптомов [84]. Для скоростных показателей нижняя граница нормальных значений составляет 50–60% должных. Совершенствуются оборудование и методы исследования, поэтому современные математические модели позволяют более точно оценить функцию легких. Для этого следует регулярно обновлять уравнения должных величин, например каждые 10 лет, также необходимо учитывать возможность применения более новых уравнений должных величин и оценивать правильность интерпретации при длительном наблюдении за пациентами [82].

Европейское сообщество стали и угля и ATS рекомендуют при выборе должных значений в каждой лаборатории сравнивать данные, получа-

емые с помощью выбранных уравнений должных значений с измерениями, проведенными в лаборатории, на репрезентативной выборке здоровых лиц [82]. Следует использовать те уравнения должных значений, при которых у взрослых разница между измеренными и предсказанными значениями является минимальной [85]. У детей ориентируются на минимальную разницу логарифмов измеренных и предсказанных значений [85]. Чтобы быть уверенным, что выбранные должные значения приемлемы, необходимо обследовать достаточно большое количество добровольцев (около 100) [82]. К сожалению, это трудновыполнимо для большинства лабораторий.

При использовании должных величин следует избегать экстраполяции за указанный диапазон роста и возраста [85]. Если все же возраст или рост пациента выходит за границы популяции, для которой были разработаны должные значения, то в интерпретации необходимо указать, что была проведена экстраполяция.

Повторные исследования

Спирометрические показатели ($ОФВ_1$ и $ЖЕЛ$) надежно отражают динамику изменения. Однако даже при этих простых исследованиях могут возникнуть трудности при интерпретации повторных результатов, так как полученные изменения могут быть обусловлены технической и биологической вариабельностью. Вариабельность измерения легочной функции значительно выше, если исследование проводится через неделю или через месяц, чем в течение одного исследования или через день.

Изменения, скорее всего, являются истинными, если при повторных исследованиях существует четко выраженная тенденция. Изменения варьируют в достоверной зависимости от спирометрического параметра, времени исследования и состояния пациента. У здоровых лиц изменения $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$ являются клинически значимыми, если при повторных исследованиях в течение дня различие превышает 5%, в течение нескольких недель — 11–12%, за год — 15%.

Динамику скоростных показателей кривой «поток–объем» оценить еще труднее. Корреляции с полом, возрастом и ростом являются низкими, даже коррекция потока по объему не снижает вариабельности. В большинстве случаев исследования по разработке должных величин ограничиваются уравнениями расчета средних значений, существуют единичные исследования по оценке вариабельности [25, 80].

Широкий диапазон нормальных значений затрудняет интерпретацию спирометрических показателей [86]. При спирометрическом исследовании наличие у пациента значений у нижней границы нормального диапазона может свидетельствовать о том, что нарушений не существует. Однако эти же результаты можно интерпретировать как нали-

чие функциональных нарушений, если во время предыдущего исследования (например, до заболевания) значения были значительно выше должных. Поэтому анализ функциональных результатов в сочетании с клинической картиной может улучшить интерпретацию полученных данных.

Спирометрические исследования обладают высокой воспроизводимостью, тогда как у пациентов с хорошей кооперацией вариабельность составляет 2–3% [87]. Таким образом, повторные результаты спирометрии позволяют мониторировать течение заболевания с высокой точностью. Благодаря высокой воспроизводимости целесообразно проводить спирометрические исследования у пациентов с высоким риском развития обструктивных или рестриктивных вентиляционных нарушений [88].

Патофизиологические нарушения вентиляционной способности легких

Спирометрия помогает выявить основные патофизиологические нарушения вентиляционной способности легких: обструктивные и рестриктивные.

Обструктивные вентиляционные нарушения

Диагностика обструкции дыхательных путей и оценка выраженности процесса являются наиболее частыми показаниями к проведению спирометрического исследования. При обструктивных нарушениях ведущей патофизиологической аномалией является увеличение сопротивления дыхательных путей. Однако следует признать, что R_{aw} нельзя непосредственно измерить при спирометрии. Спирометрическое исследование позволяет косвенно судить об увеличении R_{aw} на основании измерения экспираторных потоков при максимальном усилии пациента. Можно предполагать, что снижение максимального экспираторного потока обусловлено увеличением сопротивления дыхательных путей, а не является следствием слабых усилий. При необходимости усилие можно количественно оценить, измеряя плевральное давление (с помощью внутрипищеводного баллона) или компрессионный объем в боди-камере.

У пациентов с обструктивными вентиляционными нарушениями и у здоровых людей результаты спирометрии, несмотря на зависимость от усилия, обладают хорошей воспроизводимостью. Вывод об увеличении R_{aw} является достаточно обоснованным, существуют сильные корреляционные связи между спирометрическими и бодиплетизмографическими показателями.

Увеличение сопротивления дыхательных путей приводит к снижению экспираторного потока. Например, у пациентов с эмфиземой снижение максимального экспираторного потока является следствием потери эластичности легких, приводящей к увеличению сопротивления дыхательных путей, снижению радиальной тракции и дина-

мической компрессии дыхательных путей. ЖЕЛ может быть сохранной. Прогрессирование заболевания приводит к дальнейшему снижению экспираторного потока и гиперинфляции (увеличению ООЛ). Увеличение ООЛ сопровождается снижением ЖЕЛ. Для того чтобы исключить смешанные обструктивно-рестриктивные нарушения и документировать гиперинфляцию легких, необходимо провести бодиплетизмографическое исследование.

Рестриктивные вентиляционные нарушения

При ограничении наполнения воздухом грудной клетки возникают рестриктивные вентиляционные нарушения, при которых ЖЕЛ снижена, экспираторный поток не изменен или незначительно снижен, МВЛ относительно сохранна. В начале развития ИЗЛ, когда объем легких еще не снижен, скоростные показатели и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ могут быть увеличены. Это является следствием того, что паренхима легких оказывает большее растягивающее действие на дыхательные пути: просвет бронхов увеличивается относительно объема легких. При прогрессировании заболевания происходит уменьшение воздушности легочной ткани. Это проявляется уменьшением ЖЕЛ, кривая «поток–объем» становится высокой и узкой.

Для подтверждения рестриктивных нарушений необходимо провести бодиплетизмографическое исследование.

Диффузионная способность легких

Тест исследования ДСЛ — наиболее используемый в клинической практике тест легочной функции после спирометрии. В Европе ДСЛ называется еще *фактором переноса*, или *трансфер-фактором*, для окиси углерода, так как тест измеряет способность легких к переносу газа из вдыхаемого воздуха к эритроцитам, проходящим через легочные капилляры.

Важным этапом при переносе кислорода от атмосферного воздуха до артериальной крови является процесс диффузии, т.е. перенос кислорода от альвеолярного газа до гемоглобина эритроцитов.

ДСЛ (D_L) как процесс обеспечивает перенос кислорода от альвеолярного газа до эритроцита. Количество переданного кислорода в значительной степени определяется тремя основными факторами. Первый фактор — *площадь* (А) альвеолярно-капиллярной мембраны, состоящей из альвеолярной и капиллярной стенок. Чем больше площадь, тем больше скорость переноса и соответственно ДСЛ. Площадь зависит от числа содержащих кровь капилляров в альвеолярной стенке. Второй фактор — *толщина* (Т) мембраны. Чем толще мембрана, тем ниже ДСЛ. Третий фактор — *движущее давление*, т.е. разница в напряжении кислорода между альвеолярным газом и венозной

кровью (ΔP_{O_2}). Напряжение кислорода в альвеолах выше, чем в деоксигенированной венозной крови ЛА. Чем больше эта разница (ΔP_{O_2}), тем больше кислорода будет перемещаться. Взаимосвязь этих процессов можно выразить следующим образом:

$$D_L \cong \frac{A \times \Delta P_{O_2}}{T}$$

Соответствующие анатомические структуры и путь, который проходят молекулы кислорода, представлены на рис. 6.9. Кислород должен преодолеть альвеолярную и капиллярную стенки, плазму, мембрану эритроцита и лишь затем связаться с гемоглобином.

Тест редко используется в рутинной амбулаторной практике из-за высокой стоимости оборудования и так как само проведение теста требует более сложных навыков и опыта, чем спирометрия.

Стандарты и требования к аппаратуре, проведение тестов и расчет результатов были опубликованы ATS в 1987 г. и переработаны и дополнены в 1995 и 2005 гг. [1, 2].

Показания к исследованию диффузионной способности легких

Существует целый ряд показаний к проведению теста, в то время как противопоказания и побочные эффекты отсутствуют. Однако в тех случаях, когда ЖЕЛ составляет приблизительно менее 1,5 л, большинство приборов не дают возможности измерить ДСЛ. Кроме того, для получения корректных данных кислородотерапия

должна быть отменена по меньшей мере за 15 мин до теста и во время его проведения.

Диффузионная способность легких при обструктивных заболеваниях

Наиболее часто тест используется для дифференциальной диагностики бронхиальной обструкции у настоящих или бывших курильщиков.

- ДСЛ представляется очень хорошим маркером степени выраженности анатомической эмфиземы у курильщиков с обструктивными вентиляционными проявлениями. Низкие показатели ДСЛ высоко коррелируют ($r > 0,85$) с низкой средней плотностью легочной ткани на КТ легких и степенью анатомической эмфиземы [3, 4].
- Курильщики с проявлениями бронхиальной обструкции и нормальными показателями ДСЛ обычно имеют хронический обструктивный бронхит, но не эмфизему.
- Больные БА с обструктивными нарушениями демонстрируют нормальные или повышенные показатели ДСЛ [5].

Диффузионная способность легких при рестриктивных заболеваниях

Другой областью применения исследования легочной диффузии является выявление преclinical интерстициальных поражений легких у пациентов с саркоидозом, аллергическим альвеолитом, радиационным поражением легких, поражением легких лекарственного происхождения (амиодарон, блеомицин, нитрофурантоин) и трансплантации легких или костного мозга [6–8], ВИЧ-инфекции и др. [9, 10].

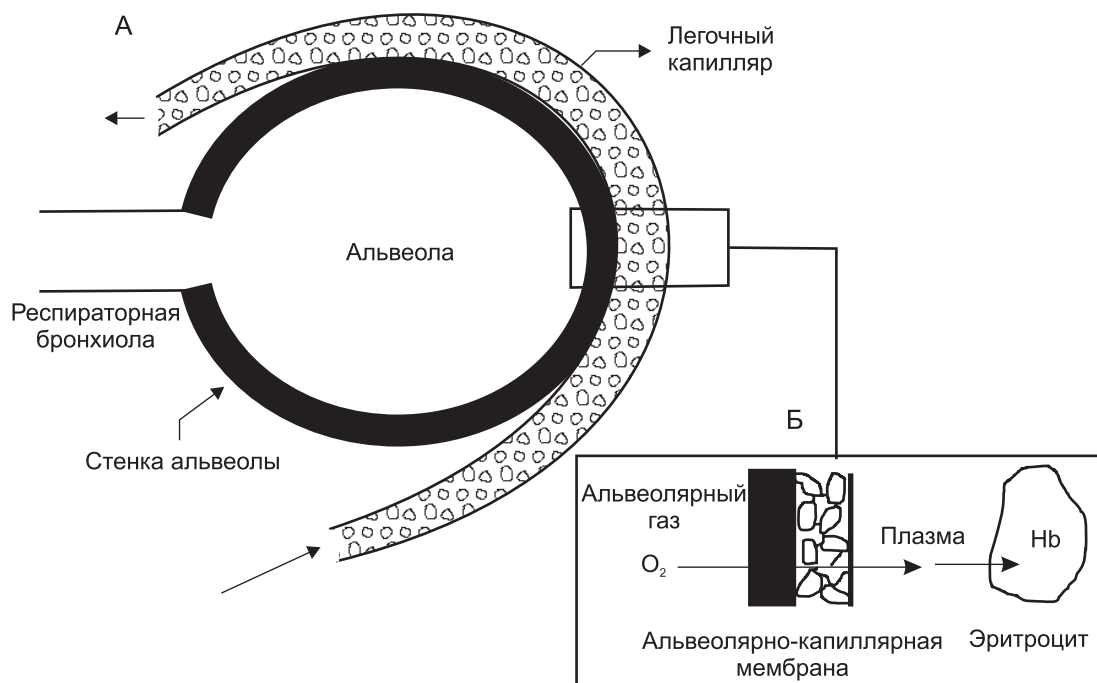


Рис. 6.9. Альвеоларно-капиллярная мембрана, через которую должен диффундировать кислород, чтобы попасть в кровь (А). Б — альвеолярная стенка, представленная в виде черного прямоугольника. Hb — гемоглобин

Диапазон нормальных значений для ДСЛ широк. Поэтому для повышения чувствительности при контроле эффективности терапии представляется более правильным провести исходный тест исследования ДСЛ, по сравнению с которым будут оцениваться другие исследования в динамике.

ДСЛ помогает в дифференциальной диагностике рестрикции, проявляемой снижением легочных объемов (ОЕЛ или ЖЕЛ).

- Низкие показатели ДСЛ подтверждают интерстициальное поражение легких (ИЗЛ) [11].
- Нормальная ДСЛ характерна для внелегочных причин рестрикции, например ожирение, плевральный выпот или утолщение плевры, нейромышечная слабость или кифосколиоз.

Изменение последующих значений ДСЛ по сравнению с исходными у пациентов, получающих терапию по поводу ИЗЛ, показало себя более чувствительным как показатель улучшения или ухудшения по сравнению с легочными объемами (ОЕЛ или ЖЕЛ) [12].

Диффузионная способность легких при заболеваниях легочных сосудов

Изменения ДСЛ могут быть связаны также с заболеваниями сосудов легких, когда у пациентов отмечается постоянная одышка при нормальных спирометрических показателях и неизменных статических легочных объемах. Снижение ДСЛ в этом случае является чувствительным индикатором следующих состояний.

- Хроническая рецидивирующая легочная эмболия.
- Первичная легочная гипертензия [13].
- Вовлечение легочных сосудов при болезнях соединительной ткани и васкулитах (системный склероз [14], СКВ и ревматоидном артрите [15]).

Оценка нетрудоспособности

Исследование ДСЛ может использоваться также для обследования и оценки нетрудоспособности у больных с тяжелой ХОБЛ и ИЗЛ. В соответствии со стандартами Управления социальной защиты США пациент со значениями ДСЛ ниже 30% должных (или 9 мл/мин/мм рт.ст.) может быть расценен как больной с полной утратой трудоспособности. ATS, в свою очередь, использует пороговый уровень снижения ДСЛ для определения полной утраты трудоспособности — 40% должных показателей [16, 17].

Методология исследования

Практически все лаборатории исследования функции легких используют метод одиночного вдоха, при выполнении которого пациент делает быстрый максимальный вдох 0,3% смеси СО и 10% гелия, задерживает воздух в течение 10 с, после чего делает быстрый выдох. Альвеолярная порция выдыхаемого газа после этого анализируется для расчета дилуции гелия и захвата СО.

Тест повторяется через 5 мин, и если результаты двух технически приемлемых тестов варьируют в пределах не более 10% (или 3 мл/мин/мм рт.ст.), то рассчитывается средняя величина для итогового заключения.

Патофизиология аномальных значений диффузионной способности легких

Показатель ДСЛ был разработан для отражения таких свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, как то, насколько легко кислород переходит из ингалируемого воздуха в эритроциты легочных капилляров. В то время как захват большинства растворимых газов (таких как NO или ацетилен) ограничивается и регулируется легочным кровотоком, сильное сродство гемоглобина к СО и исключительная способность эритроцитарной массы абсорбировать СО делают захватывание (потребление) СО значительно менее зависимым от сердечного выброса. Болезни, сопровождаемые снижением потребления кислорода, сочетаются с одновременным снижением потребления СО.

В более ранней литературе утверждается, что утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны (при интерстициальных заболеваниях легких) и потеря площади альвеолярной поверхности (при эмфиземе) являются основными причинами сниженной ДСЛ. Однако последние экспериментальные данные показывают, что при данных и большинстве других патологических состояний, которые влияют на ДСЛ, это происходит вследствие снижения объема эритроцитов в легочных капиллярах. Общий объем крови в легких у здоровых людей в покое менее 150 мл. Объем крови в легочных капиллярах и ДСЛ повышены в следующих ситуациях.

- Когда легочные капилляры максимально мобилизуются, например при физической нагрузке.
- Когда пациент находится в горизонтальном положении.
- При выполнении мюллеровского маневра.
- При сердечных шунтах слева направо.

Интерпретация ДСЛ. Без результатов предшествующего исследования ДСЛ результаты пациента интерпретируются путем сравнения их с должными величинами. В соответствии с критериями ATS тяжелое респираторное нарушение интерпретируется как снижение ДСЛ менее 40% должных величин. Пороговые значения для пограничных, легких и средних нарушений ДСЛ пока еще не стандартизированы. Если у пациента есть данные качественно проведенного предшествующего диффузионного теста из той же лаборатории, то изменение показателя ДСЛ от исходного или самого последнего проведенного должно быть использовано как критерий прогрессирования или, напротив, улучшения состояния при таком заболевании, как, например, ИЗЛ. Это иногда более

предпочтительно, чем использование в качестве сравнения должных величин. В легочных функциональных лабораториях, где осуществляется строгий контроль качества проведения процедур, изменение показателя больше чем на 4 мл/мин/мм рт.ст. выходит за пределы вариабельности или погрешности теста.

У курильщиков показатели диффузии существенно ниже, чем у некурящих. Этот фактор необходимо учитывать в процессе интерпретации, например в ситуациях, когда оценивается влияние различных факторов (например воздействие асбеста). Поскольку снижение диффузионной способности не так велико у бывших курильщиков, как у настоящих [18], снижение этого показателя у настоящих курильщиков не может быть отнесено только за счет эмфиземы.

Повышение ДСЛ. Нарушения, при которых ДСЛ выше нормы (обычно более 140% должного), включают следующие состояния.

- Полицитемию.
- Выраженное ожирение.
- Астму [5].
- Легочное кровотечение.
- Внутрисердечный шунт слева направо.
- Левожелудочковую недостаточность (вследствие повышение объема крови в легочных капиллярах).
- Нагрузку, выполненную непосредственно перед тестовой сессией (вследствие повышенного сердечного выброса).

Лабораторные погрешности, такие как введение неправильных показателей роста, возраста, неточность работы датчика измерения СО, следует всегда принимать во внимание.

Низкие показатели ДСЛ при нормальной спирометрии. Нарушения, приводящие к изолированному снижению ДСЛ, включают в себя следующие состояния.

- Анемию (незначительное снижение ДСЛ).
- Легочное сосудистое заболевание (снижение ДСЛ различной степени), такие как хроническая рецидивирующая легочная эмболия, первичная легочная гипертензия, вовлечение легочных сосудов при заболеваниях соединительной ткани и васкулитах (системный склероз, СКВ и ревматоидный артрит).
- Раннюю стадию интерстициальных заболеваний (легкое или средней степени нарушение ДСЛ), когда ЖЕЛ еще находится в пределах нормальных величин.

Низкая ДСЛ с обструктивными нарушениями. При длительном курении низкая ДСЛ в сочетании с обструктивными нарушениями обычно возникает вследствие эмфиземы. Соответствующая скорость падения ОФВ₁ определяется степенью бронхиальной обструкции и ГДП [19]. Есть некоторые данные о том, что чем ниже ДСЛ, тем выше показатели заболеваемости и смертности от

ХОБЛ (для соответствующих исходных показателей ОФВ₁ и степени БГР).

При ХОБЛ потеря ДСЛ обычно возникает после снижения ОФВ₁ таким образом, что процент должного показателя ДСЛ у пациента обычно выше, чем процент должного ОФВ₁. Если ДСЛ существенно снижена при незначительной бронхиальной обструкции, то необходимо принять к рассмотрению в качестве возможных иные причины, чем влияние эмфиземы на диффузию (см. выше).

МВ и α -1-антитрипсиновая недостаточность должны приниматься во внимание у детей, подростков и молодых лиц с сочетанием обструкции и сниженной ДСЛ. Такие же изменения могут наблюдаться также у взрослых с ОБ, БЭ и лимфангиоломиоматозом [20].

Сниженная диффузия в сочетании с рестрикцией. Сниженная ДСЛ у пациентов с низкими легочными объемами, характерные признаки рестриктивного типа нарушений обычно наблюдаются при интерстициальных заболеваниях легких и пневмониях. Очень часто отмечается пограничная или легкой степени обструкция, сочетающаяся с рестрикцией вследствие сужения периферических дыхательных путей при интерстициальном поражении. Такой тип сочетания низкой ДСЛ с рестрикцией и обструкцией «мелких дыхательных путей» может отмечаться:

- при саркоидозе, стадии 2–4;
- асбестозе;
- милиарном туберкулезе;
- ЗСН. В этом случае рестрикция и сниженная ДСЛ возникают вследствие альвеолярного заполнения, в то время как легкая обструкция может быть из-за отека мелких дыхательных путей.

Анемия. При анемии происходит снижение ДСЛ. В качестве примера можно привести ситуацию, когда потеря крови у здорового мужчины, приводящая к снижению гемоглобина с 16 до 8 г/дл, приводит к снижению ДСЛ со 100 до 75% должных величин. Это будет интерпретировано как легкая степень снижения ДСЛ. Поэтому если у пациента существует потенциальная опасность развития анемии или уже диагностирована анемия, то необходимо обязательно принимать во внимание показатели недавнего исследования гемоглобина для того, чтобы наряду с измеренными привести и скорректированные по Hb данные ДСЛ [2]. Скорректированные показатели рассчитывают ДСЛ, так как если бы у пациента был нормальный гемоглобин (14,6 г/дл для мужчин и 13,4 г/дл для женщин и детей в возрасте младше 15 лет). ДСЛ падает примерно на 9% во время месячных, но это снижение обусловлено не гемоглобином [21].

Карбоксигемоглобин. СОНб может быть повышен в том случае, если пациент курил непосредственно перед проведением теста [22]. Каждое повышение карбоксигемоглобина на 1% приводит к соответствующему снижению показателя диффу-

зии на 1%. В большинстве лабораторий пациентов просто просят воздержаться от курения в течение 4 ч перед проведением теста, но не измеряют при этом СОНь или пересчитывают измеренную ДСЛ по отношению к незначительному эффекту «остаточного давления» (back pressure) повышенной СО. Прекращение курения обычно приводит к среднему повышению ДСЛ на 2–4 мл/мин/мм рт.ст. в течение нескольких дней [23].

Высота над уровнем моря. Если лаборатория, в которой проводятся исследования, расположена высоко над уровнем моря, концентрация кислорода в окружающей среде, альвеолярном воздухе и артериях ниже, чем на уровне моря. Это приводит к снижению конкуренции за связывание с НВ, повышенному поглощению СО и, следовательно, к повышению ДСЛ по сравнению с показателями, полученными на уровне моря.

Люди, живущие в высокогорной местности, имеют несколько повышенные уровни гемоглобина, которые приводят к повышению ДСЛ. Для того чтобы скорректировать указанные выше эффекты, лабораториям, расположенным в высокогорной местности, могут быть рекомендованы методики, полученные в исследовании Старо и соавт., проведенном в высокогорье [24].

Коррекция ДСЛ по объему. Многие лаборатории в заключениях приводят ДСЛ, «скорректированную» для измеренного легочного объема, т.е. $DLCO/V_a$, где V_a — альвеолярный объем во время маневра с задержкой дыхания [25]. Однако это соотношение не помогает в дифференциальной диагностике рестрикции легочного объема, так как практически все пациенты с биопсийно-верифицированным интерстициальным заболеванием легких имеют низкие показатели ДСЛ, но многие при этом имеют нормальное соотношение $DLCO/V_a$ [26]. Изменения $DLCO/V_a$ могут также дезориентировать во время повторных измерений при ИЗЛ, так как одновременное улучшение обоих показателей и ДСЛ, и легочных объемов (числителя и знаменателя) обычно бывает при успешной терапии. Поэтому в основном не рекомендуется использовать $DLCO/V_a$ как маркер для оценки динамики этой категории больных.

Проблемы качества. К сожалению, несмотря на широкое использование и ценность исследования ДСЛ, качество получаемых результатов исследования остается проблемой для многих лабораторий исследования легочной функции. Когда здоровые лица обследуются в разных лабораториях, то результаты (как абсолютные, так и проценты должного) существенно различаются [27, 28]. Даже при тестировании в той же лаборатории через несколько дней после первого исследования результаты ДСЛ у здоровых могут варьировать в пределах 8 мл/мин/мм рт.ст., в то время как этот показатель в лучших лабораториях составляет около 4 мл/мин/мм рт.ст. [29]. Кратковременная вариабельность ДСЛ у пациентов с легочными заболевани-

ями (при отсутствии каких-либо вмешательств) обычно несколько выше, чем таковая у здоровых. При интерпретации значимости изменений ДСЛ правомерно запросить лабораторию о недавних результатах воспроизводимости и повторяемости результатов тестов исследования ДСЛ.

Хотя комитеты по стандартизации ATS и Европейского респираторного общества (ERS) опубликовали стандарты по инструментарию и методологии исследования ДСЛ [1, 2, 30], тем не менее не было проведено тестирование третьей стороной имеющихся в настоящее время коммерчески доступных приборов для того, чтобы оценить, какие модели отвечают опубликованным стандартам. Результаты исследования ДСЛ очень чувствительны к ошибкам в работе датчиков СО, которые сбиваются через некоторое время, если их работу тщательно не поддерживать и не тестировать. Кроме того, используются разные формулы расчета должных величин, что приводит к их применению для одного и того же пациента в разных лабораториях. ATS пока не опубликовало рекомендаций по стандартизированному набору уравнений для расчета должных величин показателей ДСЛ. А уравнения, предложенные Европейским респираторным обществом, взяты из исследований, не соответствующих текущим требованиям ATS к аппаратуре и методологии проведения тестов. Многие компьютерные программы ошибочно используют 80% должного как нижнюю границу нормы вместо 5 перцентилей. Кроме того, в настоящее время не существует общепринятых стандартов по классификации тяжести снижения ДСЛ.

Вентиляционно-перфузионные отношения

Вдыхаемый воздух и кровоток в легочных капиллярах имеют неоднородное распределение даже у здоровых людей. Распределение вентиляции и кровотока зависит от положения тела, легочного объема. Нарушение сопряжения между вентиляцией и перфузией приводит к нарушению газообмена и развитию артериальной гипоксемии. Среди других причин развития гипоксемии, таких как гиповентиляция, диффузионный блок, шунтирование, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений оказывает наибольшее воздействие на артериальную оксигенацию.

Образцы альвеолярного газа и крови легочных капилляров не могут быть получены для оценки вентиляционно-перфузионных отношений, но возможно проанализировать вдыхаемый и выдыхаемый воздух, а также смешанную венозную и артериальную кровь.

Вентиляция в покое

Минутная вентиляция в покое определяется как количество воздуха, вдыхаемого за минуту.

Минутная вентиляция рассчитывается как произведение дыхательного объема (V_E) и ЧД (f). Минутная вентиляция может быть оценена с помощью спирометра с использованием абсорбента двуокиси углерода. Многие лаборатории используют лицевые устройства с клапанами, разделяющими вдыхаемый и выдыхаемый газы и позволяющие собирать выдыхаемый воздух в пластиковую емкость. В большинстве коммерческих приборов в настоящее время выдыхаемый воздух проходит через пневмотахограф, с помощью компьютера сигнал от потока интегрируется, и подсчитывается выдыхаемый объем. Некоторые исследователи используют магнетометры, прикрепленные к грудной клетке, и импедансную плетизмографию, для того чтобы получить точные измерения вентиляции и паттерна дыхания [1]. В норме для взрослого человека минутная вентиляция составляет от 5 до 8 л/мин.

Измерение минутной вентиляции в покое играет важную роль при наблюдении за больными, имеющими высокий риск развития ДН на фоне гиповентиляции (пациенты с ожирением, при расстройстве дыхания во время сна). У этих пациентов, а также у пациентов в послеоперационном периоде, с лекарственной интоксикацией или при нейромышечных расстройствах измерение минутной вентиляции должно проводиться регулярно, так же как измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД.

Мертвое пространство

Воздухоносные пути, не принимающие участие в газообмене, называются *мертвым пространством*. В патологических условиях измененные участки легких также вносят вклад в структуру мертвого пространства. Минутная вентиляция ($f \times V_E$) представляет собой сумму минутной альвеолярной вентиляции ($f \times V_A$) и минутной вентиляцией мертвого пространства ($f \times V_D$):

$$F \times V_E = f \times V_A + f \times V_D.$$

Количество вентилируемого газа, газа в альвеолярном объеме и в объеме мертвого пространства является производным от фрикционной концентрации газа (F) и объема, в котором газ содержится, т.е.

$$F_E \times V_E = F_A \times V_A + F_D \times V_D.$$

Это уравнение называется *уравнением Бора*.

Поскольку во вдыхаемом воздухе практически не содержится углекислый газ ($F_{CO_2} = 0,0005$), то уравнение Бора можно преобразовать к следующему виду:

$$V_D = (F_A CO_2 - F_E CO_2) \times V_E / F_A CO_2.$$

Физиологическое мертвое пространство

При расчете мертвого пространства, используя уравнение Бора, определение $F_E CO_2$ и V_E не

представляет труда, однако сложно найти точные значения $F_A CO_2$. Парциальное напряжение CO_2 в альвеолярном воздухе ($P_A CO_2$) практически равно парциальному напряжению CO_2 в легочных капиллярах. При отсутствии значимого веноартериального шунта $P_A CO_2$ может быть заменено на парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($P_a CO_2$) и уравнение Бора преобразуется к следующему виду:

$$V_D = (P_a CO_2 - P_E CO_2) \times V_E / P_a CO_2.$$

В идеальных условиях анатомическое и физиологическое мертвые пространства равны. У больных с неравномерностью вентиляционно-перфузионных отношений физиологическое мертвое пространство превышает анатомическое мертвое пространство, поскольку регионы легких с вентиляцией, преобладающей над легочным кровотоком, участвуют в газообмене так же, как области с «холостой» вентиляцией (респираторное мертвое пространство) [2]. Физиологическое мертвое пространство включает в себя анатомическое мертвое пространство и вентиляцию альвеолярного мертвого пространства. Вентиляция альвеолярного мертвого пространства включает в себя вентиляцию альвеол без перфузии; альвеол со сниженной перфузией и увеличенной, нормальной или слегка сниженной вентиляцией; альвеол с нормальной перфузией и гипервентиляцией. Технически невозможно отличить различные типы увеличения вентиляционно-перфузионных отношений (V/Q), но регионы легких, в которых вентиляция альвеол сочетается со сниженной перфузией, можно представить как регионы легких без перфузии. Таким образом, исследователь выделяет две составляющие: регионы легких с перфузией и без перфузии.

Преобладание вентиляции над перфузией приводит к уменьшению переноса кислорода в кровь за счет появления «холостой» вентиляции. Увеличение парциального напряжения кислорода в альвеолярном воздухе от 100 до 140 мм рт.ст. сопровождается незначительным повышением содержания кислорода в крови, что обусловлено формой кривой диссоциации оксигемоглобина. В отношении двуокиси углерода преобладание вентиляции над перфузией («холостая» вентиляция) не вызывает уменьшение выделения CO_2 , так как увеличение вентиляции приводит к уменьшению двуокиси углерода в артериальной крови. Регионы легких, в которых вентиляция преобладает над перфузией, сочетаются с регионами, в которых вентиляция снижена и отмечается увеличение парциального напряжения CO_2 . Оценка «холостой» вентиляции важна при лечебных манипуляциях у больных, находящихся в критическом состоянии в блоках интенсивной терапии, для диагностики заболеваний, связанных с обструкцией легочного сосудистого русла.

Уравнение альвеолярного воздуха

Измерение альвеолярного парциального напряжения кислорода и двуокиси углерода в образце выдыхаемого альвеолярного газа производится со значительными ошибками, в то время как среднее альвеолярное парциальное напряжение кислорода может быть рассчитано достаточно точно. Для определения среднего PO_2 в альвеолярном воздухе используются следующие утверждения: на уровне моря общее давление газов (кислород, двуокись углерода, азот) и водяных паров в альвеолах равно 760 мм рт.ст.; если парциальное напряжение трех из этих четырех газов известно, то парциальное напряжение четвертой компоненты может быть получено методом вычитания, используя следующее равенство:

$$760 \text{ (мм рт.ст.)} = PO_2 + PCO_2 + PN_2 + PH_2O.$$

Давление водяных паров при температуре 37 °C приблизительно равно 47 мм рт.ст. Артериальное парциальное напряжение CO_2 используется для определения среднего альвеолярного парциального напряжения CO_2 , поскольку кровь, омывающая альвеолы, достигает суммарной величины альвеолярного парциального напряжения CO_2 в альвеолах различных регионов легких за период дыхательного цикла. Кроме того, парциальное напряжение N_2 равно 563 мм рт.ст. Эти предположения верны, если дыхательный коэффициент (количество CO_2 , поступающее в альвеолы, равно количеству O_2 , покидающему альвеолы за минуту) равен 1. В действительности количество покидающего альвеолы O_2 превышает количество поступающего в альвеолы CO_2 за минуту:

$$R = (200 \text{ мл } CO_2/\text{мин}) / (250 \text{ мл } O_2/\text{мин}) = 0,8.$$

При дыхательном коэффициенте, равном 0,8, молекулы N_2 занимают меньший объем. Если концентрация N_2 в альвеолах увеличится до 81%, то альвеолярное парциальное напряжение N_2 увеличивается до 577 мм рт.ст. и альвеолярное парциальное напряжение O_2 снижается до 96 мм рт.ст. Поэтому важно измерить R для того, чтобы точно рассчитать альвеолярное парциальное напряжение N_2 . Предполагая, что парциальное напряжение CO_2 во вдыхаемом воздухе равно нулю, уравнение альвеолярного газа выглядит следующим образом:

$$P_A O_2 = (P_I O_2 - P_A CO_2) \times \\ \times (F_I O_2 + 1 - F_I O_2 / R),$$

где $P_I O_2$ на уровне моря равно 20,93% (760–47=149 мм рт.ст.), $P_A CO_2$ предполагается равным артериальному парциальному напряжению CO_2 , которое может быть измерено достаточно точно:

$$P_A O_2 = P_I O_2 - P_A CO_2 / R.$$

Альвеолярно-артериальная разница PO_2 [(A-a) PO_2] увеличивается с возрастом пациентов. K. Mellemgaard [3] исследовал 80 здоровых людей от 15

до 75 лет и получил регрессионную формулу для расчета (A-a) PO_2 :

$$(A-a)PO_2 = 2,5 + 0,21 \times \text{возраст (год)}.$$

Увеличение (A-a) PO_2 в основном связано со снижением артериального PO_2 , альвеолярное PO_2 значимо не меняется с возрастом.

Расчет альвеолярной вентиляции:

$$V_A \text{ (мл)} = VCO_2 \text{ (мл)} \times 863 / P_A CO_2.$$

Отношение альвеолярной вентиляции к легочному кровотоку:

$$V_A/Q_c = 836 \times (C_v CO_2 - C_c' CO_2) / P_A CO_2,$$

где Q_c — кровоток в легочных капиллярах; $C_v CO_2$ — концентрация CO_2 в смешанной венозной крови; $C_c' CO_2$ — концентрация CO_2 в крови конечно-легочных капилляров; V_A — альвеолярная вентиляция; $P_A CO_2$ — парциальное напряжение CO_2 в альвеолярном пространстве; 863 — постоянная для коррекции изменения альвеолярной фракции в альвеолярное напряжение CO_2 .

Парциальное напряжение CO_2 в крови конечно-легочных капилляров такое же, как и в альвеолярном газе. Поэтому альвеолярное парциальное напряжение CO_2 определяется отношением вентиляции к перфузии.

West разработал комплексный компьютерный анализ, который рассматривает легкие как 10-компонентную систему [4]. По мере того как вентиляционно-перфузионный дисбаланс увеличивается, парциальное напряжение O_2 в артериальной крови снижается быстро и прогрессивно, парциальное напряжение CO_2 увеличивается вначале постепенно, а затем достаточно быстро. Таким образом, в отличие от классического учения, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений может вызывать значительную гиперкапнию у больных с легочными заболеваниями, особенно когда заболевание столь тяжело, что гипервентиляция хорошо вентилируемых регионов легких больше не в состоянии компенсировать регионы, в которых парциальное напряжение O_2 снижено [5].

Расчет веноартериального шунта

При наличии веноартериального шунта артериальная кровь содержит некоторое количество смешанной венозной крови. Уравнение, которое описывает примешивание смешанной венозной крови к артериальной крови, аналогично уравнению Бора для расчета респираторного мертвого пространства:

$$Q_s = Q \times (C_c' O_2 - C_a O_2) / (C_c' O_2 - C_v O_2),$$

где Q_s — поток шунтируемой крови; $C_c' O_2$ — содержание O_2 в крови конечно-легочных капилляров; $C_a O_2$ — содержание O_2 в артериальной крови; $C_v O_2$ — содержание O_2 в смешанной венозной крови; Q — общий объем кровотока.

Поскольку пробы артериальной и смешанной венозной крови могут быть получены и проанализированы, то CaO_2 и CvO_2 могут быть рассчитаны. Количество крови, протекающей через шунт, может быть определено у пациентов, вдыхающих чистый кислород в течение времени, достаточного для вымывания всего N_2 из альвеол. Альвеолярное парциальное напряжение O_2 в этих условиях приблизительно составляет 673 мм рт.ст. (760 — альвеолярное P_{H_2O} — альвеолярное PCO_2). В этих условиях не существует различия между альвеолами и конечным отделом легочных капилляров. Можно предположить, что кровь в конечном отделе легочных капилляров содержит кислород в количестве, равном кислородной емкости гемоглобина плюс 2,0 мл растворенного кислорода на 100 мл крови. Нормальный объем крови, протекающей через анатомический шунт (2% сердечного выброса), приводит к снижению содержания кислорода на 0,1 мл на 100 мл крови и к снижению парциального напряжения O_2 на 35 мм рт.ст. от уровня теоретически максимально возможного уровня парциального артериального напряжения O_2 при вдыхании чистого кислорода.

«Венозная примесь» или «физиологический шунт» могут быть оценены методом, разработанным J.L. Lilienthal и соавт. [6]. «Шунт» означает снижение вентиляционно-перфузионных отношений и включает перфузируемые альвеолы без вентиляции; гиповентилируемые альвеолы с нормальной, увеличенной или слегка сниженной перфузией; и вентилируемые альвеолы со значительно увеличенной перфузией. С этой точки зрения исследователь делает предположение о наличии двух отделов: с полным шунтом и без шунта [7].

Если пациент вдыхает чистый кислород, то это позволяет отличить шунт справа налево от нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. Ожидаемые парциальные напряжения O_2 в альвеолярном газе и артериальной крови в «идеальном легком», при вентиляционно-перфузионном дисбалансе и при наличии шунта представлены в табл. 6.1.

Вдыхаемый чистый O_2 вымывает N_2 из всех альвеол, имеющихся у обследуемого, даже у больных с тяжелыми обструктивными и рестриктив-

ными нарушениями. В альвеолах остаются O_2 , CO_2 и водяные пары. В этих условиях:

$$P_A O_2 = P_A \text{ TOTAL} - P_A CO_2 - P_A H_2O,$$

где $P_A \text{ TOTAL}$ и $P_A H_2O$ одинаковы во всех потенциально существующих единицах газообмена. Таким образом, разница в альвеолярном парциальном напряжении O_2 между единицами газообмена существует только тогда, когда есть разница в парциальном напряжении CO_2 . В легких с «идеальным» газообменом или при вентиляционно-перфузионном дисбалансе увеличенное альвеолярное PO_2 корректирует нарушение вентиляционно-перфузионных нарушений, приводя к высокому уровню артериального PO_2 .

Наиболее значимый легочный шунт у больных с легочной патологией обусловлен перфузией невентилируемых альвеол. Для клинических целей шунт справа налево может быть оценен как снижение артериального PO_2 менее ожидаемой величины 673 мм рт.ст. На каждые 2% шунта приходится снижение PO_2 на 35 мм рт.ст.

Измерение вентиляционно-перфузионных отношений

Одним из тестов оценки неравномерности вентиляции является тест на вымывание азота при одиночном вдохе кислорода. При проведении теста обследуемый после глубокого выдоха до уровня ОО делает максимальный вдох чистого кислорода, объем которого будет равен объему ЖЕЛ. Затем обследуемый делает медленный выдох до уровня ОО и проводится регистрация концентрации азота в выдыхаемом воздухе. На кривой вымывания азота выделяют четыре фазы.

В первую фазу выдоха выводится воздух из верхних дыхательных путей. Поскольку эта область содержит чистый кислород, содержание азота равно нулю. Во вторую фазу концентрация азота резко возрастает, так как газ анатомического мертвого пространства, содержащий азот, вымывается по мере опорожнения альвеол. Третья фаза представляет собой альвеолярное плато, поскольку выдыхается альвеолярный газ. У людей с неравномерностью вентиляции (например, при болезнях легочной паренхимы и воздухоносных путей) третья фаза не плоская, причем наклон в

Таблица 6.1. Влияние вдыхания 21 и 100% кислорода на среднее парциальное напряжение кислорода в альвеолярном газе, артериальной и смешанной венозной крови в легких с «идеальным» газообменом, при вентиляционно-перфузионном дисбалансе, при наличии шунта справа налево

Параметры	Идеальный газообмен		Вентиляционно-перфузионный дисбаланс		Шунт справа налево	
	21%	100%	21%	100%	21%	100%
$P_A O_2$	101	673	106	675	114	677
$P_a O_2$	101	673	89	673	59	125
$P_{(A-a)} O_2$	0	0	17	2	55	552
PvO_2	40	51	40	51	40	42

эту фазу фактически является мерой неоднородности вентиляции. Плохо вентилируемые зоны легких получают мало вдыхаемого кислорода и, следовательно, имеют высокую альвеолярную концентрацию азота, т.е. наблюдается меньшее разведение азота по сравнению с нормально вентилируемыми областями. Плохо вентилируемые области освобождаются в последнюю очередь, это обуславливает повышение концентрации азота во время 3-й фазы. После альвеолярного плато отмечается еще один заметный подъем концентрации азота (4-я фаза). По мере завершения выдоха происходит закрытие мелких воздухоносных путей базальных отделов, из богатых азотом апикальных легочных зон поступает пропорционально больше газа, формируя 4-ю фазу на кривой вымывания азота. Объем легких, оставшийся невыдохнутым к началу 4-й фазы, называется объемом закрытия. При obstructивных нарушениях вентиляции можно обнаружить значительное увеличение объема закрытия.

Метод множественных выдохов основан на измерении скорости вымывания азота. Обследуемый дышит из емкости с чистым кислородом, в выдыхаемом воздухе регистрируется концентрация азота. При равномерной вентиляции при каждом выдохе концентрация азота снижается в одинаковой степени. При наличии неравномерности вентиляции скорость разведения азота в разных участках легких различна. Сначала происходит разведение азота в хорошо вентилируемых альвеолах, и его содержание быстро падает. Затем азот медленно вымывается из плохо вентилируемых отделов.

Регионарное распределение вентиляции исследуется также при вдыхании радиоактивных газов, например ксенона (Xe). При вдыхании Xe-133 может быть измерена регионарная вентиляция на единицу легочного объема.

При внутривенном введении растворенного в физиологическом растворе Xe-133 может быть измерен регионарный кровоток [10]. Плато, получаемое при повторном дыхании в закрытом контуре, отражает легочный объем, определяемый количеством Xe-133. Для этого обследуемый подключается к закрытому контуру в конце внутривенного введения Xe-133. Пик радиоактивности отражает появление изотопа, распределенного в отношении к легочному кровотоку. Около 85% изотопа поступает в альвеолярный газ, где он сохраняется до тех пор, пока обследуемый задерживает дыхание. При возобновлении дыхания распределение изотопа отражает вентиляцию перфузируемых участков легких. Медленное вымывание предполагает наличие зон с относительно низким вентиляционно-перфузионным отношением. Функциональное определение вентиляционно-перфузионных отношений с помощью этого метода является более близким по отношению к легочному газообмену, чем оценка данной характеристики, полученная

делением измеренной регионарной вентиляции на отдельно измеренную регионарную перфузию.

Наиболее широко используемым радиоизотопным методом исследования легких является исследование легочной перфузии после внутривенного введения альбумина, меченного технецием-99m (Tc-99m) [11]. Частицы диаметром от 20 до 50 мкм попадают в мелкие легочные сосуды пропорционально объему перфузии. Риск при проведении данного исследования минимален. Попадание меченых частиц в системный кровоток через внутрилегочный шунт справа налево или через внутрисердечный шунт, вероятно, не сопровождается побочными эффектами. Доза радиации при изотопном исследовании легких невелика, и накопление изотопа ограничено преимущественно легкими. При стандартном исследовании с использованием Xe-133 и Tc-99m доза радиации ниже в 12–25 раз ежегодно допустимой.

Распределение вентиляционно-перфузионных отношений

Распределение кровотока по отношению к вентиляции, как говорилось выше, можно рассматривать с точки зрения физиологического мертвого пространства. Wagner и соавт. [12] предложили представить легкое состоящим из большого количества гомогенных единиц. Каждая единица легкого имеет свои собственные вентиляцию, кровоток и соответствующий газовый состав. Исследование проводится с шестью инертными газами, имеющими различную растворимость. Эти газы растворяются в физиологическом растворе и вводятся внутривенно. Для каждой единицы легкого количество газа представляет собой функцию от вентиляционно-перфузионных отношений. Для легких в целом смешанная артериальная концентрация газов является средним взвешенным кровотоком, а уровень газов в выдыхаемом воздухе представляет средневзвешенную вентиляцию. Эти параметры измеряются совместно с сердечным выбросом и минутным объемом вентиляции. Полученные величины используются для того, чтобы рассчитать соответствующие концентрации в смешанной венозной крови и в альвеолярном воздухе, а затем оценить распределение вентиляции и кровотока.

Рассмотренные методы широко используются для диагностики и динамического наблюдения больных с различными заболеваниями легких. Так, измерение физиологического мертвого пространства и альвеолярной вентиляции является обычной процедурой в блоках интенсивной терапии. Для оценки внутрилегочного шунтирования проводят исследования при вдыхании 100% кислорода.

Оценка распределения вентиляционно-перфузионных отношений дает большую информацию о патофизиологии вентиляционно-перфузионных распределений при заболеваниях легких. Однако эти методы не имеют широкого распространения

в клинической практике. Тем не менее методы радиоизотопного исследования важны у больных с изменениями легочного кровотока, а также у больных после пересадки одного легкого.

Измерение газов артериальной крови

Инвазивные методы измерения

pH

Измерение pH крови проводится с помощью pH-электрода. Разность потенциалов по обе стороны стеклянной мембраны представляет собой линейную функцию pH. Необходимо проводить калибровку электрода с двумя буферными растворами с известными pH, которые охватывают существенную часть диапазона предполагаемых измерений. Нормальный диапазон pH артериальной крови — 7,35–7,45.

Современные pH-электроды являются надежными средствами измерения [1], так, при повторном измерении одного и того же образца разброс значений составляет $\pm 0,02$ единицы. При повреждении стеклянной мембраны электрода точность измерения значительно снижается. Для контроля качества измерений калибровка pH-электрода должна проводиться по одной точке перед каждой серией измерений и по двум точкам — каждые 4 ч.

Углекислый газ

Ранее существовавшие методы измерения концентрации газов в крови были слишком трудоемки. В настоящее время разработан и широко используется электрод для измерения CO_2 , основанный на тех же принципах, что и pH-электрод, и на взаимоотношении между PCO_2 и pH в буферном растворе. Этот электрод имеет достаточную точность. При проведении повторных измерений одного и того же образца разброс составляет $\pm 3,0$ мм рт.ст. при измерении PCO_2 в диапазоне от 20 до 60 мм рт.ст. Для контроля соответствующего качества измерений калибровка должна проводиться по одной точке перед каждой серией измерений и по двум точкам — каждые 4–8 ч. Если разброс при калибровке превышает 2 мм рт.ст. по сравнению с калибровочным образцом, то калибровку также необходимо повторить по двум точкам.

Нормальные значения PCO_2 в артериальной крови зависят от высоты над уровнем моря. Так, на уровне моря этот показатель находится в диапазоне от 36 до 44 мм рт.ст. [2], на высоте 1340–1520 м — в диапазоне от 30 до 40 мм рт.ст. [3].

Кислород

Парциальное напряжение кислорода

Принцип работы O_2 -электрода отличается от pH- и PCO_2 -электродов. Работа данного электрода основана на измерении потока электронов, а не на разности потенциалов. Поток электронов

пропорционален концентрации кислорода на платиновом электроде.

Если для калибровки электрода используются газы, то необходимо вводить поправочный коэффициент в определяемое значение PO_2 . Однако этот коэффициент не имеет линейной связи с PO_2 , поэтому вносится существенная ошибка при измерении высоких значений PO_2 (например, при вдыхании больным 100% кислорода для оценки шунтируемого объема крови). При повторном измерении PO_2 в крови с использованием одного и того же электрода допустимый разброс измерений может составлять $\pm 3,0$ мм рт.ст. для PO_2 от 20 до 150 мм рт.ст. [2].

Нормальное значение PO_2 может быть рассчитано из следующего уравнения [4]:

$$\text{PO}_2 = 104,2 - 0,27 \times \text{возраст (годы)}.$$

Содержание кислорода

Содержание кислорода в крови может быть измерено с помощью химического и гальванического методов или определено из PO_2 , общей концентрации гемоглобина и процентного содержания оксигемоглобина.

Наиболее часто используемым методом является метод, при котором общая концентрация гемоглобина измеряется с помощью цианметгемоглобина [5], процент оксигемоглобина определяется спектрофотометрически, количество растворенного кислорода получается из PO_2 и коэффициента растворимости кислорода (0,0031 мл на 100 мл крови).

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (\text{P}_a\text{O}_2 \times 0,0031).$$

При заборе крови для анализа необходимо избегать контакта образца крови с комнатным воздухом и чрезмерного количества антикоагулянта. Для этих целей лучше использовать стерильные стеклянные шприцы, забор крови предпочтительно производить из лучевой артерии у взрослых или из артерий пуповины у новорожденных. Иногда используют артериализированную капиллярную кровь. Для этого на кожу наносят специальный состав, расширяющий сосуды, либо нагревают то место, из которого будет произведен забор капиллярной крови. Показаны хорошие корреляционные связи между pH, газами артериальной крови и этими же параметрами, измеренными в артериализированной капиллярной крови [6], за исключением тех случаев, когда исследование проводится у больных артериальной гипотензией, тяжелой гипоксемией или у больных с высоким PO_2 на фоне вдыхания газовых смесей с высоким содержанием кислорода.

Неинвазивные методы измерения

В качестве неинвазивных и в то же время достаточно точных методов оценки артериальных газов были разработаны устройства для транскутанного измерения насыщения крови кислородом и давления.

Кислород

Оксиметрия

Принцип метода основан на том, что количество света, поглощенного раствором, связано с концентрацией изучаемого раствора.

Метод пульсоксиметрии достаточно точен, если насыщение крови кислородом находится в диапазоне от 70 до 100% [7]. В присутствии метгемоглобина, карбоксигемоглобина или фетального гемоглобина, а также при увеличении концентрации билирубина в крови, снижении тканевого кровотока, анемии или при увеличении венозной пульсации использование данного метода вносит достаточную погрешность в измерение насыщения крови кислородом [8]. Кроме того, этот метод имеет ограничение, которое связано с формой кривой диссоциации оксигемоглобина. При высоких значениях PO_2 значительным изменениям этого показателя соответствуют незначительные изменения SO_2 .

Этот метод нашел широкое применение в блоках интенсивной терапии, рекомендуется использовать пульсоксиметрию при проведении бронхоскопии, для наблюдения за больными с ночным апноэ, при кислородотерапии и т.д. [9].

В настоящее время разработаны транскутанные электроды, которые позволяют оценивать PO_2 . Для проведения этого исследования необходима местная вазодилатация, которая может быть достигнута нагреванием участка кожи обследуемого до температуры тела 42 °С. Метод оказался достаточно точным при проведении исследования у новорожденных. Однако он не дает таких же точных результатов у взрослых обследуемых. Этот метод зависит от местного кровотока, и поэтому измерение PO_2 имеет погрешность при исследовании больных гипотензией.

Углекислый газ

Капнография

Неинвазивная оценка PCO_2 так же важна, как измерение PO_2 . Капнография — измерение углекислого газа во время дыхательного цикла. Капнограмма — это графическое или аналоговое представление изменений PO_2 в выдыхаемом воздухе. Измерение проводится с помощью инфракрасного спектрометра.

Масс-спектрометрия — метод, позволяющий измерять все газы, содержащиеся в выдыхаемом воздухе (CO_2 , O_2 , N_2), однако он достаточно дорогостоящий.

Капнограмма представляет собой кривую, на которой можно выделить три фазы: 1-я фаза — от момента начала выдоха некоторое время PCO_2 остается равным нулю, поскольку анализируемая порция выдыхаемого газа выводится из мертвого пространства; 2-я фаза — от начала подъема или увеличения PCO_2 до уровня достижения плато эта фаза соответствует примешиванию альвеолярного газа к газу мертвого пространства; 3-я фаза — пла-

то, данная фаза обусловлена поступлением газа из альвеолярного пространства.

При нарушении распределения вентиляции и соответствия кровотока вентиляции отмечается увеличение наклона 3-й фазы (плато) на капнографической кривой.

Транскутанное измерение PCO_2 — метод измерения CO_2 фотометрическим анализатором (в инфракрасном диапазоне) [10]. При уменьшении кровотока в коже, при отеках или при ожирении обследуемых данный метод имеет большие погрешности [11].

Заключение

Исследование сложных респираторных физиологических процессов требует применения большого количества функциональных тестов. Нет какого-либо отдельного теста исследования респираторной функции, предоставляющего желаемую информацию по отдельному пациенту. В то же время не нужно использовать все имеющиеся тесты в программе исследования единичного пациента. Некоторые тесты очень просты и должны проводиться каждому пациенту с подозреваемой или установленной сердечно-легочной патологией (спирометрия), так же как выполняются исследования АД, ЭКГ и др.

Легочные функциональные тесты позволяют оценить влияние заболевания на респираторную функцию и не дают возможности поставить точный диагноз, тем не менее они являются важной и необходимой частью клинического обследования пациентов.

Список литературы

См. 

6.2. Нагрузочное тестирование в клинической практике

А.В. Черняк, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина, Е.Н. Калманова

Физическая нагрузка является идеальным и наиболее физиологичным видом провокации, позволяющим оценить состояние компенсаторно-приспособительных механизмов организма, а при наличии явной или скрытой патологии — степень функциональной неполноценности кардиореспираторной системы. Способность организма адекватно реагировать на нагрузку является показателем физиологического здоровья и функциональной полноценности. В клинической практике важно оценить функциональное состояние системы транспорта газов, необходимое для поддержания тканевого (клеточного) дыхания, так как при многих патологических состояниях функционирование этой системы нарушается. Таким обра-

зом, тест с физической нагрузкой (НТ) является универсальным средством оценки физической работоспособности и определения механизмов нарушения толерантности к физической нагрузке.

В зависимости от технического оснащения НТ можно разделить на две группы: высокотехнологичные, или кардиореспираторные, нагрузочные тесты (КРНТ), для проведения которых необходимо дорогостоящее оборудование, и НТ, не требующие специального оборудования, — так называемые внелабораторные, или «полевые», НТ.

Физиология мышечной деятельности

Значительное возрастание метаболических потребностей во время нагрузки требует существенного повышения количества доставляемого к мышцам кислорода. Одновременно для предотвращения тканевого ацидоза, способного оказать неблагоприятное воздействие на функцию клеток, из интенсивно работающих мышц должно быть удалено повышенное количество углекислоты (CO₂). Для удовлетворения возросших энергетических потребностей мышечной клетки во время нагрузки необходима тесная взаимосвязь физиологических компенсаторных механизмов на всех уровнях: легкого, легочного кровообращения, сердца и системного кровообращения. Схема взаимосвязи всех этих процессов в виде системы зубчатых колес, приводящих в движение друг друга, была предложена К. Wasserman (рис. 6.10) [1]. Тесное и синхронное взаимодействие всех звеньев кислородного транспорта требуется для адекватной доставки кислорода (O₂) к тканям, своевременной элиминации CO₂ и поддержания газового состава артериальной крови при возрастании скорости метаболизма.

Значительное повышение утилизации O₂ мышцами (Q'O₂) достигается повышением его экстракции из крови, перфузирующей эти мышцы, селективной дилатацией периферических сосудов, повышением легочного кровотока путем мобилизации и вазодилатации сосудов малого круга и, наконец, повышением уровня вентиляции. O₂, поступающий из альвеол через альвеолярно-капиллярную мембрану, соединяется в эритроцитах с гемоглобином пропорционально скорости кровотока и обратно пропорционально степени насыщения гемоглобина O₂. В устойчивом состоянии потребление O₂ (V'O₂) равно Q'O₂. Минутная вентиляция (V'E = ДО×ЧД, где ДО — дыхательный объем, ЧД — частота дыхания) возрастает в зависимости от количества вновь образованной углекислоты (Q'CO₂), поступающей в легкие, и центральных механизмов регуляции рН и напряжения CO₂ в артериальной крови.

Реакция на физическую нагрузку

Для того чтобы оценить адекватность реакции организма на физическую нагрузку, необходимо

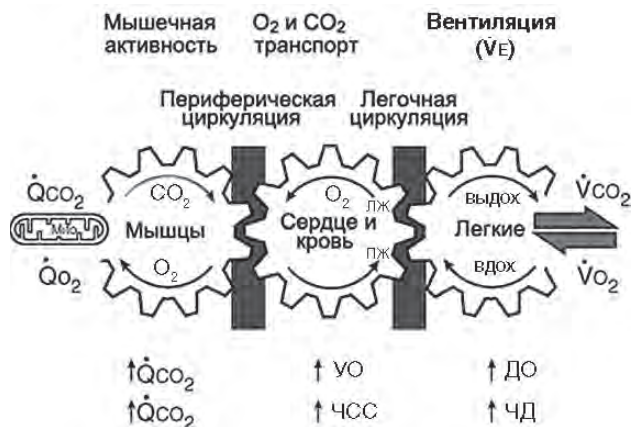


Рис. 6.10. Представленная схема иллюстрирует механизмы газового транспорта и тесной взаимосвязи тканевого (или клеточного) и легочного (или внешнего) дыхания. Зубчатые колеса означают функциональную взаимосвязь отдельных компонентов этой сложной системы [Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y. et al. Principles of exercise testing and interpretation, ed 5, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins]. Дыхательная система обеспечивает перемещение O₂ из атмосферы в альвеолы, где кислород через альвеолярно-капиллярную мембрану поступает в кровь и связывается с гемоглобином. Сердечно-сосудистая система доставляет оксигенированную кровь в работающие мышцы, которые потребляют O₂. Кислород обеспечивает синтез аденозинтрифосфата и, следовательно, мышечное сокращение. Результатом мышечной деятельности является продукция CO₂, который с помощью сердечно-сосудистой системы перемещается к легким, через альвеолярно-капиллярную мембрану поступает в альвеолы и далее в атмосферный воздух. ДО — дыхательный объем; ЧД — частота дыхания; V'E — минутная вентиляция; УО — ударный объем; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек

изучить изменения метаболизма, вентиляционной способности легких, газового обмена и гемодинамики на фоне возрастающей нагрузки.

Метаболизм

Потребление кислорода

V'O₂ определяется как потребность клеток в O₂ на определенном уровне метаболизма для осуществления максимальной скорости транспорта O₂.

Факторы, обеспечивающие достаточный уровень O₂, зависят от способности крови транспортировать O₂ (уровень гемоглобина, артериальная сатурация O₂ — SpO₂), функции сердца (частота сердечных сокращений — ЧСС, ударный объем — УО), перераспределения периферической крови и экстракции тканями O₂ (плотность капилляров, митохондрий, адекватность перфузии и диффузия в тканях). V'O₂ может быть рассчитано по уравнению Фика:

$$V'O_2 = Q' \times (CaO_2 - CvO_2), \quad (1)$$

где Q' — сердечный выброс, CaO₂ и CvO₂ — содержание кислорода в артериальной и смешанной

венозной крови соответственно. Артериовенозная разница содержания O_2 ($CaO_2 - CvO_2$) отражает экстракцию O_2 тканями.

По мере возрастания нагрузки достигается максимальное потребление O_2 ($V'O_2max$). Этот параметр является важным и полезным для оценки реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку. Учитывая, что артериовенозная разница содержания O_2 при максимальной нагрузке у здоровых людей является относительно постоянной и величина ее существенно не отличается у пациентов с кардиологическими заболеваниями [2], широкий разброс в $V'O_2max$ у разных пациентов в первую очередь определяется изменением Q' . Чем больше $V'O_2max$, тем больше Q' пациента, и наоборот.

$V'O_2$ также используют для оценки УО при максимальной нагрузке. Q' представляет собой произведение ЧСС и УО:

$$Q' = ЧСС \times УО, \quad (2)$$

следовательно, уравнение (1) можно модифицировать:

$$V'O_2 = ЧСС \times УО \times (CaO_2 - CvO_2). \quad (3)$$

В норме при нагрузке Q' увеличивается линейно по отношению к $V'O_2$ и ЧСС, и можно записать следующее уравнение:

$$V'O_2/ЧСС = УО \times (CaO_2 - CvO_2). \quad (4)$$

Поскольку артериовенозная разница содержания O_2 при максимальной нагрузке у здоровых людей является постоянной, то $V'O_2/ЧСС$ служит суррогатным маркером УО на пике нагрузки; его называют кислородным пульсом, или O_2 -пульсом.

Потребляемое организмом количество O_2 в состоянии покоя составляет 3,5 мл на 1 кг массы тела в минуту (мл/мин·кг), т.е. у человека средней комплекции (около 70 кг) $V'O_2$ равно 250 мл/мин. Часто, особенно при использовании беговой дорожки (тредмила), $V'O_2$ при нагрузке выражают в таких единицах, как метаболический эквивалент (МЕТ), кратных потреблению O_2 в условиях покоя (1 МЕТ = 3,5 мл O_2 на 1 кг массы тела в минуту). В действительности потребление O_2 в состоянии покоя у каждого человека индивидуально, так что 1 МЕТ является усредненной величиной. При нагрузке $V'O_2$ возрастает почти линейно до достижения плато. Отношение $V'O_2$ к заданной нагрузке ($\Delta V'O_2/\Delta WR$) отражает эффективность перехода потенциальной химической энергии в механическую работу и механическую эффективность мышечно-скелетной системы. При нагрузке $\Delta V'O_2/\Delta WR$ обычно составляет 10 (от 8,5 до 11) мл/мин/Вт. Снижение $\Delta V'O_2/\Delta WR$ в большинстве случаев указывает на неадекватность кислородного транспорта, что может встречаться при некоторых заболеваниях сердца, легких или при нарушении гемодинамики. Кроме того, нарушение процесса утилизации O_2 , например при митохондриальной миопатии, идиопатическом ле-

гочном фиброзе (ИЛФ), может также проявляться снижением наклона кривой « $V'O_2$ –нагрузка» [3]. Для подтверждения этих нарушений необходимы дальнейшие исследования.

Прекращение дальнейшего роста потребления O_2 при возрастающей нагрузке означает, что один или несколько факторов достигли своего предела (например, это может быть УО, ЧСС или экстракция O_2 из тканей); эта величина определяется как $V'O_2max$. Показатель $V'O_2max$ является наилучшим индексом физической работоспособности. Он отражает максимально достижимый уровень метаболизма O_2 . Однако в конкретных клинических ситуациях истинное плато не достигается из-за появления нежелательных симптомов (одышка, усталость). В таком случае используют термин «пиковое потребление O_2 » ($V'O_2peak$). Это означает, что максимальное потребление O_2 определить не удалось. В клинической практике $V'O_2max$ и $V'O_2peak$ взаимозаменяемы. $V'O_2max$ превышает в 10–15 раз показатели покоя и составляет 30–40 мл/мин на 1 кг массы тела у здоровых людей в конце тестирования. У спортсменов этот показатель может быть значительно выше и достигать 80–90 мл/мин на 1 кг массы тела. $V'O_2max$ зависит от возраста, пола, комплекции, а также от тренированности человека. С помощью интенсивных физических тренировок $V'O_2max$ у нетренированных пациентов можно увеличить на 15–25% [4], однако достичь уровня элитных спортсменов не удастся. Физические тренировки позволяют повысить эффективность работы и выносливость, т.е. способность поддерживать высокую нагрузку. В клинической практике при НТ $V'O_2max$ пациента обычно представляют в процентах должных значений, которые определяют в крупных популяционных исследованиях. Должные значения, как правило, зависят от возраста и пола. Были опубликованы многочисленные исследования по расчету должных значений, однако применение значительной части этих работ ограничено методологией отбора популяции (например, по возрасту) [5]. Рекомендуется выбирать должные значения так, чтобы они отражали исследуемую популяцию, а $V'O_2max$ представлять как в абсолютных значениях (л/мин), так и в процентах должных величин.

$V'O_2max$ может быть нормализованным по массе тела человека в килограммах. Однако соответствующие нормализованные значения были рассчитаны для здоровых людей и спортсменов и не учитывали существенное увеличение массы тела в популяции в последнее десятилетие. Поэтому $V'O_2$, нормализованное по массе тела (в мл/мин на 1 кг реальной массы тела) не должно использоваться у пациентов с ожирением. Более разумным подходом для этой группы больных является отношение $V'O_2$ к росту ($V'O_2/рост$), что эквивалентно нормализации $V'O_2max$ к идеальной массе тела [6]. Необходимы дополнительные исследования в этом направлении.

Снижение $\dot{V}O_{2peak}$ может свидетельствовать о проблемах с транспортом O_2 (изменения Q' или способности крови транспортировать O_2), о легочных ограничениях (нарушения механических свойств легких, центральной регуляции дыхания, газообмена), о проблемах с экстракцией O_2 в тканях (изменения тканевой перфузии и диффузии), о нейромышечных или мышечно-скелетных ограничениях и, конечно, о недостаточном усилии при выполнении НТ. Таким образом, снижение $\dot{V}O_{2max}$ зависит от множества самых различных факторов.

Снижение $\dot{V}O_{2max}$ ($\dot{V}O_{2peak}$) свидетельствует о снижении физической толерантности (способности выполнять физическую нагрузку). Причины, приводящие к ограничению физической работоспособности, проявляются изменением целого ряда показателей, однако снижение $\dot{V}O_{2max}$ является главной отправной точкой для определения нарушенной толерантности к физической нагрузке.

Продукция CO_2

В покое у человека средней комплекции продукция CO_2 ($\dot{V}CO_2$) составляет 200 мл/мин. Во время физической нагрузки $\dot{V}CO_2$ линейно возрастает примерно с той же скоростью, что и $\dot{V}O_2$, и определяется факторами, похожими на те, которые определяют $\dot{V}O_2$. Это в первую очередь Q' и свойства крови, обеспечивающие газообмен в тканях. Поскольку растворимость CO_2 в тканях и в крови существенно выше, чем растворимость O_2 , то продукция CO_2 , измеренная во время НТ, в большей степени, чем $\dot{V}O_2$, зависит от вентиляции. Кроме того, поскольку растворенный CO_2 является слабой кислотой, организм включает механизмы регуляции уровня CO_2 для устранения острого метаболического ацидоза, который влияет на паттерн $\dot{V}CO_2$ при возрастании интенсивности физической нагрузки после достижения точки перехода на анаэробный метаболизм — анаэробного порога (АП) (см. ниже). Анаэробный метаболизм приводит к превращению пирувата в лактат, который забуферивается ионами бикарбоната и ведет к увеличению продукции CO_2 . Рост $\dot{V}CO_2$ становится нелинейным и вызывает пропорциональный рост минутной вентиляции ($\dot{V}E$). Такое повышение $\dot{V}E$ непропорционально относительно $\dot{V}O_2$ [7].

Отношение респираторного обмена

Отношение $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ называется также *отношением газообмена*, или *отношением респираторного обмена* (RER). В условиях устойчивого равновесия RER равно респираторному коэффициенту (RQ), значение которого определяется субстратом, используемым для метаболических процессов. Значение RQ, равное 1, указывает на метаболизм преимущественно за счет углеводов, в то время как RQ меньше 1 указывает на преобладание смешанного метаболизма за счет углеводов

и жиров (около 0,7) или протеинов (около 0,8). Термин RQ применяется для обозначения происходящих в тканях процессов, которые трудно измерить и которые не определяются во время НТ. Показатель RER обычно определяется при исследовании газообмена в выдыхаемом воздухе. При истинном состоянии устойчивого равновесия системы транспорта O_2 работают синхронно со скоростью метаболизма тканей; таким образом, RER может использоваться как грубый показатель метаболических процессов. При нагрузке легкой и средней интенсивности RER остается достаточно стабильным и равен 0,80–0,95 в зависимости от преобладания в питании жиров или углеводов. В самом начале и на ранних стадиях НТ RER может временно повышаться из-за чрезмерной гипервентиляции, при этом рекомендуется продлить фазу разогрева до тех пор, пока показатель не восстановится. После достижения АП $\dot{V}CO_2$ заметно увеличивается и RER превышает 1. После прекращения нагрузки $\dot{V}O_2$ падает, тогда как $\dot{V}CO_2$ остается повышенным, поскольку продолжается выведение тканевого CO_2 . Вследствие этого после прекращения нагрузки RER может и далее увеличиваться в течение 1–2 мин и достичь значений 1,3–1,5, прежде чем вернется к исходному уровню. Таким образом, если при НТ RER больше 1, следует предположить, что причиной могут быть молочнокислый ацидоз и гипервентиляция.

Анаэробный порог

АП известен так же как лактатный порог, порог молочной кислоты, газообменный порог, вентиляционный порог. АП — один из ключевых параметров при НТ. Это, конечно же, не порог в буквальном смысле слова, выше которого имеет место только анаэробный механизм, а ниже — только аэробный. АП в целом описывает тот уровень нагрузки или потребления O_2 , при котором значительная часть энергетических потребностей покрывается за счет анаэробного метаболизма. Если $\dot{V}O_2$ ниже АП, физическая нагрузка может выполняться продолжительное время, если выше — выполнение НТ ограничивается рядом факторов.

Показатель АП всегда соотносится с $\dot{V}O_2$, при котором происходят эти изменения, и выражается в процентах должных значений $\dot{V}O_{2max}$. У здоровых людей АП наблюдается при $\dot{V}O_2$ от 40 до 80% должного значения $\dot{V}O_{2max}$ [7]. Этот порог означает решающий момент при проведении теста с прогрессивно возрастающей нагрузкой, когда поток крови в работающих мышцах уже является недостаточным для удовлетворения их метаболических потребностей и происходит переход к нагрузке высокой интенсивности. Термин АП широко используется в клинической практике. Существует также термин «порог молочной кислоты», который предпочтителен в тех случаях, когда уровень лактата измеряется непосредствен-

но в крови. Название «вентиляционный порог» подразумевает, что имеет место вентиляционный ответ, который является следствием метаболического ацидоза.

Физиологические механизмы, лежащие в основе возрастания уровня лактата в мышцах и в крови при АП, до конца не изучены [8, 9]. После достижения АП следуют две метаболические фазы.

В первой, изокапнической, фазе избыточные количества лактата буфериваются ионами бикарбоната, что ведет к увеличению продукции CO_2 :



Существенный рост $\dot{V}'\text{CO}_2$ приводит к пропорциональному росту $\dot{V}'\text{E}$. Артериальное и конечно-эспираторное парциальное давления CO_2 (P_aCO_2 и $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ соответственно) остаются неизменными. Снижается эффективность потребления O_2 , повышаются PO_2 и вентиляционный эквивалент для O_2 ($\dot{V}'\text{E}/\dot{V}'\text{O}_2$), но не для CO_2 (вентиляционный эквивалент для CO_2 — $\dot{V}'\text{E}/\dot{V}'\text{CO}_2$ — остается неизменным). Такой резкий рост $\dot{V}'\text{CO}_2$ непропорционален как при нагрузке, так и при $\dot{V}'\text{O}_2$. Это распространенные критерии достижения АП. Наибольшее распространение получил метод определения АП по изменению наклона кривой $\dot{V}'\text{CO}_2$ к $\dot{V}'\text{O}_2$, который называют методом V-slope (рис. 6.11).

Вторая фаза наступает при дальнейшем увеличении нагрузки и является реакцией на возрастание метаболического ацидоза. Прогрессивное снижение pH способствует еще большему увеличению вентиляции посредством стимуляции каротидных телец, вследствие этого P_aCO_2 и $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ снижаются [10]. Это период дыхательной компенсации, при котором $\dot{V}'\text{E}$ увеличивается непропорционально относительно $\dot{V}'\text{CO}_2$ ($\dot{V}'\text{E}/\dot{V}'\text{CO}_2$ увеличивается), что ведет к респираторному алкалозу [11]. PO_2 и $\dot{V}'\text{E}/\dot{V}'\text{O}_2$ продолжают расти. Идентифицировать этот порог у многих пациентов не представляется возможным.

Реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку

Сердечный выброс

Основным ответом сердечно-сосудистой системы на возрастающую нагрузку является увеличение Q' . Это позволяет увеличить приток крови к работающим мышцам. В клинической практике для определения объемной скорости кровотока, или Q' (мл/мин), широко применяются прямые методы Фика и разведения индикатора [12]. При нагрузке Q' линейно возрастает до достижения плато на пике нагрузки. Таким образом, у здоровых людей физическая работоспособность ограничивается главным образом способностью сердечно-сосудистой системы обеспечивать возрастающую доставку O_2 к мышцам. Первоначальное увеличение Q' достигается за счет нарастания УО и ЧСС, тогда как при дальнейшем повышении интенсивности нагрузки УО уже больше не увеличивается, а поддержание необходимого уровня кровообращения обеспечивается учащением ЧСС [5].

Частота сердечных сокращений

Повышение ЧСС первоначально обусловлено сниженным тонусом блуждающего нерва, а впоследствии почти исключительно увеличением активности симпатической нервной системы [7]. ЧСС (в минуту) возрастает линейно с увеличением $\dot{V}'\text{O}_2$. По мере нарастания ЧСС повышается относительная продолжительность периода, во время которого миокард находится в состоянии систолы. Следовательно, сокращается доля времени внутри каждого сердечного цикла, когда возможна экстракция O_2 из коронарного кровотока миокардом. Поэтому существует предельно допустимый уровень ЧСС, выше которого адекватная экстракция O_2 становится невозможной, и этот уровень зависит главным образом от возраста человека. Поэтому достижение предельно допустимого ЧСС интерпретируется как истощение миокардом своих резервных возможностей и достижение гемодинамического предела. Максимальная ЧСС сни-

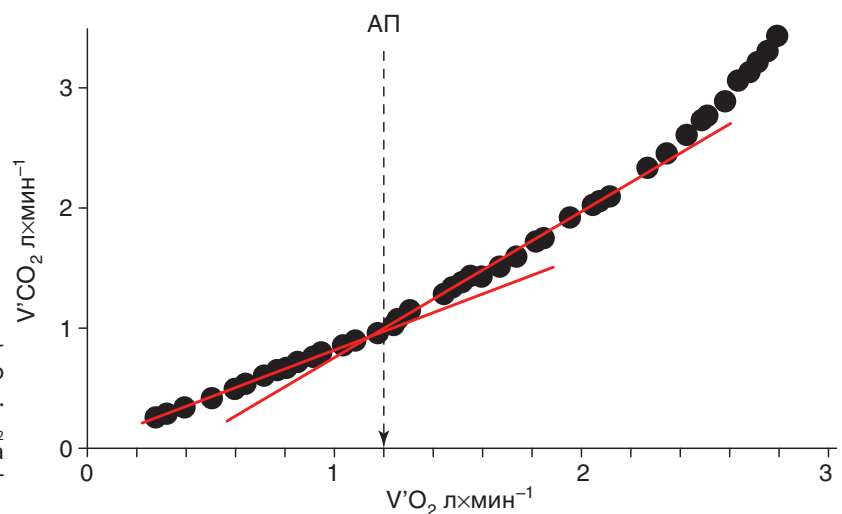


Рис. 6.11. Определение анаэробного порога (АП) методом V-slope. До анаэробного порога скорость $\dot{V}'\text{O}_2$ равна скорости $\dot{V}'\text{CO}_2$. После анаэробного порога скорость $\dot{V}'\text{CO}_2$ выше, чем скорость $\dot{V}'\text{O}_2$. Точка перегиба кривой обозначает, что анаэробный порог достигнут

жается с возрастом, она может быть вычислена с помощью следующих формул:

$$\text{максимальная ЧСС} = 220 - \text{возраст (годы)} \quad (6)$$

или

$$\begin{aligned} \text{максимальная ЧСС} &= 210 - \\ &- [0,65 \times \text{возраст (годы)}]. \end{aligned} \quad (7)$$

Эти формулы дают сопоставимые расчетные значения у лиц моложе 40 лет, однако у пожилых людей значения, получаемые по формуле (6), занижены [7]. Связанное с возрастом уменьшение максимальной ЧСС во многом обуславливает уменьшение Q' и $V'O_{2\max}$ [10].

Еще одним важным параметром является резерв ЧСС, который определяется как разность между должной максимальной ЧСС и ЧСС, достигнутой на пике нагрузки. У здоровых людей резерв ЧСС обычно небольшой или вовсе отсутствует (<20 в минуту), но этот параметр сложно использовать в интерпретации НТ из-за значительной вариабельности максимальной ЧСС у здоровых людей [7].

Давление в легочной артерии

В малом круге кровообращения, несмотря на возрастание кровотока во время нагрузки, давление в ЛА повышается незначительно. Это происходит вследствие существенного падения периферического сосудистого сопротивления, главным образом в результате вовлечения в легочный кровоток сосудов, не функционирующих в покое. Малый круг более приспособлен к усилению кровотока без значительного повышения давления. Это позволяет ПЖ проделывать значительно меньший объем работы во время физической нагрузки. Однако при различных заболеваниях эти адаптационные механизмы нарушаются, что может приводить к повышению давления в системе ЛА во время нагрузки и к недостаточной насосной функции ПЖ. Это ведет к ограничению физической работоспособности вследствие сниженного Q' . Кроме того, различные патологические состояния, приводящие к нарушению кровообращения в малом круге, также вызывают неравномерность вентиляции и легочного кровотока. В результате одновременно увеличивается работа сердца и дыхания, что существенно ограничивает физическую работоспособность.

Ударный объем

Объем крови, изгоняемый каждым желудочком в магистральный сосуд (аорту или ЛА) при одном сокращении сердца, обозначается как систолический или ударный объем крови. Величина УО зависит от возраста, пола, уровня физической подготовки, тренированности, положения тела. В покое объем крови, выбрасываемой из желудочков, составляет 60–80 мл [13]. УО, который при НТ можно оценить по кислородному пульсу (см. выше), в начале нагрузки быстро увеличивается и

доходит при интенсивной нагрузке до стабильного уровня, а на пике нагрузки может даже немного снизиться [14]. У нетренированных людей УО при нагрузке возрастает до 100 мл, у спортсменов — до 200 мл. Начальное увеличение УО обусловлено в основном резервным объемом крови (мобилизацией крови из вен нижних конечностей). По мере усиления нагрузки возможность использования резервного объема крови уменьшается, и прирост УО значительно замедляется из-за повышения силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект). Максимальная величина УО наблюдается при ЧСС 130 в минуту.

Системное артериальное давление

С изменением Q' и сосудистого сопротивления происходит соответствующее изменение системного АД, оно увеличивается по мере нарастания нагрузки. Дилатация мышечного сосудистого ложа во время нагрузки ограничивает рост диастолического АД, которое остается на уровне покоя или незначительно увеличивается при максимальной нагрузке (примерно на 10 мм рт.ст.). Систолическое АД повышается существенно, особенно после достижения АП, и на пике нагрузки может достигать 200 мм рт.ст. и более.

Изменение вентиляции во время нагрузки

Минутная вентиляция

Основной реакцией системы дыхания на физическую нагрузку является увеличение $V'E$. До достижения АП $V'E$ возрастает пропорционально увеличению нагрузки, после чего рост $V'E$ происходит с относительно большей скоростью до достижения уровня вентиляционного предела (рис. 6.12) — максимальной вентиляции легких (МВЛ). Этот уровень вентиляции можно определить или непосредственно измерением МВЛ (определяют максимальный объем воздуха, кото-

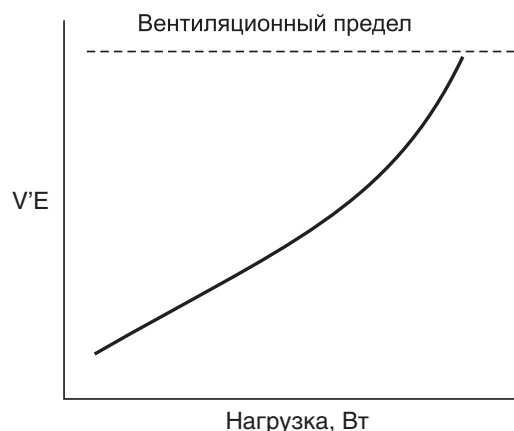


Рис. 6.12. В норме при увеличении физической нагрузки вентиляция возрастает линейно до достижения анаэробного порога, после чего вентиляция нарастает быстрее, чем физическая нагрузка

рый может быть пропущен через легкие за 1 мин, для этого измеряют вентиляцию в течение 10–15 с, когда пациент дышит максимально глубоко и часто), или вычислением по эмпирическому уравнению [5]:

$$\text{МВЛ} = \text{ОФВ}_1 \times 40, \quad (8)$$

где ОФВ_1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Во время физической нагрузки ни один человек не в состоянии поддерживать вентиляцию на уровне МВЛ в течение долгого периода времени. У нормального здорового человека на пике нагрузки вентиляция составляет 60–70% МВЛ. Оставшиеся 30–40% МВЛ — резерв дыхания. Наличие такого резерва у здоровых людей указывает на то, что физическая работоспособность ограничена сердечно-сосудистыми факторами, а не вентиляцией.

При низких и средних уровнях нагрузки рост V^E происходит в основном за счет повышения ДО, а не ЧД. Однако после достижения максимальных значений ДО, составляющих 50–60% ЖЕЛ, рост V^E обеспечивается главным образом за счет увеличения ЧД (рис. 6.13) [5].

Вентиляционные эквиваленты для кислорода и углекислого газа

Реакцию системы дыхания на нагрузку можно оценить по вентиляционному эквиваленту

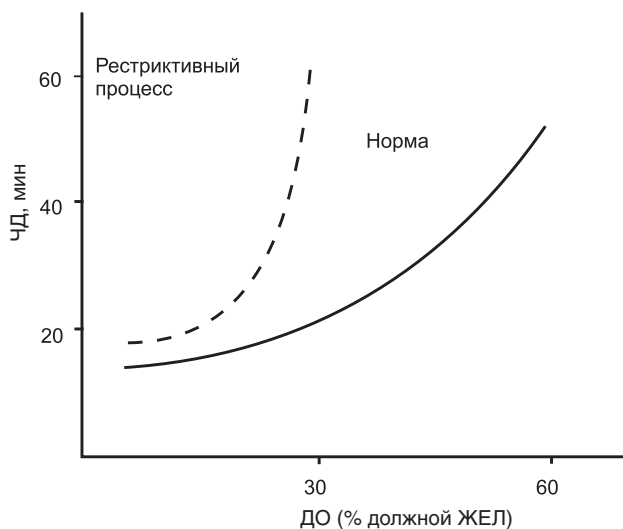


Рис. 6.13. Увеличение вентиляции в ответ на физическую нагрузку сопровождается ростом дыхательного объема (ДО) и частоты дыхания (ЧД). У здоровых людей в начале нагрузочного теста вентиляция повышается, главным образом, за счет возрастания дыхательного объема (почти до 60% жизненной емкости легких (ЖЕЛ)). При высокой нагрузке вентиляция растет за счет повышения частоты дыхания (до 50–60 в минуту). Смещение кривой вверх и влево (пунктирная линия) означает, что дыхание становится более частым и поверхностным, такой паттерн дыхания обычно встречается у пациентов с рестриктивными процессами в легких

для O_2 (это отношение V^E к V^O_2 — V^E/V^O_2 , безразмерная величина) или по вентиляционному эквиваленту для CO_2 (это отношение V^E к V^CO_2 — V^E/V^CO_2 , безразмерная величина). Оба отношения остаются относительно стабильными (~22–32), пока вентиляция увеличивается пропорционально V^O_2 и V^CO_2 . Из-за существенного увеличения V^E после достижения АП (см. выше) отмечается рост V^E/V^O_2 , тогда как V^E/V^CO_2 остается стабильным и не превышает 34 [7]. Во вторую фазу АП рост V^E становится непропорциональным не только относительно V^O_2 , но и относительно V^CO_2 . Отмечаются увеличение V^E/V^CO_2 и дальнейший рост V^E/V^O_2 , которое достигает максимальных значений (35–40) [5]. У хорошо тренированных или эмоциональных людей в начале НТ оба параметра могут быть повышены, но по мере нарастания нагрузки они, как правило, возвращаются в нормальный диапазон и достигают минимума незадолго до достижения АП. Широкий диапазон нормальных значений обусловлен вариабельностью регуляции дыхания в популяции [5].

Изменение распределения вентиляции

Выполнение физической нагрузки сопровождается изменением распределения вентиляции, которое выражается отношением объема мертвого пространства (VD) к ДО ($VD/ДО$, величина безразмерная). При нагрузке в результате увеличения ДО и перфузии апикальных легочных единиц, для которых характерны высокие значения вентиляционно-перфузионного отношения, в легких устанавливается оптимальное соответствие между вентиляцией и перфузией [10]. Кроме того, при нагрузке рост вентиляции анатомического VD незначителен по сравнению с ростом альвеолярной вентиляции. Эти изменения приводят к снижению $VD/ДО$ с 0,25–0,35 (в покое) [6] до 0,20 и ниже. Особенно существенное снижение отмечается у молодых людей [5].

Обмен газов

Артериальное и конечно-экспираторное парциальное давления CO_2

Несмотря на увеличение V^CO_2 , P_aCO_2 и $P_{ET}CO_2$ остаются почти нормальными. Это обусловлено увеличением альвеолярной вентиляции, которая возрастает пропорционально увеличению V^CO_2 . У здоровых людей в начале НТ значения могут быть низкими из-за гипервентиляции, но в течение первых нескольких минут нагрузки они нормализуются. После достижения АП, когда увеличение минутной и альвеолярной вентиляций больше не соответствует увеличению V^CO_2 , происходит снижение как P_aCO_2 , так и $P_{ET}CO_2$. На уровне V^O_{2max} оба значения почти всегда ниже 40 мм рт.ст. [15].

Артериальное и конечно-эспираторное парциальное давления кислорода и альвеолярно-артериальный градиент кислорода

До достижения АП конечно-эспираторное парциальное давление O_2 (P_{ETO_2} , мм рт.ст.), которое используется в качестве суррогатного маркера альвеолярного давления O_2 , и давление O_2 в артериальной крови (P_aO_2 , мм рт.ст.) остаются в пределах нормального диапазона, так же как SpO_2 и альвеолярно-артериальный градиент O_2 [$P(A-a)O_2$, мм рт.ст.]. После достижения АП и возрастания нагрузки P_{ETO_2} (а значит, и альвеолярное давление) увеличивается вследствие непропорционального повышения альвеолярной вентиляции относительно $V'O_2$. P_aO_2 остается неизменным из-за низкого содержания O_2 в смешанной венозной крови и физиологического шунтирования. В результате при нагрузке высокой интенсивности SpO_2 остается неизменной, а $P(A-a)O_2$ слегка возрастает. У небольшого числа хорошо тренированных людей с высоким $V'O_{2max}$ P_aO_2 и SpO_2 могут снижаться на пике нагрузки, такой феномен называют артериальной гипоксемией, индуцированной физической нагрузкой [16, 17].

Значения перечисленных выше параметров и их изменение при нагрузке можно сравнивать с количественными должными значениями [7], но чаще проводят графический анализ, предложенный Wasserman и соавт. [1] (рис. 6.14).

Кардиореспираторный нагрузочный тест

Решение о проведении КРНТ должно быть принято с учетом показаний и противопоказаний к его проведению.

Показаниями к КРНТ являются:

- определение толерантности к физической нагрузке;
- исследование причин ограничения физической нагрузки;
- измерение максимального (пикового) $V'O_2$ — параметра, который играет важную роль в оценке прогноза многих заболеваний, включая ХОБЛ, первичную легочную гипертензию, ИЛФ, МВ и др.;
- оценка риска осложнений и выживаемости после хирургического вмешательства (например, резекции легкого).

Противопоказания

Абсолютные противопоказания к проведению КРНТ [7]:

- острый инфаркт миокарда в первые 2 сут;
- нестабильная стенокардия с высоким риском развития инфаркта миокарда;
- неконтролируемая аритмия с клиническими проявлениями или гемодинамическими нарушениями;
- тяжелый аортальный стеноз;

- декомпенсированная СН;
- острая тромбоэмболия ЛА или инфаркт легких;
- острый миокардит, острый перикардит;
- спонтанный пневмоторакс;
- расслаивающая аневризмы аорты.

Относительные противопоказания (не учитываются в случаях, когда предполагаемая польза от планируемого исследования превышает его риск) [7]:

- стеноз ствола левой коронарной артерии;
- умеренные клапанные стенозы;
- электролитные нарушения;
- тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД >200 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт.ст.);
- тахи- или брадиаритмии;
- гипертрофическая кардиомиопатия или другие болезни с обструкцией выходного тракта ЛЖ;
- психическая или физическая неполноценность, ведущая к невозможности адекватного проведения нагрузки и ее оценки;
- высокая степень атриовентрикулярной блокады.

К противопоказаниям также относят: миопию высокой степени, склонность к обморочным состояниям, тромбофлебит и варикозное расширение вен нижних конечностей, лихорадочные состояния, политопную экстрасистолию, декомпенсированные сахарный диабет и тиреотоксикоз [18].

Как и при любой другой процедуре, связанной с риском осложнений, врач должен быть уверен, что испытуемый понимает цели и суть исследования и осознает возможный риск планируемого тестирования.

КРНТ должно проводиться только хорошо подготовленным персоналом, обладающим знанием физиологических процессов, происходящих при физической нагрузке, и навыками сердечно-легочной реанимации. Обследование должно проводиться врачом и медицинской сестрой, готовыми к оказанию экстренной помощи пациенту при появлении у него патологических реакций во время проведения НТ.

Типы кардиореспираторных нагрузочных тестов

По типу изменения нагрузки КРНТ делят на тесты с возрастающей и с постоянной нагрузкой.

Кардиореспираторные нагрузочные тесты с возрастающей нагрузкой

«Золотой стандарт» КРНТ — это тест с возрастающей нагрузкой с одновременным электрокардиографическим и клиническим наблюдением, который позволяет определить $V'O_{2max}$ и оценить уровень аэробных возможностей организма. КРНТ с возрастающей нагрузкой необходим для того, чтобы предоставить клиницисту ключевые данные, которые не могут быть получены при функциональных исследованиях респираторной и сердечно-сосудистой систем в покое, при анализе газов крови или при проведении других НТ.

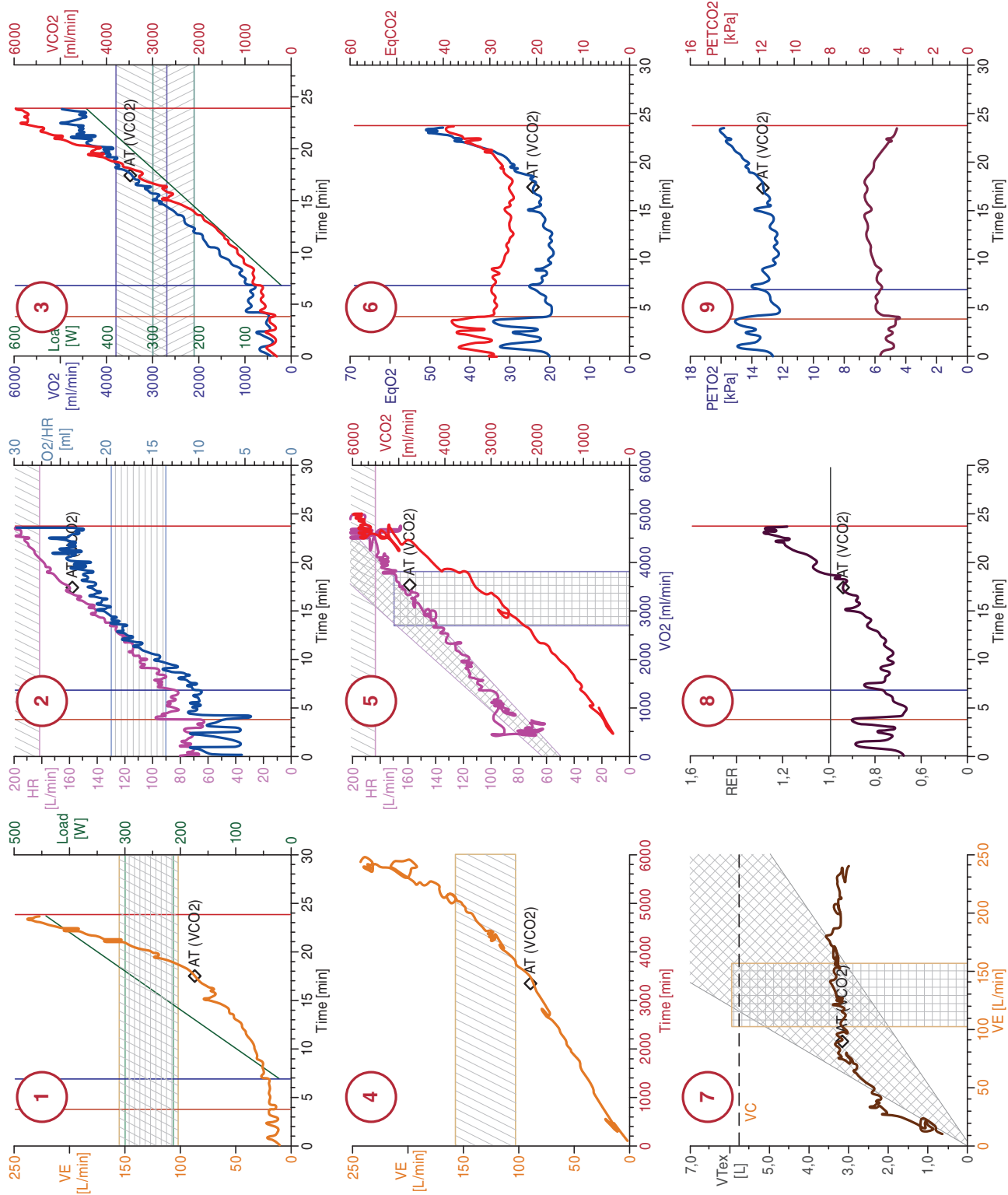


Рис. 6.14. Кардиореспираторный нагрузочный тест у здорового добровольца: классический анализ графических результатов по Wasserman [1] (9 графиков). 1-й и 7-й графики позволяют оценить легочную вентиляцию и ее ограничения; 2-й и 5-й — максимальную частоту сердечных сокращений ($ЧСС_{max}$); 2-й — профиль кислородного пульса ($V'_{O_2}/ЧСС$) и его максимальное значение; 3-й — профиль потребления кислорода (V'_{O_2}) и пиковое (или максимальное) потребление (V'_{O_2max}); 4-й и 6-й — неэффективность вентиляции; 5-й, 6-й и 9-й — анаэробный порог (АП); 8 — паттерн отношения респираторного обмена

Благодаря техническому прогрессу и внедрению технологии, позволяющей оценивать газообмен при каждом дыхательном цикле (breath-by-breath), КРНТ с возрастающей нагрузкой стал доступным во многих клинических лабораториях [7, 19]. Это позволило разработать стандарты проведения КРНТ [7, 18, 19].

Регистрация и запись мышечной работы проводятся с помощью специальных приборов — эргометров. Широкое распространение получили велоэргометры, которые используют для измерения работы, совершаемой человеком при вращении педалей неподвижного велосипеда, и тредмилы (моторизированные беговые дорожки) — для измерения работы, совершаемой при ходьбе или беге по движущейся дорожке. Каждый из используемых эргометров имеет как преимущества, так и недостатки, которые необходимо учитывать при выборе НТ и интерпретации результатов.

Когда используется тредмил, для наращивания физической нагрузки увеличивают скорость и/или угол наклона полотна дорожки, причем скорость нарастания нагрузки зависит от массы тела обследуемого. Такие факторы, как эффективность ходьбы (зависит от обуви, длины стопы и степени тренированности) и использование рук для поддержки, могут иметь непрогнозируемое влияние на профиль потребления кислорода во время КРНТ. Однако при сравнении с велоэргометром ходьба является более физиологичным видом нагрузки, поэтому при одинаковом уровне $\dot{V}O_2$ при ходьбе, в отличие от вращения педалей, в мышцах синтезируется меньшее количество лактата. Ходьба на тредмиле часто рекомендуется в качестве НТ в педиатрической практике. Однако использование велоэргометра позволяет лучше контролировать уровень физической нагрузки, выполняемой пациентом, так как при этом работа в меньшей степени зависит от массы тела, чем при нагрузке на тредмиле. Динамика роста $\dot{V}O_2$ при вращении педалей без нагрузки зависит от массы ног; однако при добавлении нагрузки этот показатель далее увеличивается независимо от массы тела (≈ 10 мл/мин на 1 Вт) [7, 20].

Кроме того, велоэргометр, в отличие от тредмилла, позволяет сравнить переносимость пациентом субмаксимальной нагрузки, а также лучше оценить ее механическую эффективность. Стабильное положение пациента на велоэргометре создает меньше помех при регистрации ЭКГ и измерении АД. Артериальные и венозные катетеры также легче использовать при велоэргометрии по сравнению с тредмилом. Велоэргометр для КРНТ должен иметь электромагнитный тормоз. Протокол исследования должен предусматривать увеличение физической нагрузки с шагом 5–50 Вт/мин.

Протокол

Протокол КРНТ с возрастающей нагрузкой состоит из 4 фаз (покой, разогрев, нагрузка и восстановление) и определяет длительность каждой

фазы, выбор начальной ступени и шаг увеличения нагрузки.

Фаза покоя. В покое должны быть зарегистрированы стандартная ЭКГ в 12 отведениях [ЧСС и АД как в положении лежа на спине, так и стоя (или сидя, если планируется использовать велоэргометр)]. Это необходимо для выявления патологии и/или нарушений гемодинамики, которые служат противопоказанием к максимальному НТ и проявляются в определенном положении тела. Если проводится анализ газообмена, должны быть зарегистрированы данные в покое (в течение как минимум 2–3 мин) или при достижении стабильного состояния («состояния равновесия») (т.е. $\dot{V}O_2 = 3,5$ мл/мин на 1 кг массы тела и $RER = 0,70–0,85$). Если RER превышает 1,0, то стабильное состояние обычно достигается после того, как пациент спокойно посидит в течение нескольких минут.

Фаза разогрева — выполнение работы без нагрузки в течение 3 мин (например, вращение педалей со скоростью 60–70 об/мин без нагрузки или с минимальной нагрузкой).

Фаза нагрузки длится до достижения $\dot{V}O_{2peak}$. Наиболее широко применяют 2 типа увеличения нагрузки: ступенчатый (interval protocol) и непрерывный (ramping protocol). В первом случае интенсивность нагрузки увеличивается ступенчато на 5–25 Вт каждую минуту (у элитных спортсменов до 50 Вт), во втором случае — непрерывно (т.е. каждую секунду), но с таким же средним приращением на 5–25 Вт каждую минуту. Выбор адекватного шага возрастания нагрузки — один из важнейших этапов в подготовке теста для каждого индивидуального пациента. В идеале длительность нагрузки должна составлять 8–12 мин. Можно достаточно точно прогнозировать пиковую нагрузку по предварительной оценке функционального состояния пациента, основанной на анкетировании в сочетании с исходными параметрами. Такой подход может использоваться для индивидуализации протокола нагрузки у каждого конкретного пациента и увеличивает вероятность своевременного завершения теста.

Измерение уровня максимальной нагрузки важно для последующего подбора тренирующей физической нагрузки в программах легочной реабилитации. Шаг увеличения нагрузки не влияет на $\dot{V}O_{2max}$ или максимальную ЧСС, но приводит к значительным различиям при определении максимальной мощности нагрузки [21]: протоколы с большим шагом увеличения нагрузки достигают более высокой пиковой мощности нагрузки (см.рис. 6.15).

В то же время большой шаг может привести к преждевременному прекращению теста без достижения $\dot{V}O_{2max}$. Следовательно, шаг нагрузки может оказывать влияние на уровень физической нагрузки при тренировке, поскольку интенсивность часто назначается исходя из пика максимальной

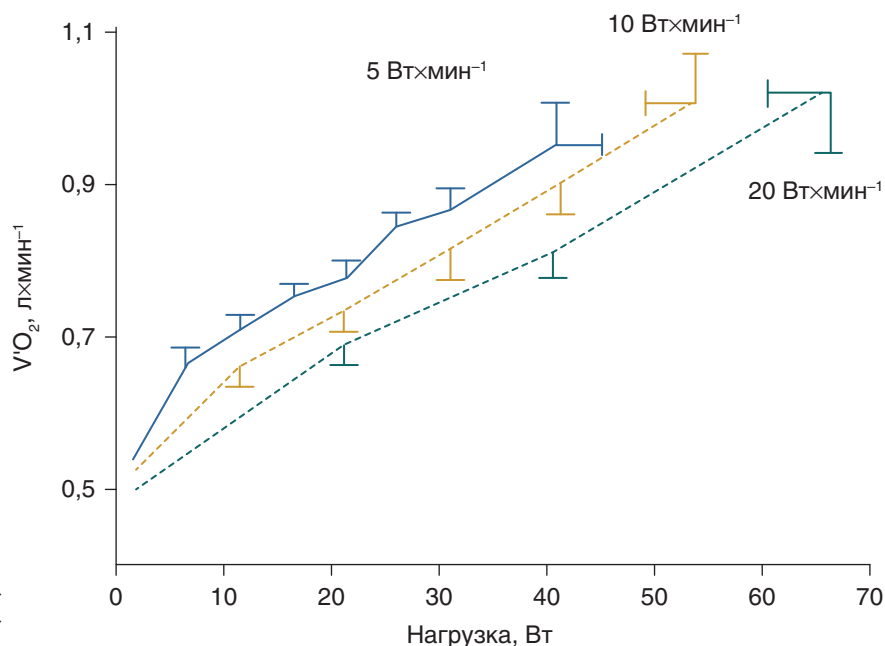


Рис. 6.15. Протоколы кардиореспираторного нагрузочного теста с возрастающей нагрузкой [21]

нагрузки, полученной при тесте с возрастающей нагрузкой.

ЧСС, ЭКГ и АД должны непрерывно контролироваться на протяжении всего КРНТ. Кроме того, усилие мышц и симптомы (одышка, болезненные ощущения/чувство дискомфорта за грудной) также должны регулярно регистрироваться в течение всего КРНТ.

После достижения пика нагрузка снижается и наступает **фаза восстановления**, но пациент продолжает выполнять работу без нагрузки еще в течение 2–3 мин, чтобы избежать внезапного падения АД вследствие депонирования венозной крови в нижних конечностях. Наблюдение за пациентом продолжают до восстановления ЧСС, АД и ЭКГ практически до исходных значений (как правило, в течение 15 мин после прекращения нагрузки). Если КРНТ был прекращен из-за нежелания пациента продолжить исследование, врачу следует выяснить причину прекращения теста. Кроме того, если во время КРНТ возникли нежелательные симптомы, наблюдение за пациентом необходимо продолжать до их исчезновения. Если симптомы и/или патологические изменения сохраняются в период восстановления более 15 мин, врач должен рекомендовать дальнейшее наблюдение или лечение. Если изменения сегмента *ST* на ЭКГ наблюдаются или усугубляются в восстановительном периоде, это должно быть отмечено в заключении.

При повторном тестировании необходимо сохранять одинаковый шаг возрастания нагрузки.

Измерения

В клинической практике при проведении КРНТ оценивают следующие параметры: величину физической нагрузки, ЭКГ в 12 отведениях, ЧСС, АД, $V'O_2$ и $V'CO_2$, $V'E$, SpO_2 , измеренную с

помощью пульсоксиметра, и выраженность клинических симптомов: одышки и усталости ног. Если дополнительно измерять газы артериальной крови в покое и при нагрузке, что обеспечивает прямое и точное измерение сатурации гемоглобина кислородом, P_aO_2 , P_aCO_2 и pH, то в большинстве случаев можно выяснить причину ограничения физической нагрузки. Технические стандарты воспроизводимого НТ были опубликованы ATS и Американской коллегией торакальных врачей (АССР) [7].

Важно определить, при каком уровне нагрузки происходит переход от аэробного к анаэробному метаболизму (определение АП). Существует несколько подходов для определения АП: инвазивный (измерение уровня молочной кислоты в крови) и неинвазивные: метод V-slope (см. выше), методика расчета АП на основе вентиляционного эквивалента [при анаэробном метаболизме резко возрастает $V'CO_2$ в связи с этим возрастает $V'E$ и происходит повышение вентиляционного эквивалента для O_2 ($V'E/V'O_2$), но не для CO_2 ($V'E/V'CO_2$)], методика расчета АП на основе RER (при анаэробном метаболизме $RER \geq 1,0$) (см. рис. 6.16).

Было показано, что балльная оценка динамики одышки и физического усилия/утомления также дает важную клиническую информацию для интерпретации результатов КРНТ. Наиболее часто для оценки симптомов используют модифицированную шкалу Борга или ВАШ. Показатели обеих шкал хорошо коррелируют друг с другом [23].

Сравнение параметров, получаемых при субмаксимальной физической нагрузке и на пике нагрузки, позволяют клиницисту определить толерантность пациента к физической нагрузке, оце-

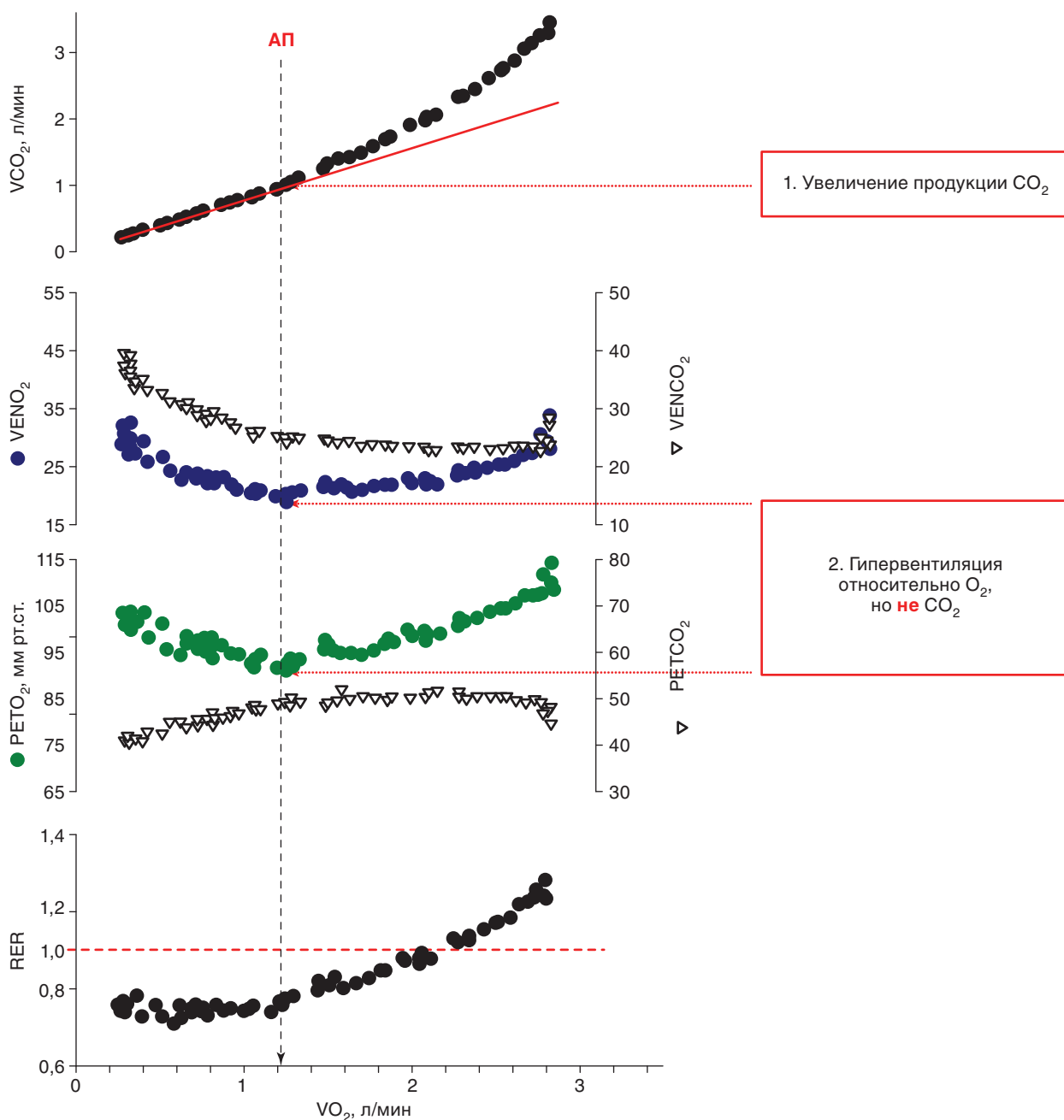


Рис. 6.16. Неинвазивные методы оценки АП: уровень минутной вентиляции ($V'E$), потребления кислорода ($V'O_2$), выделение углекислого газа ($V'CO_2$), VE/VO_2 , VE/VCO_2 ответ и график V-slope во время теста с возрастающей нагрузкой [22]

нить безопасность, а также подобрать режим физических тренировок в программе реабилитации.

Интерпретация

В физиологическом смысле физическая нагрузка считается максимальной, когда один или несколько компонентов цепи транспорта O_2 достигают максимума. К компонентам транспортной цепи O_2 относятся легочный газообмен, вентиляция, кровообращение и функция мышц (включая тканевой газообмен). Переносимость нагрузки может быть ограничена самым слабым компонентом этой цепи или развитием тяжелых утомления и/или одышки (7–8 баллов по шкале Борга).

Для того чтобы понять, снижена ли толерантность пациента к физической нагрузке, необходимо соблюсти определенную последовательность диагностических мероприятий.

Первый этап: анализ $V'O_{2peak}$ или $V'O_{2max}$. $V'O_{2max}$ — основной показатель, который регистрируется при НТ с максимальной нагрузкой [7, 24]. Полученное значение $V'O_{2max}$ следует сравнить с должным. Чтобы проверить, насколько выбранные уравнения для расчета должных значений подходят для технического оснащения лаборатории, до обследования пациентов желательно провести биологический контроль — осуществить

КРНТ у здоровых добровольцев. Кроме того, $V'O_2\text{max}$ необходимо нормализовать относительно массы тела. Это особенно важно для пациентов с избыточной массой тела.

Снижение $V'O_2\text{max}$ отражает снижение толерантности к физической нагрузке, Причины снижения $V'O_2\text{max}$ неспецифичны: легочная патология, нарушение транспорта O_2 (изменение Q' , свойств крови), нейромышечные заболевания, недостаточное усилие при выполнении КРНТ и др.

Во время КРНТ ожидается увеличение $V'O_2$ на 10 мл на каждый 1 Вт возрастающей нагрузки. Более высокие значения наблюдаются у пациентов с ожирением или при низкой механической эффективности.

На втором этапе необходимо определить АП (см. выше). В норме АП обычно достигается при $V'O_2 > 40\% V'O_2\text{max}$, диапазон нормальных значений достаточно широк и составляет 40–80% $V'O_2\text{max}$ [7].

АП используется как индикатор тренированности для подбора тренировочных или реабилитационных программ [3]. Однако снижение АП, как и $V'O_2\text{max}$, неспецифично, и для выявления его причин требуется оценка других параметров реакции на нагрузку [3].

Третий этап — анализ ЧСС и кислородного пульса, газов крови, ЭКГ при $V'O_2\text{max}$ и на уровне АП. Четвертый этап — установление причин прекращения КРНТ, которые схематично представлены в табл. 6.2 и имеют клиническое значение. Для этого следует проанализировать как количественные данные, так и их графическое представление (см. рис. 6.14) [20].

Патология сердечно-сосудистой системы расценивается как причина прекращения теста в случае, когда Q' не нарастает и не может в должной мере обеспечить кислородом работающие мышцы. В качестве неинвазивного показателя Q' используется ЧСС: существует прямая зависимость между ЧСС и $V'O_2$. Достижение максимального значения ЧСС [$\text{ЧСС}_{\text{макс}} = 220 - \text{возраст в годах}$

(± 10) в минуту] отражает максимум Q' . Эта причина прекращения КРНТ встречается у здоровых людей и нередко у пациентов с заболеваниями органов дыхания при $\text{ОФВ}_1 > 50\%$ должного [25]. В этом случае прекращение КРНТ не является следствием легочного заболевания. При других состояниях, таких как ЗСН или ИБС, $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$ может не достигаться, но низкий кислородный пульс и высокая субмаксимальная ЧСС вместе с изменениями параметров ЭКГ и ЭхоКГ могут помочь выявить нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы.

Вентиляционное ограничение определяется как дисбаланс между нагрузкой и работой респираторных мышц. Нагрузка на респираторные мышцы может возрастать вследствие обструкции дыхательных путей, снижения упругости (эластичности) грудной клетки и гиперинфляции. Кроме того, нарушение работы вентиляционного насоса, изменяющее легочную механику, может быть обусловлено слабостью респираторных мышц и/или снижением вентиляционного импульса [26]. Об этом можно судить по уменьшению наклона $V'E/V'CO_2$ или по возрастанию PETCO_2 .

Вентиляционное ограничение часто наблюдается у пациентов с прогрессирующим легочным заболеванием, обструкцией дыхательных путей, деформацией грудной клетки, заболеванием/слабостью респираторных мышц и у пациентов с интерстициальными легочными заболеваниями. Вентиляционное ограничение можно выявить несколькими способами: во-первых, по возрастанию уровня P_aCO_2 во время КРНТ, однако этот ответ находится также под влиянием центральной регуляции; во-вторых, по $V'E$, которая превышает 70–80% МВЛ. Измерение емкости вдоха во время КРНТ помогает выявить динамическую гиперинфляцию и снижение резерва дыхания, что также указывает на вентиляционное ограничение при нагрузке (рис. 6.17).

Ограничение легочного газообмена диагностируется при изолированном снижении P_aO_2

Таблица 6.2. Причины прекращения нагрузочного теста

Причина	P_aO_2	P_aCO_2	$P_{(A-a)}O_2$	ЧСС	$V'_E\text{max}$	Шкала Борга одышка/усилие
Ограничение сердечно-сосудистой системы	=	↓	<2 кПа	> $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$	<МВЛ	↑ усилие
Несоответствие V'/Q'	↓/=	=	↑/=	< $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$	<МВЛ	↑ одышка
Вентиляционное ограничение	↓	↑	<2 кПа	< $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$	>70% МВЛ	↑ одышка
Легочный газообмен	↓	=	>2 кПа	< $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$	<МВЛ	↑ одышка
Слабость периферических мышц	=	=	<2 кПа	< $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$	<МВЛ	↑↑ усилие
Психологическое ограничение	=	=	<2 кПа	< $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$	<МВЛ	↑↑ одышка

Примечание: P_aO_2 — давление кислорода в артериальной крови; P_aCO_2 — давление CO_2 в артериальной крови; $P_{(A-a)}O_2$ — альвелярно-артериальный градиент кислорода; ЧСС — частота сердечных сокращений; $V'_E\text{max}$ — максимальная минутная вентиляция; V'/Q' — вентиляционно-перфузионное отношение; = — нет изменений; ↓ — снижение; ↑ — повышение; $\text{ЧСС}_{\text{макс}} = 220 - \text{возраст (годы)}$; МВЛ — максимальная вентиляция легких.

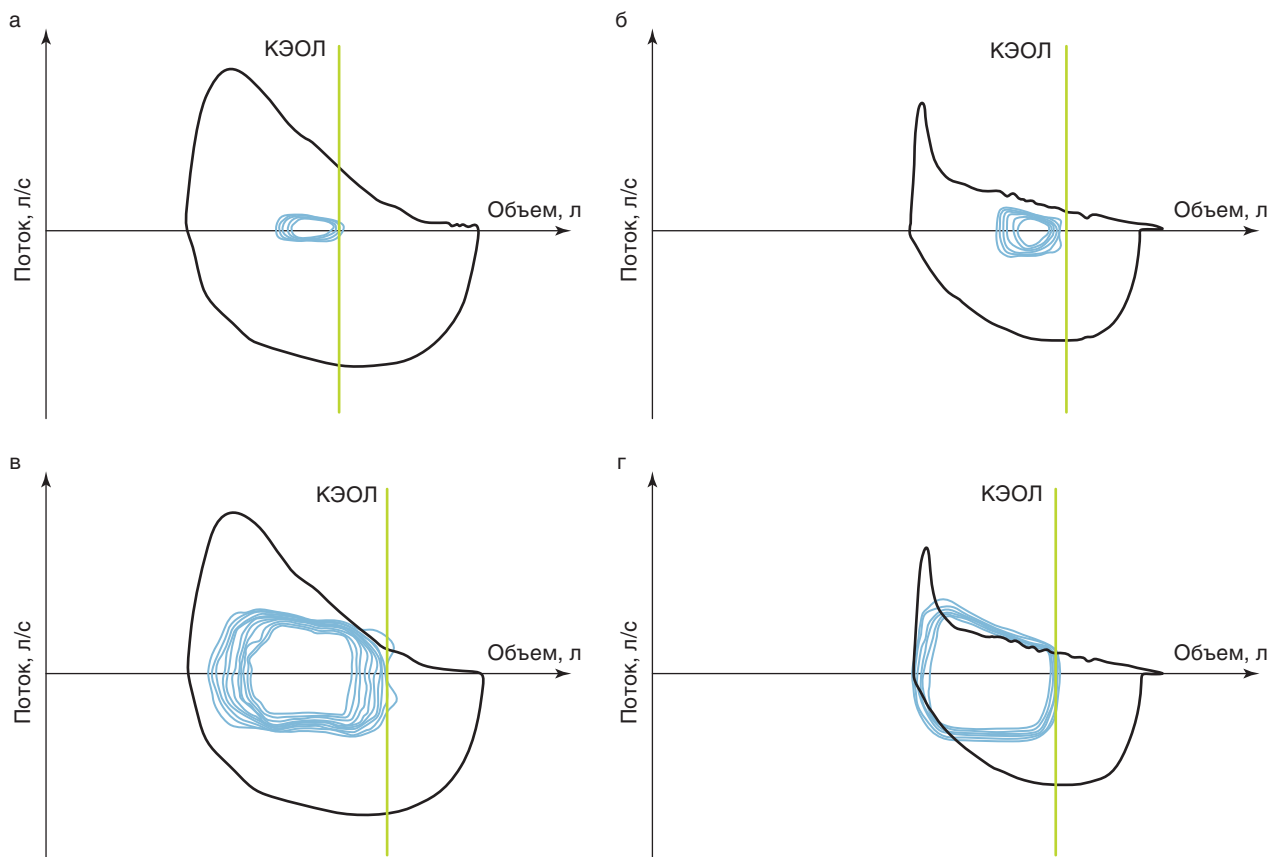


Рис. 6.17. Кривая «поток–объем» (линия синего цвета), дыхательный объем (линия голубого цвета) и конечно-экспираторный объем легких при кардиореспираторном нагрузочном тесте у здорового добровольца (а) и у больного с хронической обструктивной болезнью легких (б) в покое (сверху) и на пике нагрузки (снизу). В норме во время физической нагрузки минутная вентиляция повышается за счет увеличения дыхательного объема, уменьшения конечно-экспираторного объема легких и учащения дыхания. На пике нагрузки минутная вентиляция составляет 60–70% максимальной вентиляции легких, т.е. существует резерв дыхания. Прекращение кардиореспираторного нагрузочного теста обусловлено не вентиляционными, а сердечно-сосудистыми факторами. При хронической обструктивной болезни легких объемная скорость выдоха снижена уже в покое. При повышении уровня вентиляции пациенту не хватает времени для полного выдоха, происходит захват воздуха легкими (динамическая гиперинфляция, увеличение конечно-экспираторного объема легких). На пике нагрузки минутная вентиляция приближается к максимальной вентиляции легких, отсутствует резерв дыхания, что препятствует дальнейшему выполнению физической нагрузки

и/или повышении $P_{(A-a)O_2}$ более чем на 2 кПа [1]. Часто неясно, почему пациенты с ограничением легочного газообмена прекращают выполнение КРНТ; некоторые обследуемые не чувствуют гипоксемию и продолжают КРНТ при очень низких значениях P_aO_2 , в то время как другие пациенты при снижении P_aO_2 прекращают нагрузку [27]. Если SpO_2 снижается менее 80%, КРНТ следует остановить. Низкое значение ДСЛ (или трансфер-фактора — TLCO), измеренное в покое, является прогностическим фактором гипоксемии на фоне физической нагрузки [28]. При отсутствии значительной обструкции дыхательных путей значения TLCO <50% должно сопровождаться гипоксемией у большинства пациентов. Напротив, у больных с тяжелым течением ХОБЛ (и снижением TLCO) вентиляционно-перфузионная неоднородность во время КРНТ может уменьшаться и P_aO_2 и $P_{(A-a)O_2}$ не изменяются [29].

Слабость периферических мышц может также вносить вклад в снижение толерантности к физической нагрузке. В этом случае в конце КРНТ пациенты будут оценивать свою усталость как высокую (более 7–8 баллов по шкале Борга). Для определения мышечной слабости как ограничивающего фактора выполнения нагрузки измеряют мышечную силу ног и рук. Проблемы нарушения периферического газообмена более сложны для диагностики. При рутинном клиническом обследовании жалобы на боль, обычно возникающую при ишемии конечностей, могут иметь в своей основе нарушение периферического газообмена.

Кроме того, психологические факторы, такие как страх, тревога или недостаток мотивации, могут также вносить вклад в плохое выполнение НТ. Ограничение вследствие психологических факторов диагностируется в том случае, когда другие ограничения переносимости физической нагрузки

отсутствуют и поведение пациента указывает на его нежелание продолжать тест.

Итоговый этап — формулировка итогового протокола исследования.

Кардиореспираторные нагрузочные тесты с постоянной физической нагрузкой

Для того чтобы провести КРНТ с постоянной нагрузкой (тест на выносливость), первоначально необходимо выполнить хотя бы один тест с нагрузкой, возрастающей до достижения $\dot{V}O_{2max}$. Полученную при этом максимальную нагрузку используют для расчета постоянной нагрузки (преимущественно 75% максимальной).

Анализируют те же параметры ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, ЭКГ, АД и ЧСС), что и при КРНТ с возрастающей нагрузкой, а также такой показатель, как постоянная времени (время, необходимое для достижения 63% заключительной стадии изменения [22]).

КРНТ с постоянной нагрузкой не позволяет определить $\dot{V}O_{2max}$. Основным результатом теста являются длительность нагрузки — показатель, обладающий более высокой воспроизводимостью по сравнению с $\dot{V}O_{2max}$, и постоянная времени. В связи с этим КРНТ с постоянной нагрузкой используют для оценки эффективности лечебных/реабилитационных программ. Было показано, что КРНТ с постоянным уровнем нагрузки, выполняемые на велоэргометре или тредмиле, чувствительны к динамике физической толерантности после респираторной реабилитации и терапии [30, 31].

Таким образом, КРНТ активно внедряют в диагностические и/или лечебные алгоритмы, особенно при респираторной реабилитации. КРНТ с возрастающей нагрузкой позволяет определить $\dot{V}O_{2max}$ и имеет большое значение для диагностики нарушений физической толерантности и выявления механизмов, относящихся к этим нарушениям. КРНТ с постоянной нагрузкой обладает высокой воспроизводимостью результатов и является методом выбора для оценки эффективности терапевтического вмешательства.

Внелабораторные нагрузочные тесты

Внелабораторные НТ (англ. field tests) играют важную роль в оценке функционального статуса больного, прогноза и исходов заболевания и эффектов терапии практически при всех хронических респираторных заболеваниях. Они позволяют оценить функциональное состояние больного при отсутствии сложной и дорогостоящей аппаратуры для КРНТ, а также у больных, которым КРНТ противопоказано.

К внелабораторным НТ относят разнообразные тесты с ходьбой, тесты с подъемом на ступеньку (степ-тесты). Существуют и специфические внелабораторные НТ для оценки состояния суставов и мышц нижних конечностей, устойчи-

вости походки у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и у пожилых людей и т.д. [тесты «встать и сесть» (sit to stand), «встать и пойти» (timed up and go), тест ходьбы на 4 м (4-m gait speed)] [32, 33].

Степ-тест

Степ-тест используется для оценки физического состояния с 40-х годов прошлого века. В последующие десятилетия степ-тест показал клиническую значимость при оценке переносимости физической нагрузки, риска послеоперационных осложнений, индуцированной нагрузкой гипоксемии при различных заболеваниях. Это один из множества тестов, предназначенных для безопасной и удобной в практическом отношении оценки АП [34].

Степ-тест удобен тем, что требует минимума пространства и оборудования. Метаболические затраты во время проведения этого теста эквивалентны другим внелабораторным исследованиям физической толерантности [19] и уровню повседневной активности, поэтому степ-тест можно проводить у большинства пациентов.

Существует множество модификаций степ-теста: степ-тест Данди, степ-тест Королевского колледжа, гарвардский степ-тест и др.

Для проведения степ-теста требуются ступенька, монитор для подсчета ЧСС, звуковоспроизводящее устройство (магнитофон или проигрыватель для компакт-дисков), шкала оценки состояния пациента и пульсоксиметр.

Высота ступеньки варьирует от 17,5 до 41,3 см, частота шагов — от 30 до 15 в минуту в зависимости от возраста пациента, уровня его тренированности и физической активности. Иногда частоту подъемов на ступеньку регулирует сам пациент. Ступеньки могут быть оборудованы поручнями. Тест продолжается от 2 до 10 мин, но иногда не имеет строгих временных рамок и определяется самочувствием пациента, однако меньшая продолжительность теста снижает его чувствительность, в частности при выявлении постнагрузочного бронхоспазма.

$\dot{V}O_{2max}$, рассчитанное в результате степ-теста, тесно коррелирует с таким же показателем, рассчитанным при КРНТ [34], однако, по данным некоторых авторов, существенно — на 10–15% — может превышать последний [19].

Степ-тест может проводиться в двух режимах: с постоянной либо с возрастающей нагрузкой.

Степ-тест Честера. Разработан в 1995 г. для оценки аэробной емкости и максимальной аэробной мощности пожарных. Высота ступеньки составляла 15, 20, 25 или 30 см на выбор исследователя и не менялась в течение теста [34].

Степ-тест Честера состоит из 5 этапов, на каждом из которых увеличивается частота шагов. Исходя из этого и с учетом выбранной высоты ступеньки рассчитывается $\dot{V}O_{2max}$ (табл. 6.3).

Длительность теста 10 мин (5 этапов по 2 мин). Скорость регулируется метрономом, начиная с 15 шагов в 1 мин, и увеличивается каждые 2 мин на 5 шагов (15, 20, 25, 30 и 35 шагов в 1 мин для каждого из 5 этапов соответственно).

Таблица 6.3. Расчет $\dot{V}O_{2\max}$ в степ-тесте Честера [34]

Стадия теста	I	II	III	IV	V
Частота шагов	15	20	25	30	35
Высота ступеньки	$\dot{V}O_{2\max}$ (мл/кг в 1 мин)				
0,15 м	11	14	18	21	25
0,2 м	12	17	21	26	29
0,25 м	14	19	24	28	33
0,3 м	16	21	27	32	37

На каждом этапе тестирования измеряют ЧСС, оценивают в баллах самочувствие пациента, рассчитывают максимальную ЧСС соответственно возрасту пациента и $\dot{V}O_{2\max}$. Интенсивность нагрузки в степ-тесте Честера зависит от высоты ступеньки и частоты шагов с пола на ступеньку и обратно, поэтому крайне важно правильно подобрать высоту ступеньки в каждом конкретном случае. Лучше «занизить» ступеньку, чтобы пациент мог безопасно для здоровья пройти больше стадий и, таким образом, выполнить максимально возможную для себя нагрузку. Тест прекращается, когда пациент достигает субмаксимальной ЧСС, равной 80% максимальной, соответствующей возрасту, либо когда балльная оценка физического усилия достигает 14 баллов по 20-балльной шкале Борга [35]. Таким образом, степ-тест Честера с возрастающей нагрузкой, как и другие модификации этого исследования, позволяют достичь только субмаксимальной нагрузки. По результатам степ-теста Честера можно рассчитать $\dot{V}O_{2\max}$ для оценки аэробной мощности пациента и подобрать для него тренирующий режим физической нагрузки.

Недостатком всех степ-тестов является непривычность такого вида нагрузки для многих пациентов, особенно имеющих патологию опорно-двигательного аппарата, которая может влиять на их результаты, а также отсутствие стандартизации всех параметров теста (высоты ступеньки, длительности исследования, скорости подъема на ступеньку, причин прекращения теста и т.д.), хотя в последние годы ведутся попытки стандартизировать степ-тест.

Тесты с ходьбой

Общие принципы

Тесты с ходьбой — это функциональные НТ, которые главным образом оценивают способность пациента переносить повседневные физические нагрузки, поскольку ходьба — это нагрузка, выполняемая ежедневно всеми, кроме наиболее тяжелых больных. Тесты с ходьбой весьма распространены в клинической практике, и в частности

в пульмонологии благодаря простоте, хорошей переносимости пациентами, сопоставимости с повседневными нагрузками и удовлетворительной корреляции результатов теста с состоянием пациента.

Тесты с ходьбой проводятся в прямом закрытом коридоре с ровным нескользким полом, при комфортной температуре воздуха. В помещении должны быть источник кислорода, нитроглицерин для подъязычного применения и сальбутамол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) или раствора для небулизации, а также телефон или другие средства связи для вызова реаниматолога при необходимости.

Согласно рекомендациям ATS и ERS, специалист, выполняющий тестирование, должен иметь подготовку по сердечно-легочной реанимации [36].

Показания [37]

1. Оценка эффективности проводимого лечения у больных со среднетяжелыми и тяжелыми заболеваниями бронхолегочной или сердечно-сосудистой системы.
2. Одномоментная оценка функционального состояния пациента и степени снижения его физических возможностей.
3. Определение индивидуального прогноза течения заболевания и летальности, в том числе перед хирургическими вмешательствами на легких (резекцией, трансплантацией и т.д.) (подробнее см. *Предоперационная оценка*).

Противопоказания

Поскольку во всех внелабораторных НТ пиковая ЧСС и $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ могут приблизиться к уровню, достигаемому при КРНТ, эксперты ATS и ERS считают, что абсолютные и относительные противопоказания к внелабораторным тестам не должны отличаться от противопоказаний для КРНТ (см. табл. 6.4). При наличии относительных противопоказаний решение о тестировании принимается индивидуально совместно с лечащим врачом. Стабильная стенокардия не является противопоказанием для внелабораторного НТ, однако перед исследованием пациент должен принять антиангинальные препараты и иметь при себе сублингвальный нитроглицерин. Все сопутствующие заболевания и лекарственные препараты, принятые больным перед тестированием, должны отражаться в протоколе исследования [36].

Подготовка пациента

Одежда и обувь пациента должны быть удобными для ходьбы. Во время тестирования больной должен использовать те приспособления, которыми он пользуется в повседневной жизни, и это следует отражать в протоколе исследования. Активные физические нагрузки не разрешаются как минимум за 2 ч до исследования, а перед началом НТ пациент должен побыть в состоянии покоя не менее 15 мин. Пациент сохраняет свой

Таблица 6.4. Противопоказания к внелабораторным нагрузочным тестам [36]

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
<p>Острый инфаркт миокарда (3–5 дней). Нестабильная стенокардия. Неконтролируемая аритмия с гемодинамической нестабильностью. Синкопальные состояния. Активный эндокардит. Острый миокардит / перикардит. Тяжелый клинически значимый аортальный стеноз. Декомпенсированный СН. Острая тромбоэмболия ЛА или инфарктная пневмония. Острый тромбоз нижних конечностей. Подозрение на расслаивающую аневризму аорты. Неконтролируемая БА. Отек легких. Сатурация кислорода SpO₂ в покое при дыхании атмосферным воздухом ≤85%*. ОДН. Другие острые состояния, которые могут: – повлиять на переносимость физической нагрузки; – прогрессировать после НТ (например, инфекции, почечная недостаточность, тиреотоксикоз). Ментальные нарушения с невозможностью сотрудничества с медицинским персоналом</p>	<p>Стеноз главной левой коронарной артерии. Стеноз отверстия сердечного клапана средней тяжести. Тяжелая нелеченая артериальная гипертензия с систолическим давлением 200 мм рт.ст. и диастолическим давлением 120 мм рт.ст. в покое. Тахи- или брадиаритмии. Атриовентрикулярная блокада высокой степени. Гипертрофическая кардиомиопатия. Выраженная легочная гипертензия. Беременность поздних сроков или осложненная. Электролитные нарушения. Ортопедические нарушения, затрудняющие ходьбу</p>

* В этом случае разрешается тестирование на фоне ингаляции O₂.

обычный режим приема лекарств. Если внелабораторное НТ планируется в один день с исследованием легочной функции, то сначала проводятся легочные функциональные тесты, а затем нагрузочные [36, 37].

Если пациент получает длительную кислородотерапию (ДКТ), ее режим сохраняется в день тестирования без изменений. Во время теста поток O₂ также остается неизменным (за исключением ситуаций, когда целью НТ является подбор дозы O₂, необходимой для повседневных нагрузок). При повторном НТ режим ДКТ и способ подачи O₂ должны быть такими же, что и при предыдущем исследовании. Если же в период после первого тестирования режим ДКТ был изменен в соответствии с состоянием больного, это отражается в протоколе повторного исследования [36, 37].

Способ доставки O₂ имеет большое значение, поскольку пациент либо несет кислородный баллон на плечевом ремне, либо толкает или тянет за собой концентратор O₂. Рекомендуется избегать ситуаций, когда во время теста баллон или концентратор передвигает медицинский работник, идя рядом с больным. Если же в силу тяжелого состояния больной не может самостоятельно перемещать источник O₂, медицинский работник должен во время тестирования идти немного сзади пациента, чтобы не побуждать его ускорить шаг [36].

Измерения

Перед тестированием необходимо оценить противопоказания к исследованию, измерить ЧСС, АД, SpO₂, исходные одышку и усталость по шкале Борга [35] или ВАШ и убедиться, что оде-

жда и обувь пациента подходят для выполнения теста. В конце исследования те же показатели измеряют повторно, а также спрашивают пациента о причинах, которые мешали ему ходить быстрее, и указывают их в протоколе. Тестирование прекращают досрочно при снижении SpO₂ <80%, появлении боли в груди, тяжелой одышки, судорог в мышцах нижних конечностей, пошатывания, профузного пота, выраженной бледности или цианоза [36, 37].

Для получения более надежных результатов внелабораторного НТ рекомендуется выполнять тест дважды с интервалом не менее 30 мин и выбирать лучшее значение. Перед началом второго теста ЧСС и SpO₂ должны вернуться к исходному уровню [36]. Повторные внелабораторные НТ должны выполняться в то же время суток, что и первое тестирование, во избежание внутрисуточной вариабельности результатов.

В прошедшие десятилетия было разработано множество тестов с ходьбой: с фиксированным временем (2-, 5-, 6-, 9- и 12-минутный), с фиксированным расстоянием (например, 100 м, 804,7 м, 2 км), с различной регуляцией скорости ходьбы (когда скорость выбирает сам пациент или скорость задается исследователем; когда скорость ходьбы остается постоянной в течение всего тестирования или постепенно возрастает), но большинство из них не получило широкого распространения в клинической практике. В настоящее время в мире используют три основных варианта внелабораторных НТ с ходьбой: 6-минутный тест (6-МТ), шаттл-тест с возрастающей нагрузкой (ШТВН) и шаттл-тест с постоянной нагрузкой (ШТПН).

6-минутный тест

6-МТ — тест с произвольной скоростью ходьбы. Пациента просят ходить как можно быстрее в течение 6 мин по ровной местности. Основным результатом исследования является расстояние в метрах, пройденное пациентом за 6 мин (6-МР).

Методика проведения 6-минутного теста

6-МТ высокочувствителен к изменениям методики его проведения, поэтому рекомендуется четко соблюдать технические требования, разработанные совместно ERS и ATS.

Коридор. Коридор маркируют через каждые 3 м. Начало и конец дистанции отмечают конусами (аналогичными оранжевым дорожным конусам), которые ставят на расстоянии 0,5 м от концов коридора (рис. 6.18). Стартовая линия отмечается на полу яркой лентой [37]. Рекомендуемая длина коридора должна составлять 15–50 м [36, 38].

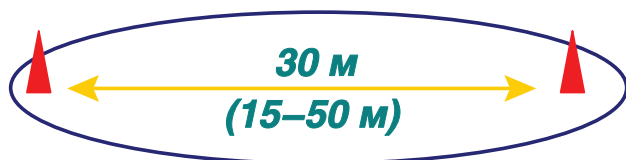


Рис. 6.18. Тест с 6-минутной ходьбой

Вспомогательные приспособления для ходьбы. Использование вспомогательных приспособлений для ходьбы, прежде всего роллаторов, увеличивает 6-МР на 2–46 м, или 1–14% (в среднем на 6,2%), причем этот эффект более выражен у больных с наибольшими нарушениями двигательной активности [38].

Кислород. Использование O_2 во время тестирования увеличивает 6-МР на 12–50 м, при этом имеет значение способ перемещения источника O_2 (самим пациентом или медицинским персоналом, использование тележки и т.д.) [38].

Прием лекарств. Бронходилататоры улучшают результат 6-МТ в среднем на 6–7 м. Эта разница не считается клинически значимой [38].

Общение с больным. Перед началом тестирования следует подробно объяснить больному его задачу. Исследователь должен проинструктировать пациента следующим образом: «Цель этого исследования — пройти за 6 мин как можно больше. Вы сами определяете интенсивность своей нагрузки. Возможно, у вас усилится одышка или появится усталость. При этом вы можете замедлить темп ходьбы, а если нужно, остановиться и отдохнуть. После отдыха следует продолжать ходьбу. Ходить нужно вперед и назад по коридору, обходя конусы. Поворачивать вокруг конусов нужно быстро и затем без задержки продолжать движение в обратном направлении» [37].

Установлено, что на результат 6-МТ оказывает значительное влияние словесная стимуляция пациента: если во время исследования потора-

пливать больного и просить его ускорить темп ходьбы, то результат теста можно увеличить на 41,5–66,5 м [39]. В связи с этим не рекомендуется разговаривать с пациентом во время тестирования. Можно лишь использовать стандартные ободряющие фразы: «Вы все делаете хорошо. Вам осталось ходить 5 мин», «Продолжайте так же хорошо выполнять задание. Осталось ходить 4 мин», «Все идет хорошо. Вы уже прошли половину», «Продолжайте так же. Вам осталось ходить всего 2 мин», «Вы все делаете правильно. Вам осталось ходить только 1 мин» [37]. Навязанное увеличение скорости ходьбы у больных с сердечно-сосудистой патологией влечет раннюю усталость и создает стресс, поэтому нельзя даже жестами требовать от больного ходить быстрее [37].

Если пациент во время исследования остановился и нуждается в отдыхе, таймер на это время не выключают. Если пациент отказывается продолжать ходьбу (или исследователь считает, что тест нужно прекратить), следует подвинуть кресло, усадить в него пациента и отметить в протоколе пройденное расстояние, время и причину преждевременного прекращения исследования.

За 15 с до завершения теста следует предупредить пациента, чтобы после просьбы остановиться он остановился там, где будет находиться в этот момент. Затем исследователь сам подходит к пациенту и при необходимости подкатывает к нему кресло. Точку остановки отмечают на полу куском яркой ленты либо другим маркером, затем подсчитывают пройденное расстояние в метрах.

Использование тредмила для выполнения 6-МТ в целях экономии пространства не рекомендуется, так как существенно сокращает 6-МР из-за непривычности такого вида ходьбы для большинства больных [36].

Параметры 6-минутного теста

Одышка. У больных с ХОБЛ 6-МР коррелирует с выраженностью одышки по шкале Борга ($r=0,39-0,49$), с одышкой при повседневных физических нагрузках ($r=0,54$) и качеством жизни ($r=-0,69-0,43$) [38].

Усталость. Субъективное ощущение усталости, как общей, так и усталости мышц нижних конечностей, является важным симптомом у больных с разнообразными бронхолегочными заболеваниями. При ХОБЛ этот симптом связан с выраженностью системного воспаления [38]. Для оценки усталости используют те же шкалы, что и для одышки; усталость оценивают в начале и в конце тестирования.

ЧСС. Во время 6-МТ рекомендуется регистрировать ЧСС до и после нагрузки, как правило, используя для этого пульсоксиметр. ЧСС вносит свой вклад в результат 6-МТ. Также при 6-МТ можно оценивать максимальную ЧСС, ЧСС через 2 мин после окончания теста (в период восстанов-

ления) и восстановление (снижение) ЧСС через 1 или 2 мин после окончания теста. Так, у больных ИЛФ пороговое значение снижения ЧСС через 1 мин после завершения 6-МТ (ЧСС₁), достоверно прогнозирующее летальность, составляет ≤ 13 в минуту. У больных с легочной артериальной гипертензией снижение ЧСС на < 16 в минуту через 1 мин после завершения 6-МТ было связано с риском клинического ухудшения [38].

Таким образом, ЧСС является обязательным параметром 6-МТ. Особое внимание следует уделять измерению ЧСС₁, хотя единые пороговые значения этого показателя для разных хронических бронхолегочных заболеваний пока отсутствуют.

SpO₂. Измерение SpO₂ во время 6-МТ позволяет выявить десатурацию на фоне физической нагрузки у больных, у которых в состоянии покоя показатели газообмена нормальные. Под десатурацией понимают снижение SpO₂ во время 6-МТ на $> 4\%$ исходного значения или менее 90% [38]. Десатурация на фоне нагрузки связана с более низкой повседневной физической активностью, более быстрым снижением легочной функции и неблагоприятным прогнозом заболевания [36]. У больных с ХОБЛ 6-МТ чаще выявляет десатурацию на фоне физической нагрузки, чем НТ на велоэргометре [40, 41]. Надежное измерение SpO₂ во время 6-МТ возможно только при наличии адекватной пульсовой волны, что может быть проблематичным у больных с поражением легких на фоне системной склеродермии или при другой патологии периферических сосудов.

Десатурация во время 6-МТ имеет прогностическое значение при ХОБЛ, ИЗЛ, легочной артериальной гипертензии и системной склеродермии с поражением легких и связана с более тяжелым течением заболевания, более выраженной одышкой при физической нагрузке, дисфункцией скелетной мускулатуры и снижением повседневной физической активности [38].

В настоящее время рекомендуется измерять SpO₂ непрерывно в течение всего 6-МТ. Это обеспечивает большую безопасность исследования и позволяет более точно установить степень десатурации, поскольку у больных, которым приходится останавливаться в процессе тестирования, SpO₂ может максимально снижаться перед вынужденной остановкой и снова повышаться за время отдыха [38]. Масса пульсоксиметра не должна превышать 900 г, чтобы не создавать дополнительную нагрузку [37].

Помимо обычного измерения SpO₂, существуют и другие показатели десатурации.

Произведение расстояния и сатурации (ПРС), измеряемое в метр-процентах, м/% (результат умножения 6-МР в метрах на минимальную за время теста SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом). У больных ИЛФ ПРС ≤ 200 м% связано с возрастанием риска летальности в 6,5 раза [42]. У больных саркоидозом ПРС более тесно коррелирует с

легочной функцией, одышкой и газообменом, чем 6-МР [43], хотя пока нет данных о прогностическом значении этого показателя при саркоидозе.

Площадь десатурации — площадь между кривой SpO₂, измеряемой каждую минуту 6-МТ, и 100% уровнем сатурации. Чем больше площадь десатурации, тем более выражена десатурация в целом во время 6-МТ [44]. У больных ИЛФ увеличение площади десатурации на 10 единиц сопровождалось повышением риска летального исхода в 1,3 раза [44], однако этот показатель пока не получил широкого распространения.

Показатель *соотношения расстояния и десатурации* представляет собой комбинацию 6-МР и площади десатурации и тесно связан с тяжестью ИЗЛ [45], хотя точное прогностическое значение этого соотношения пока не изучено.

Таким образом, в последние годы появились новые показатели десатурации при 6-МТ, которые пока используются преимущественно у больных с ИЗЛ.

Работа в 6-МТ. На энергию, затрачиваемую больным при выполнении 6-МТ (работу), оказывает влияние масса тела больного. Работа в 6-МТ вычисляется как произведение 6-МР и массы тела больного; этот показатель позволяет лучше оценить величину нагрузки, чем 6-МР. Работа в 6-МТ более тесно, чем 6-МР, коррелирует с V'O_{2peak} ($r=0,67-0,81$ по сравнению с $0,40-0,54$) и TLCO ($r=0,60-0,70$ по сравнению с $0,35-0,46$) [38]. Однако более подробная информация об этом показателе пока отсутствует.

Безопасность 6-минутного теста

Осложнения во время проведения 6-МТ встречаются крайне редко. Наиболее частые нежелательные явления при 6-МТ — десатурация $< 80\%$, боль в грудной клетке и тахикардия, которые встречаются примерно у 6% больных, быстро исчезают после прекращения теста и не имеют отдаленных последствий. Появление других выраженных симптомов также служит поводом прекращения исследования и не рассматривается большинством авторов как осложнение [36]. С другой стороны, безопасность 6-МТ у больных с выраженной десатурацией ($< 80\%$) не изучалась [38].

Интерпретация результатов 6-минутного теста

Тренирующий эффект. При повторном проведении 6-МТ с интервалом от нескольких часов до 10 дней после первого тестирования 6-МР увеличивалось у 50–87% больных с ХОБЛ в среднем на 26,3 м, у 86% больных ИЗЛ в среднем на 19,55 м. У больных МВ улучшение 6-МР при повторном тестировании было менее выраженным и составило в среднем 4,18 м [38].

Таким образом, тренирующий эффект может быть достаточно велик и существенно влиять на оценку эффективности лечения или динамики функционального состояния больного. В этих

ситуациях тестирование проводят дважды и выбирают лучшее значение 6-МР [36].

Должные величины 6-МР. В настоящее время существует 17 уравнений для расчета должного 6-МР (табл. 6.5). Различия в должных величинах, полученных разными авторами, объясняются расовыми и этническими различиями между популяциями, участвовавшими в исследованиях, и разными методиками проведения теста [38].

В связи с большой вариабельностью должных величин, полученных разными авторами, эксперты ATS/ERS рекомендуют по возможности рассчитывать должные величины 6-МР отдельно для каждой популяции больных.

Корреляция с показателями КРТН. У больных с различными хроническими бронхолегочными заболеваниями взаимосвязь 6-МР с $V'O_{2peak}$, рассчитанным при КРТН, по данным разных авторов, колеблется от умеренной до сильной с коэффициентом корреляции $r=0,4-0,8$ [38].

Сопоставление пиковых показателей реакции кардиореспираторной системы на физическую нагрузку в ходе 6-МТ и КРТН у больных с ХОБЛ, ИЗЛ и легочной артериальной гипертензией в большинстве случаев не выявило достоверной разницы между достигнутыми $V'O_{2peak}$ и пиковой ЧСС. Напротив, $V'CO_{2peak}$, пиковая вентиляция и RER во время 6-МТ были значительно ниже, чем при КРТН [38].

Взаимосвязь 6-МР с тяжестью и клиническими исходами заболевания. 6-МР коррелирует, хотя и не очень тесно, с таким показателем тяжести ХОБЛ, как $ОФВ_1$ ($r=0,31-0,70$), а при ИЗЛ — с форсированной жизненной емкостью (ФЖЕЛ) ($r=0,10-0,40$) и TLCO ($r=0,42-0,61$) [38]. У больных МВ 6-МР также коррелирует с $ОФВ_1$ ($r=0,53$) и ФЖЕЛ ($r=0,62$), у больных легочной артериальной гипертензией — со средним давлением в ЛА ($r=-0,20-0,62$) [38].

Таблица 6.5. Уравнения для расчета должных величин 6-минутного теста [38]

Авторы и год публикации	Пол больных	Уравнения для расчета должных величин 6-МР
Casanova et al., 2011	Мужчины	$361-(B \times 4)+(P \times 2)+(3 \times ЧСС_{\max\%должн.})-(M \times 1,5)$
	Женщины	$361-(B \times 4)+(P \times 2)+(3 \times ЧСС_{\max\%должн.})-(M \times 1,5)-30$
Dourado et al., 2011	Все	$299,296-(2,728 \times B)-(2,160 \times M)+(361,731 \times P^*)+(56,386 \times \text{пол}^{\#})$
	Все	$109,764-(1,794 \times B)-(2,383 \times M)+(423,110 \times P^*)+(2,422 \times \text{сила мышц}^{\S})$
Hill et al., 2011	Все	$970,7+(-5,5 \times B)+(56,3 \times \text{пол}^{\#})$
Soares et al., 2011	Все	$511+(P^* \times 0,0066)-(B^2 \times 0,030)-(ИМТ^2 \times 0,068)$
Osses et al., 2010	Мужчины	$530-(3,31 \times B)+(2,36 \times P)-(1,49 \times M)$
	Женщины	$457-(3,46 \times B)+(2,61 \times P)-(1,57 \times M)$
Alameri et al., 2009	Все	$(2,81 \times P)+(0,79 \times B)-28,5$
Ben Saad et al., 2009	Все	$750,50-(160 \times \text{пол}^f)-(5,14 \times B)-(2,23 \times M)+(2,72 \times P)$
Iwama et al., 2009	Все	$622,461-(1,846 \times B)+(61,503 \times \text{пол}^{\#})$
Jenkins et al., 2009	Мужчины	$867-(5,71 \times B)+(1,03 \times P)$
	Женщины	$525-(2,86 \times B)+(2,71 \times P)-(6,22 \times ИМТ)$
Masmoudi et al., 2008	Все	$299,8-(4,43 \times B)+(342,6 \times P^*)-(1,46 \times M)+(62,5 \times \text{пол}^f)$
Camarri et al., 2006	Все	$64,69+(3,12 \times P)+(2,29 \times ОФВ_1)$
	Все	$216,90+(4,12 \times P)-(1,75 \times B)-(1,15 \times M)-(34,04 \times \text{пол}^f)$
Chetta et al., 2006	Все	$518,853+(1,25 \times P)-(2,816 \times B)-(39,07 \times \text{пол}^f)$
Poh et al., 2006	Все	$(5,50 \times ЧСС_{\max} / ЧСС_{\max\%должн.})+(6,94 \times P)-(4,49 \times B)-(3,51 \times M)-473,27$
Gibbons et al., 2001	Все	$868,8-(B \times 2,29)-(\text{пол}^f \times 74,7)$
Enright et al., 2003	Мужчины	$510+(2,2 \times P)-(0,93 \times M)-(5,3 \times B)$
	Женщины	$493+(2,2 \times P)-(0,93 \times M)-(5,3 \times B)$
Troosters et al., 1999	Все	$218+(5,14 \times P)-(5,32 \times B)-(1,80 \times M)+(51,31 \times \text{пол}^{\#})$
Enright et al., 1998	Мужчины	$(7,57 \times P)-(5,02 \times B)-(1,76 \times M)-309$
	Женщины	$(2,11 \times P)-(2,29 \times M)-(5,78 \times B)+667$
	Мужчины	$1,140-(5,61 \times ИМТ)-(6,94 \times B)$
	Женщины	$1,017-(6,24 \times ИМТ)-(5,83 \times B)$

Примечание: В — возраст; P — рост; M — масса тела. * Рост в метрах. # Мужской пол = 1, женский = 0. [§] Имеется в виду сила мышц кисти, измеренная динамометром. ^f Мужской пол = 0, женский = 1. ИМТ — индекс массы тела; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Более короткое 6-МР связано с более высокой летальностью у больных с ХОБЛ, в меньшей степени — у больных с ИЗЛ и легочной артериальной гипертензией. Менее тесная связь выявлена между 6-МР и риском госпитализаций больных с ХОБЛ и ИЗЛ [36].

Минимальная клинически значимая разница 6-МР. Минимальная клинически значимая разница 6-МР для взрослых больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями составляет около 30 м (25–33 м) вне зависимости от исходных характеристик больного или конкретного заболевания [36].

Динамика 6-МР на фоне лечения. У больных с ХОБЛ среднее улучшение 6-МР на фоне лечения, в первую очередь легочной реабилитации, составляет в среднем 48 м, при разрешении обострения ХОБЛ — в среднем 78 м. У больных с ИЗЛ улучшение 6-МР в среднем составляет 39 м, у больных легочной артериальной гипертензией — 34 м [38].

Таким образом, 6-МТ надежно отражает эффективность терапии большинства хронических бронхолегочных заболеваний. Физическая реабилитация в большей степени улучшает 6-МР, чем лекарственная терапия.

Шаттл-тесты

Шаттл-тест — внелабораторный НТ с ходьбой в заданном темпе. Скорость ходьбы регулируется предварительно записанными звуковыми сигналами. Пациент получает инструкции ходить уверенным шагом с такой скоростью, чтобы к моменту следующего звукового сигнала достичь противоположного конца дистанции.

Нагрузка в шаттл-тесте может постепенно нарастать (ШТВН) или оставаться на одном уровне в течение всего исследования (ШТПН).

Методика проведения

Шаттл-тест проводится на более короткой, чем 6-МТ, дистанции — 10 м, ограниченной, как и в 6-МТ, яркими дорожными конусами, расположенными на расстоянии 0,5 м от концов дистанции, для того чтобы пациент не сокращал расстояние (рис. 6.19). В начале теста пациенту дают подробные инструкции; необходимо убедиться, что он понял поставленную перед ним задачу. Тест начинается по тройному сигналу, в этот момент пациент начинает ходьбу, а исследователь включает таймер.



Рис. 6.19. Шаттл-тест

Во время теста исследователь должен постоянно держать пациента в поле своего зрения и быть уверенным, что он проходит нужное число кругов на каждом этапе теста, поэтому рекомендуется считать пройденные пациентом круги вручну.

Тест прекращается, когда: 1) пациент сообщает или показывает жеста, что не может далее продолжать ходьбу; 2) исследователь считает, что пациент не может далее продолжать ходьбу из-за ухудшения состояния; 3) исследователь видит, что пациент не успевает поддерживать нужную скорость ходьбы и достичь противоположного конуса к очередному сигналу (находится к моменту звукового сигнала на расстоянии $>0,5$ м от конуса); при этом исследователь сначала просит пациента ускорить темп ходьбы, и если пациент не в состоянии эффективно увеличить скорость, тест прекращается. Также тест прекращается, если SpO_2 снижается $<80\%$.

Кроме того, исследование может быть прекращено по инициативе пациента, если он чувствует, что не может продолжать ходьбу, чаще всего из-за одышки. Однако могут быть и другие причины, побудившие пациента прервать исследование, например усталость ног, боль в ногах или спине и т.д.

Независимо от причины прекращения шаттл-теста по его окончании исследователь должен подсчитать пройденное пациентом расстояние в метрах по числу завершённых кругов [36].

Навязывание скорости ходьбы извне повышает объективность шаттл-теста и улучшает его воспроизводимость по сравнению с 6-МТ, позволяет стандартизировать величину физической нагрузки. Однако недостатком этого теста является больший, чем в тестах с произвольной скоростью ходьбы, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что обуславливает менее широкое его распространение [38].

Шаттл-тест с возрастающей нагрузкой

Методика проведения. Впервые методика ШТВН описана в 1992 г. для оценки физических возможностей больных с ХОБЛ [46]. В табл. 6.6 представлены инструкции для ШТВН.

Подобно КРНТ, ШТВН состоит из нескольких уровней (см. табл. 6.7), каждый длительностью 1 мин. Начальная скорость составляет 0,5 м/с и увеличивается каждую минуту на 0,17 м/с, при этом время между звуковыми сигналами соответственно укорачивается. Нагрузка может наращиваться более плавно («облегченный» вариант шаттл-теста, при котором тестирование заканчивается на 10-м уровне) [46] либо более активно (модифицированный вариант шаттл-теста, который насчитывает 12 уровней, при этом к концу тестирования скорость ходьбы и суммарная нагрузка будут выше, чем в первом варианте). На последнем 12-м уровне скорость ходьбы составляет 2,37 м/с [47]. Соответственно темпам увеличения нагрузки увеличивается число кругов, которые пациент должен пройти на каждом уровне. Так, в течение 1-й минуты пациент должен пройти 3 круга или 1 круг за 20 с, а на 2-й минуте он должен пройти 4 круга и т.д. Если пациент достиг конца дистанции раньше,

Таблица 6.6. Инструкции для пациента по выполнению шаттл-теста с возрастающей нагрузкой [36]

ШТВН
Цель теста с возрастающей нагрузкой — пройти как можно больше туда и обратно вдоль 10-метровой дистанции. Скорость ходьбы будет диктоваться звуковыми сигналами
Вы должны ходить спокойным шагом так, чтобы в момент звучания каждого звукового сигнала дойти до конца дистанции и успеть повернуть вокруг конуса. Поначалу ваша скорость ходьбы будет очень медленной, но она будет возрастать каждую минуту. Каждый одиночный сигнал означает конец круга, каждый тройной сигнал — увеличение скорости ходьбы. Вы можете остановиться, только если больше не можете из-за одышки продолжать ходьбу с требуемой скоростью или не успеваете дойти до конца дистанции к моменту очередного сигнала
Нагрузка в этом исследовании нарастает до максимальной. Это означает, что в начале исследования ходить легче, а к концу все труднее. Первый круг вы должны пройти за 20 с, поэтому не развивайте сразу большую скорость. Исследование начнется через 15 с, поэтому приготовьтесь к старту. Начинайте идти после 4-секундного обратного отсчета и последующего за ним тройного сигнала

чем прозвучал сигнал, он должен остановиться и продолжать ходьбу только после сигнала. В течение 1-й минуты, когда скорость ходьбы самая медленная, исследователь может идти рядом с больным, чтобы помочь ему понять суть теста, но уже со 2-й минуты пациент должен ходить самостоятельно. Поскольку скорость ходьбы возрастает каждую минуту после каждого тройного сигнала, в этот момент разрешается напоминать пациенту: «Вам надо увеличить скорость ходьбы». Это единственная фраза, которую исследователь может говорить пациенту во время исследования. Скорость ходьбы возрастает до тех пор, пока пациент не перестанет успевать пройти нужное расстояние до следующего звукового сигнала или когда он не сможет поддерживать нужную скорость из-за одышки/усталости. Максимальная продолжительность теста составляет 10 мин для облегченного варианта и 12 мин для модифицированного варианта [46] (табл. 6.7).

Тренирующий эффект. При повторном проведении ШТВН возможно появление тренирующего эффекта с разницей между результатами в 9–25 м (в среднем 20 м). Это достаточно большая раз-

ница, которая создает необходимость повторного тестирования, особенно при первом обследовании больного [38].

Параметры ШТВН. Основным показателем ШТВН является пройденное расстояние, измеренное с точностью до 10 м (по числу завершенных дистанций). Кроме этого, результат теста можно представить как число кругов и как достигнутый уровень. Перед началом и по окончании ШТВН измеряют ЧСС и АД, SpO₂, одышку и усталость ног; по результатам теста можно рассчитать V'O₂ и максимальную вентиляцию. Десатурация в ШТВН более выражена, чем при 6-МТ. SpO₂ и ЧСС целесообразно мониторировать непрерывно во время тестирования для выявления максимальной десатурации и пиковой ЧСС [38].

Оценка результатов шаттл-теста с возрастающей нагрузкой

Должные величины ШТВН. В настоящее время предложены три варианта уравнений для расчета должных величин ШТВН, однако использование всех этих уравнений в клинической практике ограничено, так как они выведены для представителей бразильской популяции — здоровых добровольцев

Таблица 6.7. Протокол шаттл-теста с возрастающей нагрузкой [46]

Уровень	«Облегченный»		Модифицированный	
	скорость, м/с	число кругов в одном уровне	скорость, м/с	число кругов в одном уровне
1	0,62	3	0,50	3
2	0,72	4	0,67	4
3	0,82	4	0,84	5
4	0,92	5	1,01	6
5	1,02	6	1,18	7
6	1,12	6	1,35	8
7	1,22	7	1,52	9
8	1,32	7	1,69	10
9	1,41	8	1,86	11
10	1,52	9	2,03	12
11			2,20	13
12			2,37	14

и больных с ХОБЛ или кардиологическими заболеваниями, и возможность экстраполяции этих должных величин на другие популяции и больных с другими заболеваниями неизвестна. Кроме того, должные величины, полученные в этих исследованиях, существенно различаются между собой, что, вероятно, связано с методологическими различиями в выполнении шаттл-теста [47].

Минимальная клинически значимая разница для ШТВН у больных с ХОБЛ составляет 47,5 м [38]. Данные для других заболеваний отсутствуют.

Динамика ШТВН на фоне лечения. Динамика результата ШТВН на фоне разных видов терапии изучалась всего в нескольких исследованиях с участием только больных с ХОБЛ. В целом пройденное расстояние увеличивалось на фоне терапии бронхолитиками на 13,2 м, кислородотерапии — на 33,2 м, физической реабилитации — на 64,35 м [38].

Взаимосвязь ШТВН с клиническими исходами заболевания. Согласно данным литературы, ШТВН является надежным показателем физического состояния больных с ХОБЛ. Результат ШТВН достоверно прогнозирует выживаемость и риск повторных госпитализаций у больных с ХОБЛ [38]. Пороговым значением ШТВН, связанным с повышением летальности (в 2,8 раза), является 170 м, однако этот результат был получен пока в единственном исследовании [48].

Корреляция с показателями КРНТ. $\dot{V}O_{2peak}$, пиковая величина работы и расстояние, пройденное в ШТВН, тесно коррелируют с показателями максимальной нагрузки в КРНТ ($r=0,75-0,88$), при этом $\dot{V}O_2$ одинаково для обоих тестов. По данным некоторых авторов, оба теста вызывают одинаковую кардиореспираторную реакцию на физическую нагрузку. Таким образом, ШТВН позволяет надежно оценить физические возможности больных с ХОБЛ при такой же кардиореспираторной реакции, что и КРНТ. Другие физиологические показатели (максимальная продукция CO_2 , максимальная легочная вентиляция) при ШТВН ниже, чем при КРНТ [36, 38].

Безопасность ШТВН. В литературе отсутствуют сообщения об осложнениях во время ШТВН [38].

Шаттл-тест с постоянной нагрузкой

ШТПН, в отличие от 6-МТ и ШТВН, оценивает не переносимость физической нагрузки, а выносливость. В этом варианте шаттл-теста, как и в предыдущем, скорость ходьбы задается извне звуковым сигналом, но частота его остается неизменной на протяжении всего исследования.

Методика проведения. ШТПН является производным ШТВН, поэтому основные принципы его выполнения те же, что и для ШТВН. Пациент должен ходить по 10-метровой дистанции, поворачивая вокруг конусов по сигналу, записанному с одинаковыми интервалами времени. Скорость ходьбы рассчитывается заранее и должна со-

ставлять 85% скорости, достигнутой пациентом в предварительно проведенном ШТВН ($\dot{V}O_{2peak}$ 70–85% уровня, достигнутого в ШТВН) [38].

Перед тестированием пациенту ставят задачу ходить максимально долго с одинаковой скоростью.

ШТПН начинается с «разогрева» длительностью около 1,5 мин, когда пациент ходит с более медленной скоростью для «привыкания» к дистанции. Затем скорость ходьбы повышается до рассчитанной и не меняется до конца исследования. Момент повышения скорости, как и в ШТВН, определяется звуковым сигналом. Таймер включают только по окончании периода «разогрева». Завершение ШТПН определяется теми же условиями, что и ШТВН. Максимальная продолжительность теста 20 мин [36, 49].

Общение с пациентом. В литературе отсутствуют данные о влиянии различных ободряющих фраз на результат ШТПН, тем не менее рекомендуется ограничить общение с пациентом единственной фразой: «Вам надо увеличить скорость ходьбы» [36].

Повторное тестирование. При необходимости возможно выполнить повторный ШТПН с интервалом 40 мин и выбрать лучший из полученных результатов [49]. Однако если ШТПН и предшествующий ему ШТВН проводятся в один день, повторное тестирование необязательно [50].

Оценка результатов

Обычно результатом ШТПН является время, в течение которого пациент выполнял заданную физическую нагрузку, но иногда результат выражают в метрах [38].

Должные величины для ШТПН в настоящее время отсутствуют.

Динамика результатов ШТПН на фоне лечения. Ингаляция O_2 во время тестирования увеличивает результат ШТПН в среднем на 273 с, однако этот эффект зависит от того, передвигает пациент самостоятельно источник кислорода или это делает идущий рядом исследователь [38], хотя эти данные получены в единичных исследованиях, а потому недостаточно надежны.

Минимальная клинически значимая разница для ШТПН составляет 65 с или 85 м, но получена только для бронхолитической терапии больных с ХОБЛ [38].

Взаимосвязь шаттл-теста с возрастающей нагрузкой с клиническими исходами заболевания

В настоящее время нет данных о сопоставимости результатов ШТПН с другими НТ, включая КРНТ, и о прогностическом значении ШТПН.

Таким образом, нагрузка в ШТПН очевидно высокая, но она стабильная и соответствует проанализированным ранее физическим возможностям пациента. Данный тест также представляет собой компромисс между интенсивностью и продолжительностью нагрузки, поскольку окончание теста не программируется заранее. Этот момент

можно рассматривать как недостаток, потому что тест может продолжаться очень долго, если интенсивность нагрузки недостаточно высока. По этой причине шаттл-тесты не подходят для здоровых людей, так как для достижения субмаксимальной и тем более максимальной нагрузки им потребуются слишком большая скорость ходьбы и длительное время исследования.

Другой недостаток ШТПН — необходимость предшествовавшего НТ с возрастанием нагрузки.

Заключение

В настоящее время в мире используются три варианта внелабораторных НТ: 6-МТ, ШТВН и ШТПН. Все эти тесты могут использоваться у больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями.

Внелабораторные НТ применяются в клинической практике для оценки физических возможностей пациента (пиковой переносимости физической нагрузки или выносливости), выявления факторов, ограничивающих физическую толерантность (одышка, усталость, мышечно-скелетные ограничения) и оценки эффективности лечения. Некоторые внелабораторные НТ, в первую очередь 6-МТ, могут применяться для прогнозирования исходов и течения заболевания (летальности, риска повторных госпитализаций). Кроме того, можно использовать внелабораторные НТ для выбора интенсивности тренировок в программах легочной реабилитации.

Выбор одного из трех вариантов внелабораторных НТ определяется техническими возможностями: 6-МТ требует наличия коридора длиной около 30 м; если такой коридор отсутствует, то рекомендуется проводить шаттл-тест. С другой стороны, благодаря более длительному существованию 6-МТ, объем собранной в мире информации о нем значительно превышает объем данных по шаттл-тестам.

И 6-МТ, и шаттл-тесты позволяют достичь уровня $V'O_2$, близкого к уровню в КРНТ, однако физиологическая реакция организма в ШТВН больше похожа на реакцию в КРНТ в силу регулируемой извне скорости ходьбы, в отличие от произвольной скорости в 6-МТ. Показатели, получаемые в ходе внелабораторных НТ, тесно коррелируют с клинически значимыми показателями КРНТ, что свидетельствует об объективности этих тестов и достоверности получаемых результатов.

Список литературы

См. 

6.3. Предоперационная оценка

А.В. Черняк

Пациенты, перенесшие торакальное хирургическое вмешательство, существенно отличаются от пациентов после кардиологической операции. Риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеваниями органов дыхания является значительным, но риск развития осложнений со стороны дыхательной системы вносит не меньший, если не более высокий вклад в послеоперационную летальность и осложнения у этой группы пациентов (рис. 6.20) [1].

Исследования последних десятилетий были направлены на то, чтобы еще до операции определить критерии, которые позволяют предсказать индивидуальный риск развития послеоперационных осложнений и летального исхода [1–4]. Основной задачей предоперационной оценки пациентов, направляемых на торакальное хирургическое вмешательство, является выявление пациентов с высоким риском серьезных операционных осложнений (в том числе «неоперабельных», т.е. пациентов, которым не рекомендуется оперативное лечение), разработка алгоритма операцион-

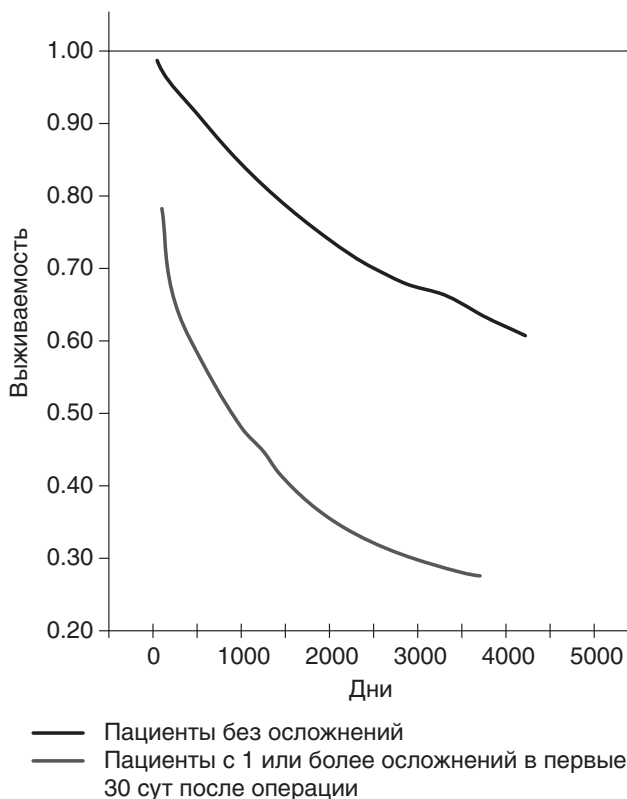


Рис. 6.20. Влияние послеоперационных легочных осложнений (в первые 30 дней после операции) на выживаемость пациентов (From Khuri S.F., Henderson W.G., DePalma R.G. et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005. 242 (3). P. 326–341)

ных и послеоперационных мероприятий, адекватные рекомендации по тактике ведения больных в предоперационный период, что позволит снизить риск интра- и послеоперационных осложнений и длительность нетрудоспособности.

Осложнения со стороны дыхательной системы

При торакальном хирургическом вмешательстве послеоперационные легочные осложнения (ПЛО) встречаются чаще (19–59%), чем при хирургическом вмешательстве в верхнем или нижнем отделе брюшной полости (16–17 и 0–5% соответственно) [5]. Такой большой разброс частоты ПЛО обусловлен различным подходом в определении ПЛО. Как правило, к ПЛО относят нозокомиальную пневмонию, ателектаз легкого (доли или целого легкого), ОДН, легочную эмболию, острый РДС, пневмоторакс, бронхоспазм, аспирационный пневмонит [6]. При этом чаще всего наблюдаются следующие осложнения со стороны дыхательной системы: ателектаз легкого, послеоперационная пневмония и ДН [7].

Ателектаз легкого

Ателектаз — наиболее распространенное послеоперационное легочное осложнение. При анестезии объемы легких быстро изменяются, остаются уменьшенными во время хирургического вмешательства и иногда в послеоперационный период. Легочная дисфункция характеризуется длительным снижением объема легких, приводит к развитию ателектазов и гипоксемии [8]. Снижение ЖЕЛ и ОФВ₁, а также сопутствующее увеличение альвеолярно-артериальной разницы парциального давления кислорода ($P_A O_2 - P_a O_2$) отмечаются через неделю после оперативного вмешательства в грудной или брюшной полости даже при условии, что легкие не были затронуты. При общей анестезии увеличение $P_A O_2 - P_a O_2$ и альвеолярно-артериальной разницы парциального давления углекислого газа ($P_A CO_2 - P_a CO_2$) может способствовать снижению эластичности легочной ткани, увеличению шунтирования крови, мертвого пространства и уменьшению эффективности вентиляции в результате рассогласования механизмов вентиляции и перфузии [9]. Ателектазы возникают преимущественно в дорсальных, каудальных отделах легких у лежачих пациентов, и объем поражения может достигать 10% всей легочной ткани [10].

Компрессия легочной ткани медиастинальными органами и давлением брюшной полости (снижение ФОЕ легких), а также изменение механики дыхания (снижение тонуса дыхательных мышц, изменения геометрии грудной клетки и диафрагмы) являются причинами развития ателектазов и соответственно гипоксемии [10]. Как правило, после абдоминального хирургического вмешательства с

применением общей анестезии даже у пациентов, не входящих в группу риска, рентгенологически выявляются ателектазы [11]. При применении положительного конечно-экспираторного давления (РЕЕР) ателектазы обычно расправляются [12]. В лежачем положении пациента при применении общей анестезии диафрагма движется в краниальном направлении, способствуя уменьшению легочных объемов. Было отмечено, что у пациентов с выраженным послеоперационным снижением ФОЕ вероятность ПЛО наиболее высока [13]. Послеоперационные ателектазы возникают не только в результате снижения сократительной способности диафрагмы и ограничения дыхательных движений, связанных с послеоперационной болью, но и в результате уменьшения возбуждения диафрагмального нерва [14]. Кроме того, спадение альвеол может происходить в результате вдыхания газовых смесей с низким содержанием азота во время анестезии [9]. После абдоминального хирургического вмешательства дыхание пациентов обычно частое и поверхностное с тенденцией к парадоксальному движению брюшной стенки, что также способствует развитию ателектазов [11]. Ателектазы сохраняются до 2 дней после хирургического вмешательства, а после лапароскопии у пациентов без избыточной массы тела — в течение 24 ч [10, 15]. У пациентов, страдающих ожирением, объем ателектазов больше и дольше период их разрешения [15].

Применение обезболивающих средств и/или послеоперационные процедуры, направленные на увеличение объема легких (например, лечение интермиттирующим положительным давлением, побудительная спирометрия, тренировка инспираторных мышц), уменьшают послеоперационную легочную дисфункцию, однако полностью не предотвращают развитие ателектазов [15]. Было показано, что большинство мероприятий, разработанных для увеличения объема легких и раскрытия ателектазов, одинаково эффективны [15].

Послеоперационная пневмония

В послеоперационном периоде пациенты стараются подавлять кашель, чтобы избежать усиления боли в месте рассечения, что затрудняет выведение бронхиального секрета. Кашель способствует очищению дыхательных путей только при адекватном экспираторном потоке. У пациентов с обструктивными заболеваниями органов дыхания экспираторный поток снижен исходно, следовательно, существует предрасположенность к тому, что кашель будет неэффективным. Послеоперационное снижение легочных объемов (в том числе ОФВ₁) также способствует снижению эффективности кашля. Кроме того, при торакальных операциях повреждается мускулатура грудной клетки, что может приводить к снижению растяжимости грудной клетки [16]. При повреждении экспираторных дыхательных мышц эффективность кашля

временно снижается, усиливая застой бронхиального секрета в дыхательных путях.

Развитию пневмонии может способствовать нарушение мукоцилиарного клиренса в послеоперационный период [17]. Механизм нарушения мукоцилиарного клиренса не до конца ясен, предполагают, что основной причиной является эффект, оказываемый ингаляционными анестезирующими средствами, а также травмирование трахеи при интубации [18]. Свой вклад вносят послеоперационное уменьшение подвижности больного, диафрагмальная дисфункция и обезболивающий эффект лекарственных препаратов.

Риск пневмонии также возрастает при наличии инфекции респираторного тракта, даже при отсутствии очевидной клинической картины. Carrel и соавт. обнаружили, что пневмонии чаще развиваются у тех больных, у которых, несмотря на назначение антибактериальной терапии, в операционном аспирате из трахеи были обнаружены патогенные микроорганизмы (у 8 пациентов из 26). При отсутствии патогенной флоры пневмония развивалась редко (у 1 пациента из 72) [19]. Таким образом, предоперационная подготовка пациента должна включать выявление возможной инфекции дыхательных путей с тем, чтобы при необходимости назначать антибактериальную терапию для снижения риска развития послеоперационной пневмонии. У пациентов, постоянно продуцирующих мокроту, выявление инфекции может быть затруднено. В этом случае клинические признаки (изменение цвета и количества мокроты, возникновение одышки) должны настораживать в плане возможного инфицирования дыхательных путей и будет полезным назначение антибиотиков [20].

Дыхательная недостаточность

ДН возникает не у всех пациентов в послеоперационном периоде. Развитие ДН зависит от типа хирургического вмешательства, его продолжительности и индивидуальных особенностей пациента [21]. О ДН говорят в тех случаях, когда продолжительность механической вентиляции легких составляет более 48 ч либо проводится реинтубация. Как правило, ДН развивается у пациентов с тяжелыми обструктивными заболеваниями при торакальном или абдоминальном (в верхних отделах брюшной полости) хирургическом вмешательстве. Samuels и соавт. проанализировали результаты операций аортокоронарного шунтирования. Продолжительная механическая вентиляция легких потребовалась 7% пациентов, страдающих ХОБЛ ($n=191$), и только в 3% случаев при отсутствии ХОБЛ ($n=1738$) [22].

Дооперационная задержка углекислого газа (CO_2), избыточная масса тела пациента, сепсис и состояние шока также увеличивают риск развития послеоперационной ДН. Уменьшение легочных объемов и скорости потока после оперативного лечения приводят к тому, что у пациентов в после-

операционный период возникает несоответствие между вентиляторным обеспечением и вентиляторным запросом. Проблема выведения CO_2 , как правило, возникает у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов дыхания. У таких пациентов вентиляция может быть не только существенно снижена, но также и неэффективна, что проявляется в увеличении отношения физиологического мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t). Степень нарушения отношения V_d/V_t можно вычислить, измеряя продукцию CO_2 , артериальную концентрацию CO_2 и минутный объем вентиляции [23].

Послеоперационное инфицирование с лихорадкой приводит к усилению метаболизма, что вызывает повышение продукции CO_2 и способствует развитию острого респираторного ацидоза с последующей ДН [24]. Кроме того, питание с высоким содержанием углеводов, увеличивая RER, может тоже способствовать увеличению продукции CO_2 и вентиляторного запроса.

Торакальная хирургия

У пульмонологических больных основным видом хирургического вмешательства является резекция легкого при раке легкого. Радикальная операция (лобэктомия или пневмонэктомия) является лучшим шансом лечения у больных раком легких, особенно это относится к пациентам с раком в стадии IA и IB. Неутешительные результаты, связанные с консервативным лечением рака легких, применение новых хирургических методов, улучшение анестезиологического пособия и послеоперационного ведения привели к росту числа пациентов, ранее считавшихся неоперабельными, и к пересмотру критериев оценки «операбельности» больного. Falcoz и соавт. проанализировали базу данных Французского общества торакальной и сердечно-сосудистой хирургии, включавшую данные более 15 000 пациентов, и предложили прогностическую модель, получившую название Thoracoscore (Thoracic Surgery Scoring System). Thoracoscore позволяет оценить риск хирургического вмешательства с помощью оценки 9 факторов, которые увеличивают смертность: возраст, пол, тяжесть одышки, физический статус пациента по ASA (American Society of Anesthesiologists), физическая работоспособность, экстренность операции, диагноз, тип хирургического вмешательства и наличие сопутствующих заболеваний [25]. B.D. Kozower и соавт. предложили свою систему оценки риска оперативного лечения, для создания которой были изучены показания более чем 18 000 пациентов из базы данных Общества торакальной хирургии (Society of Thoracic Surgeons, STS). По их данным, на смертность влияют следующие факторы: физический статус пациента по ASA, функциональный статус по шкале ВОЗ (также называемой шкалой Zubrod), почеч-

ная дисфункция, химиолучевая терапия, ОФВ₁, ИМТ, мужской пол и тип операции [26]. Важным ограничением этих моделей является отсутствие такого фактора, как диффузионная способность легких (DLCO), так как многим пациентам этого измерения не проводили. Анализ показаний более 7800 пациентов, у которых измерение DLCO проводили, продемонстрировал, что DLCO является сильным независимым предиктором смертности в дополнение к ранее упомянутым факторам [27]. С помощью этих, пусть и не идеальных, моделей врач на основании анализа объективных данных может получить оптимальный алгоритм ведения сложных больных [6].

Оценка риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеваниями органов дыхания

Наиболее частым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы бывает развитие инфаркта миокарда (ИМ), сопровождаемое высокой летальностью — 15–25%. Другими осложнениями хирургического вмешательства являются: тяжелые нарушения ритма сердца, декомпенсация хронической СН (ХСН), смерть от сердечных причин [28]. Летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых причин в ходе крупных внесердечных операций составляют 0,5–1,5%, а любые кардиальные осложнения — 2–3,5% [28].

Предоперационная оценка не включает обязательное развернутое исследование сердечно-сосудистой системы у всех пациентов. Потребность в таком исследовании определяется наличием клинических факторов риска (выявленных при клиническом осмотре, анализе ЭКГ покоя, физикальном обследовании и оценке функционального статуса) и риском, связанным непосредственно с хирургическим вмешательством (большинство операций торакальной и абдоминальной хирургии относятся к хирургическим вмешательствам промежуточного риска, при которых ИМ или смерть от сердечных причин развивается в 1–5% случаев) [4, 28]. Рутинное исследование функции ЛЖ не является обязательным условием при предоперационной оценке, поскольку эхокардиографическое исследование не дает дополнительной информации относительно предсказания операционного риска по сравнению с клиническими данными [4, 28]. На ЭхоКГ-исследование следует направлять всех пациентов с признаками обструкции выносящего тракта ЛЖ и с подозрением на другие клапанные пороки, с дисфункцией ЛЖ или легочной гипертензией [в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АНА/ACC)].

Современные международные и российские рекомендации предлагают алгоритм предоперационной оценки сердечно-сосудистой системы у пациентов как ССЗ, так и с заболеваниями

органов дыхания (см. рис. 6.21) [4, 28]. Важное место в этом алгоритме играет индекс сердечного риска, предложенный Lee и соавт. [29]. Индекс Lee включает 5 факторов риска: наличие ИБС в анамнезе, заболевания сосудов головного мозга, СН, инсулинзависимый сахарный диабет, почечная недостаточность (креатинин >2 мг/дл). Наличие каждого фактора оценивается в 1 балл. На основании данного индекса выделяют категории низкого (0 баллов), умеренного (1–2 балла) и высокого (3 балла и более) риска оперативного лечения. В настоящее время широко используется модификация индекса Lee — пересмотренный индекс сердечно-сосудистого риска (RCRI: Revised Cardiac Risk Index), который дополнен 6-м фактором риска — абдоминальное, торакальное или сосудистое хирургическое вмешательство.

Большинство торакальных хирургических вмешательств относится к операциям промежуточного риска, но пациенты, имеющие функциональное состояние менее 4 MET [1 MET — это потребляемое организмом количество кислорода в состоянии покоя, равное 3,5 мл O₂ на 1 кг массы тела в минуту (мл·кг⁻¹·мин); невозможность выполнить нагрузку, эквивалентную 4 MET (неспособность пройти 4 квартала или подняться на 2 пролета лестницы), указывает на низкую толерантность к физической нагрузке и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений после операции] и более 1 фактора риска индекса Lee требуют такого же обследования и периоперационного лечения, как и больные с доказанной ИБС [28].

Неинвазивное нагрузочное тестирование у пациентов этой группы рекомендуют проводить тогда, когда это может изменить стратегию лечения [4, 6, 28]. При выявлении критериев высокого риска по данным НТ решение по тактике лечения должно приниматься индивидуально, включая оценку потенциальной пользы и риска планируемого хирургического вмешательства и рассмотрение вопроса о проведении коронарографии и хирургической реваскуляризации миокарда первым этапом [28].

Коронарная реваскуляризация

На основе консенсуса, достигнутого в течение последнего десятилетия, пришли к выводу, что коронарография и предварительная коронарная реваскуляризация (коронарное шунтирование или чрескожное коронарное шунтирование) перед внесердечным хирургическим вмешательством оправдана лишь у пациентов, имеющих показания к их проведению независимо от факта предстоящей внесердечной операции. При этом предполагаемый риск периоперационных осложнений при реваскуляризации миокарда, рассчитанный по шкале EuroSCORE, не должен превышать риск кардиальных осложнений внесердечного хирургического вмешательства [28].

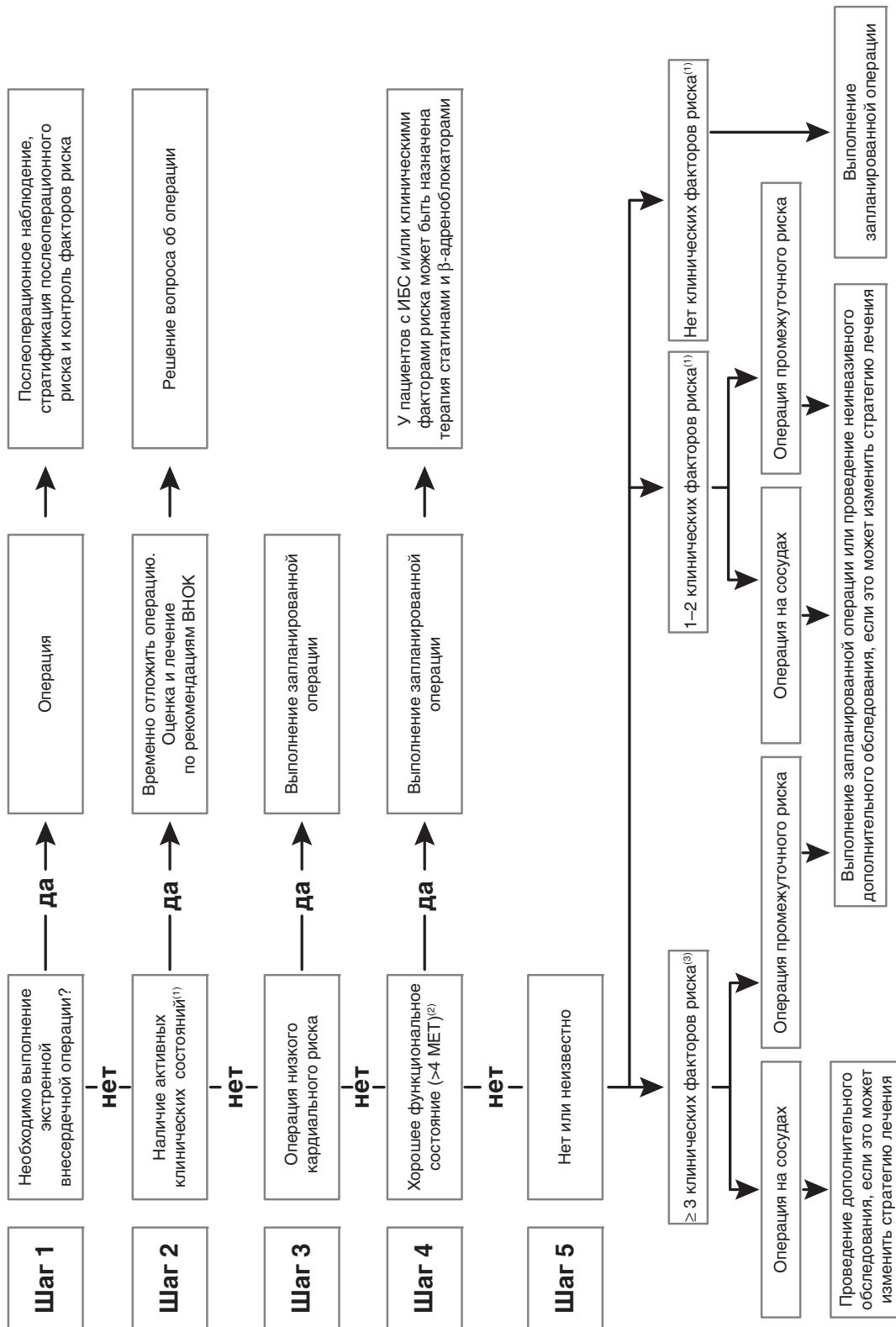


Рис. 6.21. Тактика ведения пациентов 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца или наличием клинических факторов риска в периоперационном периоде внесердечных хирургических вмешательств: 1 — инфаркт миокарда давностью менее 30 сут, нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность (хроническая сердечная недостаточность), выраженные нарушения ритма сердца и проводимости, тяжелые сосудистые заболевания; 2 — 1 MET (метаболический эквивалент) эквивалентен потреблению 3,5 мл кислорода на 1 кг/мин, 4 MET — это уровень нагрузки, требуемый, чтобы пройти 4 квартала или подняться на 2 пролета лестницы, неспособность выполнить это указывает на низкую толерантность к физической нагрузке и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений после операции; 3 — факторы индекса сердечного риска, предложенного Lee и соавт.: ишемическая болезнь сердца, компенсированная хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, требующий инсулинотерапии, почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания [28]

Ретроспективные исследования показывают, что пациенты, перенесшие чрескожное коронарное шунтирование (с имплантацией стентов как без покрытия, так и с лекарственным покрытием) имеют более высокую частоту кардиологических осложнений после торакального хирургического вмешательства [30–31]. Стратегию лечения онкологического больного, который нуждается как в коронарной реваскуляризации, так и в резекции легкого, следует решать индивидуально. Всероссийское научное общество кардиологов и другие общества рекомендуют отложить планируемое хирургическое вмешательство на период не менее 14 дней после проведенной баллонной ангиопластики без стентирования коронарных артерий, не менее 30–45 дней после имплантации стентов без покрытия и 365 дней после имплантации стентов с лекарственным покрытием [2, 4, 28].

β-Адреноблокаторы

Результаты исследования POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) привели к пересмотру подхода относительно назначения β-адреноблокаторов [4]. Согласно результатам этого исследования, в котором принял участие 8351 пациент, применение относительно высокой дозы пролонгированного метопролола (200 мг/сут) в течение 30 дней, начиная со 100 мг метопролола за 2–4 ч до процедуры, приводило к снижению частоты ИМ в группе больных, принимавших метопролол, по сравнению с плацебо [32]. Однако в группе метопролола было отмечено увеличение частоты инсультов и общей смертности по сравнению с больными, принимавшими плацебо [32].

Кроме того, в другом метаанализе было показано, что эффективность β-адреноблокаторов зависит от исходного риска сердечно-сосудистых осложнений пациента, так, они достоверно снижали риск у пациентов с индексом RCRI, равным 3, а при значении индекса от 1 до 2 достоверной разницы получено не было, более того, у пациентов с низким риском (индекс 0) смертность даже возросла [33].

Таким образом, согласно рекомендациям 2009 г., пациентам, которые принимали β-адреноблокаторы до госпитализации, рекомендовано продолжение терапии с возможной коррекцией доз до достижения целевой ЧСС (класс рекомендаций I, т.е. польза и эффективность лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны), а вот пациентам с высоким риском хирургического вмешательства следует начинать терапию β-адреноблокаторами с низких доз (класс рекомендаций был снижен с I до IIa, т.е. имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе/эффективности лечебного воздействия) с уточнением, что дозу необходимо титровать до достижения целевых ЧСС и АД [4]. Аналогичные

рекомендации применимы и к пациентам, направляемым на торакальное хирургическое вмешательство [6]. Следует избегать назначения высоких доз препаратов в начале лечения без титрования дозы [28].

Другой проблемой является то, что из-за предубеждения врачей пациентам пожилого возраста и пациентам с ХОБЛ β-адреноблокаторы часто не назначают, опасаясь увеличения обструкции дыхательных путей. Однако в многочисленных исследованиях было доказано, что использование β-адреноблокаторов у таких пациентов безопасно и отсутствие необходимой в данном случае терапии может ухудшить результаты лечения [34–36].

Профилактика фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия после торакального хирургического вмешательства, развивается у 12–40% пациентов после резекции легкого и операций на пищеводе [37]. У пациентов с ФП удлиняется пребывание в стационаре, увеличиваются расходы на медицинское обслуживание, возрастает риск развития инсульта, когнитивной дисфункции и летального исхода [37]. STS рекомендует для профилактики ФП пациентам, которые принимали β-адреноблокаторы до госпитализации, продолжить их прием [38]. Было показано, что отмена пропранолола приводит к возникновению ФП [39]. Эпидуральная анестезия снижает уровень катехоламинов, ЧСС и АД, поэтому доза β-адреноблокаторов у таких пациентов должна быть скорректирована, чтобы избежать риска гипотензии и брадикардии. У пациентов, которые не принимали β-адреноблокаторы до операции, предпочтительным классом препаратов, используемых для профилактики ФП в периоперационном периоде, являются недигидропиридиновые антагонисты кальция (например, дилтиазем) [6, 28]. Амiodарон также эффективен для профилактики ФП [6]. Однако было показано, что у 5% больных применение амиодарона вызывает побочные явления со стороны дыхательной системы, в том числе острый РДС [40]. Летальность таких больных достигает 50% [40]. Рекомендации STS предлагают использовать амиодарон только в крайнем случае и в тщательно контролируемых дозах [38]. Не следует использовать амиодарон для профилактики ФП у пациентов, перенесших пульмонэктомию [38]. Дигиталис и флекаинид также не должны использоваться для профилактики ФП [6]. Таким образом, современные руководства рекомендуют для профилактики ФП продолжить применение β-адреноблокаторов в течение периоперационного периода, если пациент уже принимал их ранее, и назначать недигидропиридиновые антагонисты кальция, если пациент не принимал ранее β-адреноблокаторы.

Оценка риска развития осложнений со стороны дыхательной системы

Факторы риска развития ПЛО включают факторы, связанные как с пациентом (возраст, табакокурение, ожирение, наличие заболеваний органов дыхания), так и непосредственно с хирургическим вмешательством [6, 41]. Исследование ФВД помогает при диагностике и оценке степени тяжести заболевания [41], однако не позволяет предсказать послеоперационные осложнения. Минимальное изменение легочной функции, выявленное с помощью ФВД, не обладает большей чувствительностью относительно наличия заболевания легких по сравнению с клиническим осмотром и физикальным обследованием [42]. Было показано, что около 40% предоперационных функциональных исследований назначают без необходимости [41]. Применение ФВД для оценки прогноза хирургического вмешательства ограничено в основном пациентами, направляемыми на резекцию легкого. Разработаны критерии изменения функции легких, которые позволяют оценить «операбельность» больного (см. ниже).

В отличие от ФВД, предоперационное измерение газового состава артериальной крови играет важную роль, поскольку было показано, что у пациентов с гиперкапнией ПЛО встречаются достаточно часто [43, 44]. Кроме того, развитие гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ сокращает продолжительность жизни вне зависимости от хирургического вмешательства [45]. В исследовании Keagney и соавт. предоперационные нарушения в газовом составе артериальной крови, включая гиперкапнию, не являются существенным фактором для прогноза послеоперационных осложнений [46], тогда как в других исследованиях повышение $P_a\text{CO}_2 > 45$ мм рт.ст. служит фактором риска развития легочных осложнений и летального исхода [43]. Артериальная гипоксемия ($P_a\text{O}_2 < 50$ мм рт.ст.) также считается относительным противопоказанием к проведению хирургического вмешательства [47]. Высокий уровень $P_a\text{CO}_2$ или низкий уровень $P_a\text{O}_2$ не является абсолютным противопоказанием для оперативного лечения, но в этом случае на первый план выходит необходимость обеспечения предоперационной интенсивной помощи пациентам с высоким риском.

Предоперационная оценка также включает рентгенограмму грудной клетки. Как и результаты ФВД, данные рентгенографии грудной клетки редко выявляют какие-либо отклонения от нормы у пациентов без факторов риска заболеваний органов дыхания [47]. Проведение рентгенографии грудной клетки показано пациентам с заболеваниями органов дыхания или с высоким риском послеоперационных осложнений.

Факторы, связанные с пациентом

Возраст

С возрастом происходит снижение эластичности легочной ткани, как результат снижаются экспираторные потоки, ОФВ_1 , отношение ОФВ_1 к ЖЕЛ и максимальная вентиляция легких (МВЛ), а значит, снижается вентиляционный резерв. Кроме того, альвеолярно-артериальный градиент кислорода ($P_A\text{O}_2 - P_a\text{O}_2$) увеличивается приблизительно на 0,4 мм рт.ст. в год [48]. Таким образом, происходит постепенное снижение $P_a\text{O}_2$ и резерва, необходимого, чтобы увеличить вентиляторное обеспечение в послеоперационный период [49]. Следовательно, с возрастом изменения механики дыхания и насыщения крови кислородом приводят к увеличению риска послеоперационных осложнений.

У пациентов пожилого возраста растет число сопутствующих заболеваний, которые также могут увеличивать вероятность послеоперационных осложнений. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что пожилой возраст (обычно старше 60 лет) является фактором риска развития ПЛО [50, 51]. В то же время в исследовании Garibaldi и соавт. было показано, что возраст пациента сам по себе не является независимым фактором риска легочных осложнений [52]. Пожилые пациенты вообще имеют более высокую частоту осложнений, связанных с лечением, таким образом, в этой группе пациентов операционный риск может конкурировать с риском невыполнения операции [53].

Курение

1/3 всех пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству, — курильщики [54]. Аналогичные данные представлены у больных раком легких — на момент диагностики заболевания только 18% пациентов никогда не курили, а 24–40% являются активными курильщиками [6]. Табакокурение увеличивает летальность во время операции, вероятно, вследствие влияния, оказываемого как на сердечно-сосудистую, так и на дыхательную систему [6, 54]. Курение влияет на противомикробную и противовоспалительную функцию альвеолярных макрофагов, приводя к снижению эффективности иммунного ответа в легких после анестезии и хирургического вмешательства [55], вызывает повреждение эндотелиальной функции, снижает коронарный резерв миокарда, следовательно, увеличивает риск развития тахикардии, гипертензии и ишемии [56]. Кроме того, курение увеличивает риск артериальной десатурации и ларингоспазма во время анестезии [57].

Не представляется возможным выяснить, что же приводит к развитию легочных осложнений: курение само по себе или развитие патологических процессов в результате табакокурения. Повышению

частоты осложнений у курильщиков способствуют плохая гигиена полости рта, хронический кашель, снижение функции РЭ, наличие большого числа легочных патогенных микроорганизмов, повышенный уровень карбоксигемоглобина, влияние никотина на сердечно-сосудистую систему. Уровень карбоксигемоглобина у курильщиков обычно находится в диапазоне 3–15%. Это приводит: 1) к снижению количества гемоглобина, доступного для связывания с кислородом, что снижает насыщение артериальной крови кислородом, и 2) к сдвигу кривой диссоциации гемоглобина влево, что облегчает связывание кислорода с гемоглобином, но ухудшает его высвобождение в тканях [53]. У курильщиков было выявлено снижение доставки кислорода и увеличение экстракции кислорода тканями, что приводит к снижению насыщения смешанной венозной крови кислородом.

Данные крупных мультицентровых исследований показали, что курильщики, даже в случаях отсутствия у них легочных или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имеют повышенный риск развития послеоперационных осложнений [58, 59]. Проанализировав базу данных Общества торакальных хирургов (почти 8000 пациентов, перенесших резекции по поводу рака легких), Mason и соавт. показали, что у курильщиков риск госпитальной летальности и легочных осложнений значительно выше по сравнению с некурящими больными (госпитальная летальность 1,5 и 0,39% соответственно) [60]. Отказ от курения постепенно снижает риск, правда, они не смогли определить оптимальные сроки [60]. Опубликованные данные метаанализа показали, что прекращение курения снижает относительный риск ПЛО на 41% [61]. Курильщикам, направляемым на хирургическое вмешательство, рекомендовано прекратить курение. Для снижения риска ПЛО оптимальный период прекращения составляет по крайней мере 6–8 нед [62]. Медицинские консультации и фармакотерапия никотиновой зависимости считаются достаточно эффективной мерой лечения табачной зависимости.

Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна

Существуют различные взгляды относительно влияния избыточной массы тела (ожирения) на развитие послеоперационных осложнений. Ожирение увеличивает риск развития ателектазов легких в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство в верхнем отделе брюшной полости [63]. В других исследованиях также было показано, что легочные осложнения после абдоминальных операций чаще возникают у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² [50, 64]. Напротив, в исследовании Moulton и соавт. ожирение не оказывало достоверного влияния на частоту легочных осложнений у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с использованием аппарата искусственного крово-

обращения [65]. Точно так же Dales и соавт. не нашли достоверных различий в частоте легочных осложнений у пациентов, перенесших торакальное хирургическое вмешательство, в зависимости от их массы тела [66]. Такие разные результаты могут быть следствием различий локализации проведения операции.

Физиологические изменения, связанные с ожирением, оказывают существенное влияние на насыщение крови кислородом в послеоперационный период. Выраженность гипоксемии значительно увеличивается с повышением массы тела и с возрастом [7]. Гипоксемия прежде всего является следствием вентиляционно-перфузионного дисбаланса (низкое соотношение VA/Q) в основаниях легкого. Это также может быть следствием нарушения регуляции дыхания, связанного с задержкой выведения CO₂ или с метаболическим алкалозом, и увеличением работы дыхания. Хотя ЖЕЛ может оставаться в пределах нормальных значений при умеренном ожирении, РОвд снижается, указывая на высокое стояние диафрагмы в покое. При выраженном ожирении ЖЕЛ и МВЛ снижаются даже у пациентов без заболеваний органов дыхания и мышечной слабости [7]. Таким образом, степень гипоксемии, гиперкапнии и легочной гипертензии увеличивается даже у пациентов с умеренным ожирением. Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела возникают проблемы, связанные с необходимостью более высоких доз анестезирующих средств из-за их высокой растворимости в жировой ткани, более длительным периодом выведения, удлинением времени проведения операции, увеличением кислотности желудочного сока и увеличением частоты аспирации желудочного содержимого [67].

Среди пациентов с ожирением значительная часть имеет синдром обструктивного апноэ сна, у таких пациентов частота послеоперационных осложнений (главным образом со стороны дыхательной системы) значительно выше по сравнению с пациентами без проблем апноэ [68]. Gupta и соавт. анализировали данные пациентов после замены тазобедренного или коленного сустава и продемонстрировали, что послеоперационные легочные или кардиологические осложнения отмечались у 39% пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна по сравнению с 18% пациентов без апноэ, 24% пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна были переведены в отделение интенсивной терапии и только 9% пациентов — без апноэ [69]. Считают, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна рост риска послеоперационных осложнений связан с легочной гипертензией [6] и может быть снижен при адекватном лечении [70, 71]. Поэтому очень важно своевременно диагностировать (разработаны простые скрининговые методы) и начать лечение синдрома обструктивного апноэ сна, это может улучшить послеоперационные результаты [72].

Заболевания органов дыхания

Хронические заболевания органов дыхания являются одним из наиболее значимых рисков, зависящих не от типа хирургического вмешательства, а от индивидуальных характеристик пациента. Поэтому для снижения риска ПЛО необходимо до операции выявить наличие заболеваний органов дыхания.

Пациенты с обструктивными заболеваниями, при которых снижены экспираторные потоки и способность к удалению секрета из дыхательных путей значительно ниже, чем при рестриктивных заболеваниях, более подвержены риску послеоперационных осложнений [7]. В исследовании Stein и соавт. было показано, что при снижении форсированного экспираторного потока также можно с высокой степенью вероятности предположить развитие ПЛО [44]. У пациентов с выраженными рестриктивными нарушениями, у которых увеличена эластическая отдача легких, скоростные экспираторные показатели и функция выведения секрета из дыхательных путей могут оставаться достаточно хорошими. При прогрессировании как обструктивных, так и рестриктивных нарушений происходит задержка CO_2 , что приводит к многократному возрастанию риска хирургического вмешательства.

ХОБЛ — заболевание, имеющее легочные и внелегочные проявления и характеризуемое ограничением скорости воздушного потока в бронхах. Большинство пациентов с ХОБЛ являются курильщиками со стажем, курение и ХОБЛ значительно повышают риск развития рака легких [73]. 50–80% пациентов с впервые диагностированным раком легких в анамнезе имели ХОБЛ — наиболее важный фактор риска рака легких, который не зависит от интенсивности курения [74]. В отличие от хорошо контролируемой бронхиальной астмы, наличие ХОБЛ в анамнезе существенно увеличивает вероятность пневмонии или ДН в послеоперационный период [6]. У пациентов с ХОБЛ риск послеоперационных осложнений достаточно высокий и составляет 26–78% [44, 75]. Ведение пациентов с ХОБЛ перед операцией является таким же, как и для пациентов, которых не направили на оперативное лечение. Предоперационная легочная реабилитация может улучшить послеоперационные результаты у этих пациентов [76].

У пациентов с БА существует обратная пропорциональная зависимость между риском послеоперационных осложнений и адекватностью контроля течения заболевания до операции. Наиболее частыми осложнениями являются бронхоспазм и баротравма. Рефлекторная стимуляция во время интубации и высвобождение медиаторов воспаления под действием некоторых анестезирующих средств могут привести к бронхоспазму [7]. Не рекомендуют использование морфина и миорелаксанта периферического действия недеполяри-

зующего типа — тубокурарина хлорида, поскольку они приводят к высвобождению гистамина [77]. В исследовании Warner и соавт. риск развития бронхоспазма был незначительным (1,7%), тогда как в других ранее проведенных исследованиях риск бронхоспазма у пациентов с астмой составил 6–24% [78]. Авторы сделали вывод, что бронхоспазм во время операции у пациентов с хорошо контролируемым течением астмы случается так же редко, как и у пациентов без астмы. Напротив, пациенты с плохо контролируемой астмой имеют более высокий риск осложнений [79]. В случае с плохо контролируемой астмой следует исключить другие патологические состояния (такие как карциноид легкого, стеноз трахеи, эндобронхиальные опухоли), которые имеют схожие симптомы [6].

Не следует ограничивать применение гормональной терапии в послеоперационный период, применение стероидов не увеличивает число послеоперационных осложнений [62, 78]. У пациентов с астмой или ХОБЛ применение бронходилататоров в периоперационный период позволяет улучшить функцию легких [41, 79].

Резекция легкого

Предоперационная оценка пациентов, направляемых на торакальное хирургическое вмешательство, отличается от оценки при проведении других операций. Во-первых, такие пациенты, вероятно, имеют заболевания органов дыхания; во-вторых, в результате таких операций, как лобэктомия или пульмонэктомия, вентиляционная способность легких может быть значительно ухудшена. При подготовке к другим операциям целями предоперационной оценки являются оптимизация анестезиологического пособия и хирургического лечения и подготовка пациента к оперативному лечению, тогда как при резекции легкого оценка определяет, возможно или нет проведение операции.

Анализ регистра больных, которым проводили резекцию легкого (18 000 операций), показал, что достоверными предикторами осложнений и смертности являются низкий дооперационный ОФВ_1 , почечная недостаточность, плохой физический статус пациента по ASA, применение стероидов, химиолучевая терапия и особенно тип операции (при пульмонэктомии риск значительно выше, чем при лобэктомии) [6].

Исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких

Спирометрия должна быть проведена у всех больных, направляемых на хирургическое лечение. Наиболее ценным функциональным показателем является ОФВ_1 [80].

Измерение ДСЛ (DLCO) позволяет судить, насколько легкие справляются со своей основной функцией — переносом кислорода из атмосферного воздуха в кровь. Измерение DLCO с помощью метода однократного вдоха газовой смеси,

содержащей инертный газ и монооксид углерода (СО), с задержкой дыхания должно быть рутинным исследованием у всех больных, направляемых на хирургическое лечение [80].

Нагрузочное тестирование

Поскольку физическая нагрузка является своего рода стрессом, НТ позволяют оценить координированное функционирование дыхательной, сердечно-сосудистой и мышечной систем и физиологические резервы, которые могут быть доступны после операции. Во время физической нагрузки увеличиваются вентиляция легких, потребление кислорода, выведение углекислого газа и приток крови. Аналогичные изменения наблюдаются во время послеоперационного периода после резекции легкого. Таким образом, НТ может быть использован для оценки физиологических реакций организма после операции.

НТ позволяют стратифицировать послеоперационные осложнения, их можно разделить на две группы: высокотехнологичные, или КРНТ (для их проведения необходимо дорогостоящее оборудование для оценки функции респираторной и сердечно-сосудистой систем, газообмена и устройства для дозирования физической нагрузки — эргометра), и НТ, не требующие специального оборудования, так называемые внелaborаторные или «полевые» НТ. В отличие от последних, КРНТ — более информативный и специфичный метод, так как позволяет объективно оценить резерв кардиореспираторной системы, а в случае ограничения работоспособности — определить причину и назначить лечение (например, оптимизация лечения ХОБЛ или ИБС). При КРНТ динамика роста потребления кислорода ($\dot{V}O_2$) зависит от интенсивности работы, поэтому физическую работоспособность оценивают по пиковому (или максимальному) потреблению кислорода ($\dot{V}O_{2max}$). $\dot{V}O_{2max}$ не только представляет максимальное количество O_2 , доставляемое к тканям во время физической работы, но также служит критерием способности всей системы кислородного обеспечения организма противостоять стрессу и позволяет оценить риск хирургического вмешательства [80]. $\dot{V}O_{2max}$ зависит от возраста, пола, массы тела, уровня тренированности, наследственности, исходного состояния сердечно-сосудистой системы. При КРНТ на тредмиле $\dot{V}O_2$ обычно представляют в единицах, кратных потреблению кислорода в условиях покоя (в MET).

Если проведение КРНТ невозможно, следует провести внелaborаторный НТ: тест с ходьбой [тест с произвольным темпом ходьбы в течение 6–12 мин или тест с возрастающим темпом ходьбы («челночный» тест, или shuttle walk test)] или подъем по лестнице. При проведении внелaborаторных НТ работу оценивают по пройденному во время тестирования расстоянию. Расстояние, пройденное в течение 6–12 мин ходьбы, достовер-

но коррелирует с $\dot{V}O_{2max}$ у здоровых людей, пациентов с ХОБЛ, кандидатов для трансплантации легких [81, 82]. Однако относительно взаимосвязи результатов НТ и операции после резекции легкого были получены неоднозначные показания. Расстояние, пройденное с возрастающим темпом ходьбы (shuttle-test), достоверно коррелирует с $\dot{V}O_{2max}$. Коэффициент корреляции был более высоким по сравнению с произвольной ходьбой, результаты теста воспроизводимы. Из уравнения регрессии следует, что пройденное расстояние 250 м (25 отрезков пути) указывает на $\dot{V}O_{2max}$ 10 мл/кг в 1 мин [83]. Однако пройденное расстояние достоверно не различается у пациентов с осложнениями после операции и без. Кроме того, тест недооценивает физическую нагрузку в нижнем диапазоне по сравнению с $\dot{V}O_{2max}$ [84]. Подъем по лестнице позволяет выявить пациентов с высоким риском осложнений после операции. Было показано, что у пациентов, которые не могут подняться более 12 м, частота осложнений и смертности были соответственно в 2 и 13 раз выше, чем у пациентов, высота подъема которых была более 22 м [85].

Измерение насыщения (сатурации) артериальной крови кислородом при физической нагрузке служит полезным инструментом при предоперационной функциональной оценке кандидатов на резекцию легкого. Однако роль десатурации кислорода при физической нагрузке в стратификации риска не определена.

Прогноз послеоперационной функции

При предоперационной оценке необходимо оценить риск послеоперационных осложнений, и если он не очень высокий, то оперативное лечение допустимо. Если риск серьезных операционных осложнений достаточно высок, то лучше воздержаться от операции.

Как уже было сказано ранее, резекция легких может значительно ухудшить вентиляционную способность легких, поэтому были проведены многочисленные исследования по выявлению пороговых значений легочной функции, позволяющих планировать оперативное лечение и обеспечивающих адекватные показатели послеоперационной легочной функции. Чтобы оценить риск операции и выбрать тактику ведения пациента, вычисляют ожидаемую послеоперационную функцию легких.

Для оценки послеоперационной функции применяли следующие методы визуализации: вентиляционно-перфузионную скintiграфию, КТ, МРТ, однофотонную эмиссионную КТ или простой подсчет резецируемых сегментов.

Наиболее широко используемым и точным методом, который позволяет оценить функцию легких после резекции, является вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких. С помощью этого метода можно на дооперационном

этапе определить границы зоны патологического процесса, количественно оценить вклад удаляемой легочной паренхимы в общую вентиляцию/перфузию и предсказать послеоперационное значение. В некоторых работах было показано, что при использовании этого метода можно достоверно прогнозировать изменение ФВД в послеоперационном периоде [86, 87]. В то время как в проспективном исследовании, проведенном Varela и соавт., результаты были хуже — послеоперационная функция была значительно ниже прогнозируемой, в первую неделю функция восстанавливалась, но не достигла предсказанного значения [88]. Сцинтиграфия менее широко используется при оценке послеоперационной функции у пациентов, направляемых на лобэктомию, из-за трудностей в интерпретации вклада отдельных долей в общую вентиляцию/кровообращение в легких.

Для вычисления послеоперационной функции (ОФВ₁, DLCO или V'O₂max) следует использовать следующую формулу [80]:

$$\text{послеоперационное значение функции} = \frac{\text{предоперационное значение функции}}{T} \times R,$$

где T — общее количество функционирующих сегментов легких до операции и T = 19 — количество обтурированных сегментов (выявленных с помощью методов визуализации и/или бронхоскопии); R — оставшееся количество функционирующих сегментов после операции и R = T — количество удаляемых функционирующих сегментов.

Алгоритм предоперационной оценки пациентов с раком легких

Существует несколько подходов для оценки операбельности пациента для резекции легкого. Наибольшее распространение получили рекомендации Британского торакального общества [89], Европейского респираторного общества/Европейского общества торакальных хирургов (ERS/ESTS) [80] и Американской коллегии пульмонологов (ACCP) [90, 91].

Согласно рекомендациям Британского торакального общества, ОФВ₁ следует измерять всем пациентам, направляемым на резекцию легкого [89]. Пациенты без одышки при физической нагрузке или при отсутствии радиологических признаков ИЗЛ с ОФВ₁ более 1,5 л являются подходящими кандидатами для лобэктомии, для пневмонэктомии — с ОФВ₁ более 2 л. У пациентов с ОФВ₁ ниже этих значений и у пациентов с одышкой при физической нагрузке или радиологическими признаками ИЗЛ (независимо от значений ОФВ₁) следует измерить DLCO и SaO₂ с помощью пульсоксиметрии [89]. Возраст (старше 70 лет) пациента не является противопоказанием для оперативного лечения. Увеличение риска может быть связано в большей степени с увеличением сопутствующих заболеваний, чем с возрастом как таковым. Не следует отказываться

от проведения лобэктомии только из-за пожилого возраста пациента. Однако когда решается вопрос о проведении пульмонэктомии, Британское торакальное общество рекомендует учитывать возраст пациента [89].

ERS/ESTS опубликовали руководство на основании данных доказательной медицины, в которых указан пошаговый алгоритм предоперационной оценки с уровнем доказательств рекомендаций [80]:

1. Предоперационная оценка должна проводиться многопрофильной командой.

2. Возраст пациента не является противопоказанием для оперативного лечения, и пожилые пациенты (>70 лет) должны пройти предоперационную оценку в соответствии с предложенным алгоритмом.

3. Оценка сердечно-сосудистой системы должна осуществляться в соответствии с предложенным алгоритмом (см. рис. 6.22).

4. Измерения ОФВ₁ и DLCO должны быть проведены у всех больных, направляемых на хирургическое лечение. Если оба эти параметра более 80% должного значения, пациент может быть направлен на резекцию легкого (включая пульмонэктомию), дальнейшие обследования не рекомендуются.

5. Если хотя бы один из параметров (ОФВ₁ и/или DLCO) менее 80% должного, то необходимо провести КРНТ с определением V'O₂max. При V'O₂max >20 мл/кг в 1 мин или >75% должного пациент может быть направлен на операцию (включая пульмонэктомию); при V'O₂max <10 мл/кг в 1 мин или <35% должного риск любого оперативного вмешательства является высоким, следует рассмотреть другие методы лечения; при V'O₂max = 10–20 мл/кг в 1 мин или 35–75% должного необходимы дополнительные исследования.

Если КРНТ провести невозможно, то следует провести стандартизованный тест с подъемом по лестнице. Это скрининговый тест первого выбора для селекции пациентов: если подъем >22 м — операция безопасна, в противном случае для принятия решения необходимо провести КРНТ. Тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ) не следует использовать для отбора пациентов для операции. Тест с возрастающим темпом ходьбы также не может быть использован для отбора пациентов для операции, он пригоден только в качестве скринингового теста: расстояние <400 м соответствует V'O₂max <15 мл/кг в 1 мин.

6. Необходимо провести вентиляционную/перфузионную сцинтиграфию легких и вычислить послеоперационную функцию легких [прогнозируемые послеоперационные значения ОФВ₁ (ппо-ОФВ₁) или DLCO (ппо-DLCO)]. Если ппо-ОФВ₁ и ппо-DLCO более 30% должного, пациент может быть направлен на резекцию легкого с учетом рассчитанного числа удаляемых сегментов, дальнейшие обследования не рекомендуются.

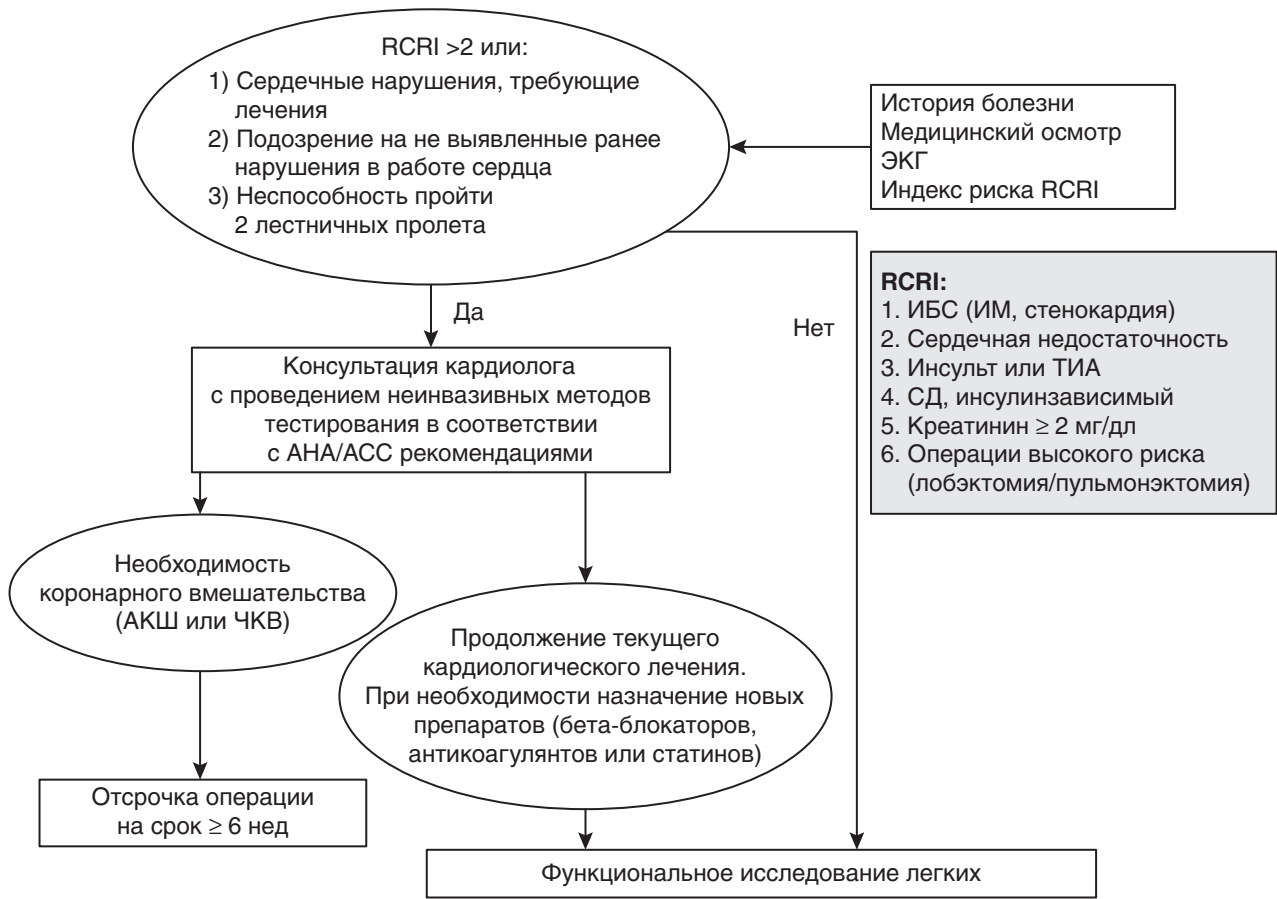


Рис. 6.22. Алгоритм оценки сердечно-сосудистой системы перед оперативным лечением у пациентов с раком легких [80]: ТИА — транзиторная ишемическая атака; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; RCRI — пересмотренный индекс сердечно-сосудистого риска Lee [29]; АНА/АСС-рекомендации — рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [4]

7. Если $\text{ppo-O}_2\text{V}_1$ или ppo-DLCO менее 30% должного, необходимо оценить прогнозируемое послеоперационное значение $\text{V}'\text{O}_2\text{max}$ ($\text{ppo-V}'\text{O}_2\text{max}$). Если $\text{ppo-V}'\text{O}_2\text{max}$ более 35% должного или 10 мл/кг в 1 мин, пациент может быть направлен на резекцию легкого с учетом рассчитанного числа удаляемых сегментов. Если $\text{ppo-V}'\text{O}_2\text{max}$ менее 35% должного или 10 мл/кг в 1 мин, риск любого оперативного вмешательства является высоким, следует рассмотреть другие методы лечения.

8. У пациентов с эмфиземой с преимущественным поражением верхних долей и раком легких той же локализации, которые являются кандидатами на ХРОЛ (критерии см. ниже), рекомендовано проведение лобэктомии с дополнительной ХРОЛ или без нее.

9. Всем активно курящим пациентам с раком легких, направляемым на оперативное лечение, следует рекомендовать прекратить курение (за 2–4 нед) перед хирургическим вмешательством.

10. Пациентам с раком легких, направляемым на резекцию легкого, следует пройти пред- и послеоперационные курсы реабилитации.

Хирургическая редукция объема легких

Для пациентов с тяжелой эмфиземой вариантами хирургического лечения являются ХРОЛ и трансплантация легких.

В конце 1950-х годов Brantigan и соавт. впервые предприняли попытку резекции легочной паренхимы у больных с диффузной эмфиземой. Их исследования были основаны на концепции, что при редукции объема легких может быть улучшена механика дыхания за счет восстановления радиальной тракции терминальных бронхиол и улучшения функции диафрагмы и межреберных мышц. Однако высокая операционная летальность (18%) [92] и отсутствие убедительных объективных доказательств улучшения у выживших пациентов привели к тому, что такое хирургическое вмешательство не получило распространения. Интерес к ХРОЛ вернулся после результатов, опубликованных Соорег и соавт. в середине 1990-х годов [93]. В их сообщении были представлены результаты двусторонней редукции объема легких, выполненной через срединную стернотомию. Было показано достоверное улучшение легочной функции, уве-

личение физической работоспособности, уменьшение одышки и улучшение качества жизни [93]. При этом операционная и послеоперационная летальность (период наблюдения от 1 до 15 мес) была равна 0% [93]. Для уточнения показаний и противопоказаний к проведению ХРОЛ, оценки ее влияния на выживаемость и физическую работоспособность пациентов с эмфиземой было разработано большое проспективное мультицентровое рандомизированное исследование NETT (the National Emphysema Treatment Trial, 1218 пациентов). Было показано, что функциональные улучшения пациентов с $ОФВ_1 < 20\%$ должного или с $DL_{CO} < 20\%$ должного были минимальными, при этом летальность в ранний послеоперационный период (в течение 30 дней) составила 16%, тогда как летальность пациентов без операции — 0% [94]. ХРОЛ позволяла улучшить легочную функцию, толерантность к физической нагрузке, качество жизни у больных с преимущественным поражением верхних долей и низкой предоперационной физической работоспособностью [95]. В настоящее время для ХРОЛ используются критерии отбора пациентов, разработанные в протоколе NETT. К сожалению, периоперационные осложнения и смертность ограничили широкое применение ХРОЛ.

В попытке минимизировать риск операции были разработаны методы для уменьшения объема легких путем эндоскопической обтурации бронхов наиболее сильно пораженных долей легкого [96–99]. В крупнейшем проспективном исследовании в настоящее время выявлены незначительные улучшения легочной функции, физической работоспособности (пройденное за 6 мин расстояние) и симптомов, но после имплантации эндобронхиального клапана чаще встречались обострения ХОБЛ, пневмонии и кровохарканье [100]. Роль бронхоскопической редукции объема легких в лечении эмфиземы еще требует изучения, исследования продолжаются и направлены на улучшение дизайна клапана, выбор техники и наиболее подходящей популяции пациентов.

Список литературы

См. 

6.4. Оценка утраты трудоспособности при болезнях органов дыхания

О.Н. Титова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова, Е.Ю. Харитоненко

Введение

Хронические болезни органов дыхания (ХБОД) в настоящее время рассматриваются как одна из основных причин временной нетрудоспособности (ВН), инвалидности и преждевременной смертности среди взрослого населения во всем мире. Ущерб, наносимый ХБОД, связан с их влиянием на качество жизни и утрату трудоспособности. Несмотря на то что на современном этапе при адекватном лечении течение многих ХБОД приобретает контролируемый характер, в будущем прогнозируется рост общих потерь, обусловленных этой группой заболеваний [1]. Для оценки вклада смертности и инвалидности, связанных с основным заболеванием, в общий ущерб в международной практике используется комплексная единица измерения «год жизни, измеренный или потерянный в связи с нетрудоспособностью» (Disability-Adjusted life Year, DALY). За период с 1990 по 2013 г. потери DALYs в мире вследствие ХБОД выросли на 55,1%, в том числе в связи с БА — на 31,6%, по причине ХОБЛ — на 72,3%. Это подтверждает прогноз, согласно которому ХОБЛ, являясь 12-й причиной потерь DALYs в мире в 1990 г., к 2020 г. переместится на 5-е место [2, 3].

Динамика инвалидности вследствие болезней органов дыхания в Российской Федерации

Тяжелые формы ХБОД часто приводят к инвалидности. Их доля в структуре общей инвалидности в разных странах составляет 5–11% [4]. Основными причинами первичной инвалидности вследствие ХБОД являются БА и ХОБЛ, и удельный вес последней неуклонно растет [5]. Каждый четвертый больной ХОБЛ в течение 10 лет становится инвалидом, время жизни его составляет в среднем 6,5 года [6]. Острота проблемы подчеркивается тем, что 50% пациентов, страдающих ХОБЛ, — люди моложе 65 лет. 20–40% из них вынуждены преждевременно прекратить трудовую деятельность [7]. Уровень первичной инвалидности вследствие болезней органов дыхания в РФ составляет 2,8 на 10 тыс. населения (2013 г.). Динамика интенсивного показателя первичной инвалидности за последнее десятилетие характеризовалась максимальным подъемом, зарегистри-

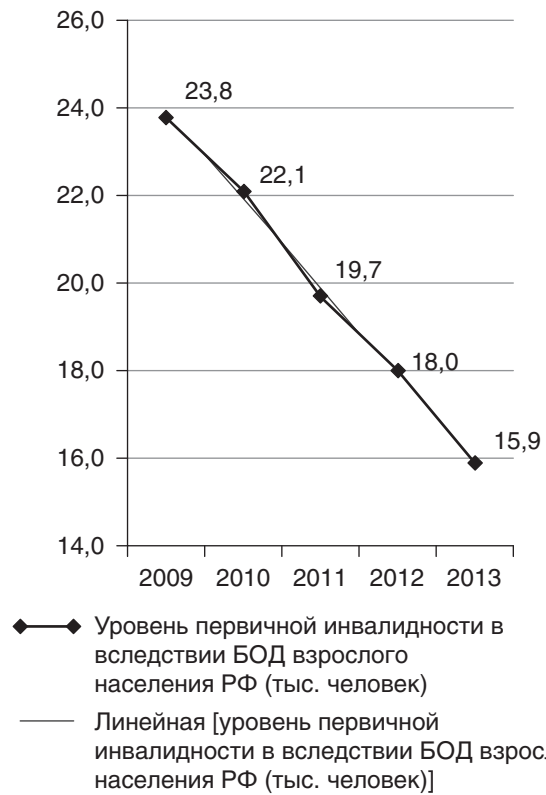


Рис. 6.23. Динамика уровня первичной инвалидности вследствие хронических болезней органов дыхания в Российской Федерации, на 10 тыс. населения и в абсолютных значениях (тыс. человек)

рованным в 2005 г. в связи с изменениями российского законодательства в сфере социальных гарантий инвалидам, с последующим прогнозируемым его снижением (рис. 6.23).

По данным российских ученых, в ближайшие 5 лет уровень первичной инвалидности снизится на 24% [5]. Основными тенденциями в изменении структуры тяжести первичной инвалидности вследствие ХБОД стали рост доли инвалидов 3-й группы и уменьшение — инвалидов 2-й группы. В целом за десятилетие по РФ отмечалось снижение уровней всех групп инвалидности и средний интенсивный показатель первичной инвалидности 2-й группы составил 1,4 на 10 тыс. населения. Динамика числа впервые признанных инвалидами среди взрослого населения по группам тяжести представлена на рис. 6.24.

В возрастной структуре первичной инвалидности в связи с ХБОД в РФ в последнее десятилетие преобладают люди пенсионного возраста. Доля граждан трудоспособного возраста имеет тенденцию к снижению. Например, в Иркутской области за период с 2003 по 2013 г. число инвалидов молодого возраста уменьшилось в 2,4 раза [5, 8, 9].

Анализ гендерных особенностей выявил не только более высокий интенсивный показатель первичной инвалидности среди мужчин по сравнению с женщинами, но и больший удельный вес среди них инвалидов 1-й и 2-й группы.

Наиболее частыми причинами первичной инвалидности были ХОБЛ и БА. Их вклад в различных регионах варьировал от 68 до 92% [9].

Интенсивный показатель повторной инвалидности в связи с ХБОД в РФ за период с 2006 по 2012 г. имел тенденцию к снижению, с одновременным структурным увеличением доли граждан пенсионного возраста. Максимальные значения данного показателя в 2006–2007 гг. были обусловлены прекращением 20 февраля 2006 г. действия порядка обязательного установления инвалидности в пенсионном возрасте без срока переосвидетельствования (постановление Правительства Российской Федерации от 13 августа 1996 г. № 965 «О порядке признания граждан инвалидами») и вступлением в силу постановления Правительства Российской Федерации от 20 февраля 2006 г. № 95 «О правилах признания лица инвалидом». Оно определило правила бессрочного установления инвалидности вне зависимости от возраста, в связи с чем зарегистрирован рост уровня повторной инвалидности среди пенсионеров (рис. 6.25).

Общий контингент инвалидов по ХБОД за прошедшее десятилетие формировался преимущественно за счет повторно признанных инвалидами, поэтому динамика уровня общей инвалидности соответствовала изменениям аналогичного показателя повторной инвалидности. Основные тенденции характеризовались увеличением доли

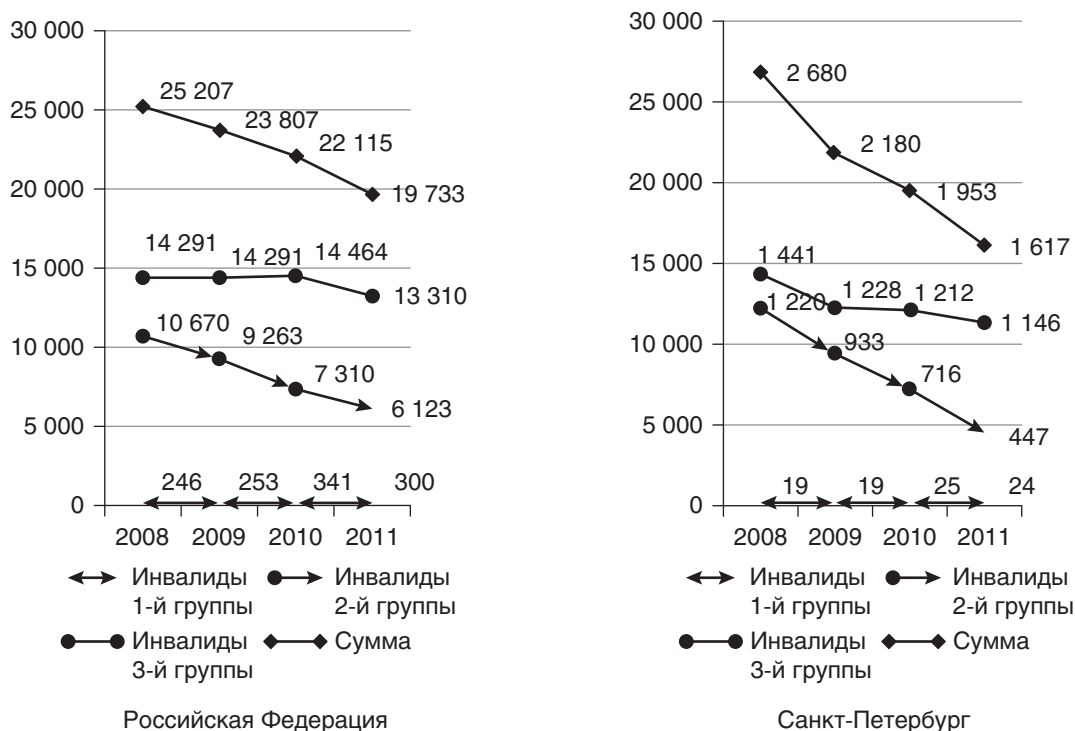


Рис. 6.24. Динамика числа впервые признанных инвалидами среди взрослого населения по группам тяжести в Российской Федерации и Северо-Западном федеральном округе (человек)

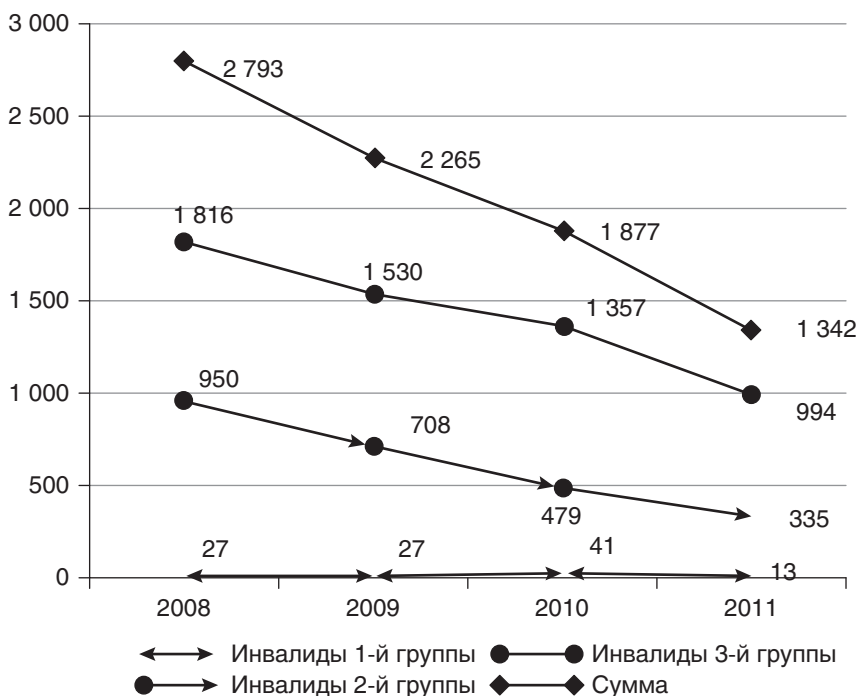


Рис. 6.25. Динамика численности повторно признанных инвалидами по причине хронических болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга (человек)

инвалидов 3-й группы, перераспределением в возрастной структуре общего контингента инвалидов в сторону лиц пенсионного возраста, увеличением доли инвалидов по причине ХОБЛ и уменьшением — вследствие БА. Анализ особенностей впервые признанных инвалидами в связи с этими нозологиями показал различия в гендерной принадлежности: среди инвалидов по причине БА

преобладали женщины, в среднем 72,8%, вследствие ХОБЛ — мужчины. Наибольшее число инвалидов 2-й и 1-й группы при первичном освидетельствовании отмечалось среди больных ХОБЛ. В ряде работ отечественных авторов подчеркивается снижение инвалидизирующего влияния БА за последние 5 лет, что нашло отражение в уменьшении интенсивного показателя повторной инва-

лидизации в среднем на 3,8% [9]. Благоприятная динамика во многом определялась успехами медикаментозной терапии (введением и совершенствованием ступенчатого подхода к лечению заболевания, появлением эффективных лекарственных препаратов, современных подходов ведения больного с обострением заболевания), дополнительным лекарственным обеспечением на федеральном и региональном уровнях больных БА.

Экспертиза временной нетрудоспособности

ВН человека — функциональное состояние организма, вызванное болезнью или травмой, при котором нарушение функций, препятствующее продолжению профессионального труда, носит временный, обратимый характер и возможно возвращение больного к выполнению своей работы.

ВН устанавливается в ходе экспертизы временной нетрудоспособности, представляющей «вид медицинской экспертизы, основной целью которой является оценка состояния здоровья пациента с точки зрения возможности осуществления им профессиональной деятельности, определение степени и сроков временной утраты нетрудоспособности и в ряде случаев прогноза дальнейшей трудовой деятельности» [10]. Экспертиза временной нетрудоспособности граждан в связи с заболеванием или травмой и в других случаях проводится в порядке, установленном законодательством РФ [10–12].

На первом этапе экспертиза временной нетрудоспособности проводится лечащим врачом, который в случае установления ВН выдает листок нетрудоспособности (ЛН) пациентам — гражданам Российской Федерации, и другим лицам, указанным в статье Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» от 29 декабря 2006 г.

Критерии, определяющие сроки ВН, делятся на две группы: медицинские и социальные. К медицинским относятся клинико-функциональные характеристики заболевания органов дыхания пациента. Социальные критерии включают возраст больного, образование, профессию, квалификацию, условия выполняемой работы, наличие вредных факторов труда, социально-гигиенические условия жизни. Ориентировочные сроки ВН предусматривают продолжительность освобождения больного от работы, которая необходима для проведения диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий в целях компенсации нарушенных функций организма и создания возможности возврата к трудовой деятельности или при неблагоприятном трудовом и клиническом прогнозе направления на медико-социальную экспертизу (МСЭ) для рассмотре-

ния вопроса о признании лица инвалидом [13]. При сроке ВН, превышающем 15 календарных дней, решение вопроса дальнейшего лечения и выдачи ЛН осуществляется врачебной комиссией, назначаемой руководителем медицинской организации [10].

При проведении экспертизы временной нетрудоспособности важно правильно оценить клинический и трудовой прогноз. Клинический прогноз — это научно обоснованное предположение о дальнейшем исходе болезни на основании комплексного анализа клинико-функциональных характеристик нарушения здоровья, течения заболевания и эффективности лечения. Он зависит от нозологической формы болезней органов дыхания, ее тяжести, степени выраженности и обратимости нарушений функций органов дыхания, характера течения, осложнений, сопутствующих заболеваний, возраста, скорости формирования компенсаторных механизмов, адаптационных возможностей организма, факторов риска, вредных привычек, адекватности ответа на проводимое лечение. Прогноз считается благоприятным, если вероятность развития необратимых нарушений функций жизненно важных органов и систем менее 5% (статистически незначима). Неблагоприятный прогноз указывает на низкую вероятность (менее 5%) достижения стабилизации заболевания. Трудовой прогноз — это оценка возможности выполнения пациентом трудовой деятельности. Как правило, он определяется на ближайший год со дня начала ВН и в большинстве случаев обусловлен клиническим прогнозом. При благоприятном клиническом и трудовом прогнозе и эффективности проводимого лечения ЛН может быть продлен по решению врачебной комиссии до полного восстановления трудоспособности, но на срок не более 10 мес с даты начала ВН (в отдельных случаях: состояния после травм и реконструктивных операций, при лечении туберкулеза — свыше 12 мес) [11].

Срок проведения экспертизы временной нетрудоспособности заканчивается после осуществления комплекса лечебно-диагностических мероприятий, когда больной признается трудоспособным и готовым приступить к выполнению работы на прежнем месте, или после направления на МСЭ при очевидном неблагоприятном клиническом и трудовом прогнозе. Работающие пациенты должны быть направлены на МСЭ в сроки, не превышающие 4 мес со дня определения ВН.

В большинстве случаев причиной ВН у больных ХБОД становится обострение заболевания, приводящее к нарушениям функции дыхательной системы различной степени. При решении вопроса длительности ВН больных с ХОБЛ учитываются тяжесть обострения заболевания, степень бронхиальной обструкции (по данным анамнеза), продолжительность ухудшения и/или появление новых симптомов, частота предшествующих обо-

стрений и госпитализаций, сопутствующие заболевания, текущий режим лечения, применение ИВЛ в анамнезе и клинические признаки тяжести состояния больного (использование в дыхании вспомогательных мышц, наличие парадоксальных движений грудной клетки, усиление или появление центрального цианоза, развитие периферических отеков, гемодинамической нестабильности, ухудшение психического состояния). Объективизация комплексной оценки состояния пациента базируется на показателях пульсоксиметрии, измерения газов артериальной крови, рентгенографии грудной клетки, ЭКГ и/или эходоплерокардиографии, исследования клинического (выявление полицитемии, анемии, лейкоцитоза и др.) и биохимического (электролитные нарушения, гипергликемия и др.) анализов крови, мокроты. В случае обострения ХОБЛ легкой и средней тяжести возможна организация медицинской помощи в амбулаторных условиях по индивидуальной программе, разработанной лечащим врачом. Исключением являются случаи обострения заболевания, которые не контролируются в амбулаторных условиях и сопровождаются нарастанием гипоксемии, возникновением и нарастанием гиперкапнии, респираторного ацидоза, декомпенсированного легочного сердца и др. Тяжелые, крайне тяжелые и жизнеугрожающие обострения ХОБЛ сопряжены с ОДН и требуют госпитализации больных. Пребывание в стационаре направлено на купирование обострения и установление нового режима амбулаторного лечения. Больной с ОДН и/или декомпенсированным легочным сердцем нуждается в постельном режиме и врачебном наблюдении [2]. Критериями восстановления трудоспособности являются стабилизация и/или возвращение клинических проявлений заболевания, данных лабораторных исследований и показателей ФВД к исходному уровню. По достижении состояния компенсации пациенты возвращаются к непротивопоказанным видам труда. При возникновении острых осложнений (пневмоторакс, пневмония и др.) сроки ВН увеличиваются и зависят от тяжести осложнений, их обратимости и эффективности проводимого лечения.

ВН по причине БА обусловлена обострением заболевания и невозможностью выполнения в связи с этим профессионального труда. На современном этапе обострение БА трактуется как острое или подострое ухудшение симптомов и показателей ФВД по сравнению с обычным состоянием пациента или в некоторых случаях первичные проявления БА. Показатели ФВД (ПСВ, ОФВ₁) являются более надежными признаками тяжести обострения, чем симптомы. Однако частота симптомов может быть более чувствительным критерием начала обострения, чем ПСВ. Длительность ВН у больных БА определяется тяжестью обострения и заболевания, наличием осложнений и факторов риска летального исхода.

К факторам, повышающим риск летального исхода, относят присутствие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА, потребовавшего госпитализации, проведения ИВЛ в течение последнего года; терапию парентерально вводимыми ГК в настоящее время; избыточное применение короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА); наличие психического заболевания, низкую приверженность к терапии БА и отсутствие приема ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) в настоящее время; пищевую аллергию [14].

Лечение легкого и умеренного обострения БА осуществляется в амбулаторных условиях (после оценки факторов риска и доступности терапии на дому), если через 1 ч после проведенного первоначального лечения (в приемном покое или отделении неотложной помощи) отмечается улучшение симптомов и показателей ФВД, ПСВ ≥ 60 –80% наилучшего личного показателя или должного значения, сатурация $\geq 94\%$ при дыхании воздухом, отсутствует потребность в КДБА и нет других причин, по которым госпитализация может быть необходима [15].

Госпитализация при обострении БА показана, если показатели ПСВ и ОФВ₁ при сравнении с должными значениями или наилучшим личным показателем составляют менее 25% до лечения или более 40% после лечения в амбулаторных условиях. Факторами, указывающими на необходимость стационарного лечения, являются наличие признаков тяжелого или жизнеугрожающего обострения, частое использование короткодействующих β_2 -агонистов (более 8 ингаляций за последние 24 ч), пожилой возраст, тяжелые обострения в анамнезе или указания на внеплановые визиты к врачу, при которых требовался прием парентерально вводимых ГК [15].

Больной может быть выписан из стационара при улучшении показателей функции внешнего дыхания до 40–60% должного значения, после оценки факторов риска и доступности терапии в рамках последующего наблюдения.

Медицинские препараты, назначаемые при выписке, должны включать препарат неотложной помощи по потребности, парентерально вводимые ГК для большинства пациентов, препараты постоянной терапии, направленные на контроль заболевания. Перед выпиской оцениваются техника ингаляции и приверженность терапии. При последующем наблюдении определяются уровень контроля симптомов и письменный план действий при БА, уточняются факторы риска и потенциальные причины обострения. Терапия, направленная на контроль заболевания, возобновляется на уровне, предшествующем обострению, через 2–4 нед после него. Если до обострения заболевание плохо контролировалось в течение длительного времени, показано повышение интенсивности применяемой терапии после проверки техники ингаляции и приверженности лечению [15]. Ориентировочные

сроки пребывания на ЛН при БА варьируют от 12–15 дней при легком обострении до 2–3 мес при тяжелом или жизнеугрожающем, которое может сопровождаться развитием различных осложнений — легочно-сердечной недостаточности, пневмонии, пневмоторакса, ТЭЛА и пр. [13].

Таким образом, установление факта нетрудоспособности является не только социальным, но прежде всего важным медицинским мероприятием, так как освобождение от труда способствует уменьшению продолжительности ухудшения клинично-функционального состояния пациента, связанного с заболеванием или самого заболевания.

Медико-социальная экспертиза при хронических болезнях органов дыхания

Понятие о медико-социальной экспертизе

Инвалидность среди населения — одна из важнейших медико-социальных проблем в мире. Показатели инвалидности являются отражением как уровня здоровья и качества лечебно-профилактических мероприятий, так и социальной защиты человека с дефектом здоровья.

В настоящее время инвалидом признается «лицо, которое имеет нарушение здоровья со стойкими расстройствами функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению жизнедеятельности и вызывающее необходимость его социальной защиты». Определение степени ограничения жизнедеятельности освидетельствуемого лица и установление инвалидности осуществляет МСЭ [16].

МСЭ — признание лица инвалидом и определение в установленном порядке потребностей освидетельствуемого лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки ограничений жизнедеятельности, вызванных стойким расстройством функций организма [17]. Гражданин направляется на медико-социальную экспертизу медицинской организацией независимо от ее организационно-правовой формы, органом, осуществляющим пенсионное обеспечение, либо органом социальной защиты населения [18]. Предварительно проводятся необходимые диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия, подтверждающие стойкое нарушение функций организма, обусловленных заболеванием. Результаты отражаются в направлении на медико-социальную экспертизу (форма № 088/у-06 «Направление на медико-социальную экспертизу организацией, оказывающей лечебно-профилактическую помощь») [19]. Перечень документов, предоставляемых для освидетельствования в бюро МСЭ, регламентирован приказом Минтруда России [20]. Медицинские услуги,

необходимые для проведения МСЭ, включены в Программу государственных гарантий обеспечения граждан РФ бесплатной медицинской помощью [21].

К необходимости социальной защиты, согласно концепции Международной классификации функционирования, утвержденной ВОЗ (2001), приводят нарушения функций и структуры организма, ограничение активности (жизнедеятельности) и возможности участия (социальная недостаточность) индивида, имеющие малообратимый или необратимый характер. Материализацией патологического процесса являются расстройства структуры и жизненных функций. Заболевание как «внутренняя ситуация» манифестирует структурными, функциональными, психологическими нарушениями.

Нарушение на уровне органа или организма рассматривается как потеря или отклонение от нормы физиологической, психологической, анатомической функции либо структуры, что в случае выраженности и стойкости обуславливает ограничение диапазона привычной, присущей практически здоровому человеку соответствующего возраста, деятельности.

Ограничение активности (жизнедеятельности) отражает расстройства на уровне личности в реальной повседневной жизни и имеет различную степень выраженности. Ограничение является следствием нарушения способности осуществлять интегративные, сложные виды деятельности (передвижение, самообслуживание, трудовая деятельность и т.п.) в рамках, считающихся обычными или нормальными для индивида конкретного возраста.

В результате существенных ограничений жизнедеятельности нарушаются частично или полностью ролевые функции индивида в микросоциуме и формируются социальные последствия — *ограничение возможности участия (социальная недостаточность)* или расстройство на уровне общества. Социальная недостаточность, таким образом, вытекает из нарушений и ограничений жизнедеятельности вследствие болезни и характеризует частичную или полную неспособность выполнять обычную, нормальную для данного индивида роль в жизни, т.е. обозначает проблемы, которые может испытывать индивид, вовлеченный в жизненные ситуации с участием контекстных факторов (факторов окружающей среды) и личностных факторов (пол, возраст, воспитание, образование, жизненный опыт и т.п.), не относящихся к показателям здоровья, но могущих влиять на формирование ограничений жизнедеятельности. Болезнь приобретает социальный характер, создает определенные ограничения для больного и дезадаптирует его в среде обитания. Социальная недостаточность может рассматриваться как «социализация» нарушений и ограничений жизнедеятельности, т.е. как социальные, экономические, средовые и другие последствия для индивида. Потребность

в социальной защите таких лиц определяет бюро МСЭ [22].

Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы

Основным методологическим принципом при проведении МСЭ больных с заболеваниями органов дыхания является анализ характера и тяжести нарушений функций и структур организма, приводящих к ограничению основных категорий жизнедеятельности. Наибольшее влияние на медико-социальную экспертизу оказывает формирование ДН и декомпенсированного хронического легочного сердца (ХСН I–III стадии).

В настоящее время в соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 664н от 29.09.2014 утверждены новые «Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

«I. Общие положения

1. Классификации, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями МСЭ, определяют основные виды стойких расстройств функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, и степени их выраженности, а также основные категории жизнедеятельности человека и степени выраженности ограничений этих категорий.

2. Критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, определяют основания для установления групп инвалидности (категории «ребенок-инвалид»).

II. Классификации основных видов стойких расстройств функций организма человека и степени их выраженности

3. К основным видам стойких расстройств функций организма человека относятся:

- нарушения психических функций (сознания, ориентации, интеллекта, личностных особенностей, волевых и побудительных функций, внимания, памяти, психомоторных функций, эмоций, восприятия, мышления, познавательных функций высокого уровня, умственных функций, последовательных сложных движений);
- нарушения языковых и речевых функций [устной (ринолалия, дизартрия, заикание, алалия, афазия); письменной (дисграфия, дислексия); вербальной и невербальной речи; нарушение голосообразования];
- нарушения сенсорных функций (зрения; слуха; обоняния; осязания; тактильной,

болевой, температурной, вибрационной и других видов чувствительности; вестибулярной функции; боль);

- нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций (движения головы, туловища, конечностей, в том числе костей, суставов, мышц; статики, координации движений);
- нарушения функций сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, пищеварительной, эндокринной систем и метаболизма, системы крови и иммунной системы, мочевыделительной функции, функции кожи и связанных с ней систем;
- нарушения, обусловленные физическим внешним уродством (деформации лица, головы, туловища, конечностей, приводящие к внешнему уродству; аномальные отверстия пищеварительного, мочевыделительного, дыхательного трактов; нарушение размеров тела).

4. Выделяются 4 степени стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, классифицируемые с использованием количественной системы оценки степени выраженности указанных нарушений, устанавливаемой в процентах в диапазоне от 10 до 100, с шагом в 10%, предусмотренной приложением к настоящим классификациям и критериям:

I степень — стойкие незначительные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 10 до 30%;

II степень — стойкие умеренные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 40 до 60%;

III степень — стойкие выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 70 до 80%;

IV степень — стойкие значительно выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 90 до 100%.

При наличии нескольких стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, отдельно оценивается с использованием количественной системы и устанавливается степень выраженности каждого из таких нарушений в процентах. Сначала устанавливается максимально выраженное в процентах нарушение той или иной функции организма человека, после чего определяется наличие (отсутствие) влияния всех других имеющихся стойких нарушений функций

организма человека на максимально выраженное нарушение функции организма человека. При наличии указанного влияния суммарная оценка степени нарушения функции организма человека в процентном выражении может быть выше максимально выраженного нарушения функций организма, но не более чем на 10%. Значения максимально выраженных нарушений функций организма указаны в приложении к настоящим классификациям и критериям.

III. Классификации основных категорий жизнедеятельности человека и степени выраженности ограничений этих категорий

5. К основным категориям жизнедеятельности человека относятся:

- а) способность к самообслуживанию;
- б) способность к самостоятельному передвижению;
- в) способность к ориентации;
- г) способность к общению;
- д) способность контролировать свое поведение;
- е) способность к обучению;
- ж) способность к трудовой деятельности.

6. Выделяются 3 степени выраженности ограничений каждой из основных категорий жизнедеятельности человека:

- а) способность к самообслуживанию — способность человека самостоятельно осуществлять основные физиологические потребности, выполнять повседневную бытовую деятельность, в том числе использовать навыки личной гигиены:

1-я степень — способность к самообслуживанию при более длительном затрачивании времени, дробности его выполнения, сокращении объема с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

2-я степень — способность к самообслуживанию с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3-я степень — неспособность к самообслуживанию, нуждаемость в постоянной посторонней помощи и уходе, полная зависимость от других лиц;

- б) способность к самостоятельному передвижению — способность самостоятельно перемещаться в пространстве, сохранять равновесие тела при передвижении, в покое и при перемене положения тела, пользоваться общественным транспортом:

1-я степень — способность к самостоятельному передвижению при более длительном затрачивании времени, дробности выполнения и сокращении расстояния с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

2-я степень — способность к самостоятельному передвижению с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3-я степень — неспособность к самостоятельному передвижению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц;

- в) способность к ориентации — способность к адекватному восприятию личности и окружающей обстановки, оценке ситуации, к определению времени и места нахождения:

1-я степень — способность к ориентации только в привычной ситуации самостоятельно и (или) с помощью вспомогательных технических средств;

2-я степень — способность к ориентации с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3-я степень — неспособность к ориентации (дезориентация) и нуждаемость в постоянной помощи и (или) надзоре других лиц;

- г) способность к общению — способность к установлению контактов между людьми путем восприятия, переработки, хранения, воспроизведения и передачи информации:

1-я степень — способность к общению со снижением темпа и объема получения и передачи информации, использование при необходимости вспомогательных технических средств помощи, при изолированном поражении органа слуха — способность к общению с использованием невербальных способов общения и услуг по сурдопереводу;

2-я степень — способность к общению при регулярной частичной помощи других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств;

3-я степень — неспособность к общению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц;

- д) способность контролировать свое поведение — способность к осознанию себя и адекватному поведению с учетом социально-правовых и морально-этических норм:

1-я степень — периодически возникающее ограничение способности контролировать свое поведение в сложных жизненных ситуациях и (или) постоянное затруднение выполнения ролевых функций, затрагивающих отдельные сферы жизни, с возможностью частичной самокоррекции;

2-я степень — постоянное снижение критики к своему поведению и окружающей обстановке с возможностью частичной

- коррекции только при регулярной помощи других лиц;
- 3-я степень — неспособность контролировать свое поведение, невозможность его коррекции, нуждаемость в постоянной помощи (надзоре) других лиц;
- е) способность к обучению — способность к целенаправленному процессу организации деятельности по овладению знаниями, умениями, навыками и компетенцией, приобретению опыта деятельности (в том числе профессионального, социального, культурного, бытового характера), развитию способностей, приобретению опыта применения знаний в повседневной жизни и формированию мотивации получения образования в течение всей жизни:
- 1-я степень — способность к обучению и получению образования в рамках федеральных государственных образовательных стандартов в образовательных и иных организациях с созданием специальных условий (при необходимости) для получения образования, в том числе обучение с применением (при необходимости) специальных вспомогательных технических средств, определяемая с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;
- 2-я степень — способность к обучению и получению образования в рамках федеральных государственных образовательных стандартов в образовательных и иных организациях с созданием специальных условий для получения образования только по адаптированным образовательным программам и адаптированным (основным) образовательным программам при необходимости обучение на дому и/или с использованием дистанционных технологий с применением (при необходимости) специальных вспомогательных технических средств, определяемая с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;
- 3-я степень — способность к обучению только элементарным навыкам и умениям (профессиональным, социальным, культурным, бытовым), в том числе правилам выполнения только элементарных целенаправленных действий в привычной бытовой сфере или ограниченные возможности способности к такому обучению в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма, определяемые с учетом заключения психолого-медико-педагогической комиссии;
- ж) способность к трудовой деятельности — способность осуществлять трудовую деятельность в соответствии с требованиями

к содержанию, объему, качеству и условиям выполнения работы:

1-я степень — способность к выполнению трудовой деятельности в обычных условиях труда при снижении квалификации, тяжести, напряженности и (или) уменьшении объема работы, неспособность продолжать работу по основной профессии (должности, специальности) при сохранении возможности в обычных условиях труда выполнять трудовую деятельность более низкой квалификации;

2-я степень — способность к выполнению трудовой деятельности в специально созданных условиях с использованием вспомогательных технических средств;

3-я степень — способность к выполнению элементарной трудовой деятельности со значительной помощью других лиц или невозможность (противопоказанность) ее осуществления в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма.

7. Степень ограничения основных категорий жизнедеятельности человека определяется исходя из оценки их отклонения от нормы, соответствующей определенному периоду (возрасту) биологического развития человека.

IV. Критерии установления групп инвалидности

8. Критерием для установления 1-й группы инвалидности является нарушение здоровья человека с 4-й степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к 3-й степени выраженности ограничений одной из следующих категорий жизнедеятельности человека (или их сочетанию), определяющих необходимость его социальной защиты:
- а) способности к самообслуживанию;
 - б) способности к передвижению;
 - в) способности к ориентации;
 - г) способности к общению;
 - д) способности контролировать свое поведение;
 - е) способности к обучению;
 - ж) способности к трудовой деятельности.
9. Критерием для установления второй группы инвалидности является нарушение здоровья человека с 3-й степенью выраженности стойких нарушений функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее ко 2-й степени выраженности ограничений одной из следующих категорий жизнедеятельности человека (или их сочетанию), определяющих необходимость его социальной защиты:
- а) способности к самообслуживанию;
 - б) способности к передвижению;

- в) способности к ориентации;
 - г) способности к общению;
 - д) способности контролировать свое поведение;
 - е) способности к обучению;
 - ж) способности к трудовой деятельности.
10. Критерием для установления третьей группы инвалидности является нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к I степени выраженности ограничений следующих категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты:
- а) способности к самообслуживанию;
 - б) способности к передвижению;
 - в) способности к ориентации;
 - г) способности к общению;
 - д) способности контролировать свое поведение;
 - е) способности к трудовой деятельности;
 - ж) способности к обучению.
11. Категория «ребенок-инвалид» определяется при наличии у ребенка ограничений жизнедеятельности любой категории и любой из трех степеней выраженности ограничений (которые оцениваются в соответствии с возрастной нормой), определяющих необходимость социальной защиты ребенка».

Медико-социальная экспертиза больных с патологией органов дыхания

В соответствии с Приложением к классификациям и критериям, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 664н от 29.09.2014, медико-социальная экспертиза больных с патологией органов дыхания осуществляется следующим образом.

Приложение, пункт 1. Классы болезней (по МКБ-10 — J00–J99): Болезни органов дыхания (класс X) и патология с поражением преимущественно органов дыхания, представленная в других классах.

Примечание к пункту 1

Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций дыхательной системы организма, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, при осуществлении медико-социальной экспертизы основывается преимущественно на степени выраженности ДН, обусловленной заболеваниями, последствиями травм или дефектами. Учитываются также и другие факторы патологического процесса: форма и тяжесть течения, активность про-

цесса, наличие и частота обострений, наличие и частота пароксизмальных состояний, распространенность патологического процесса, включение органов-мишеней, необходимость подавления иммунитета, наличие осложнений. При патологии, сопровождаемой хронической дыхательной недостаточностью I степени, степень выраженности стойких нарушений функций организма человека устанавливается от 10 до 30%; при патологии, сопровождаемой хронической дыхательной недостаточностью II степени, — от 40 до 60%; при патологии, сопровождаемой хронической дыхательной недостаточностью III степени, — от 70 до 100% [23].

П.1.1. Хронические болезни нижних дыхательных путей. Болезни легкого, вызванные внешними агентами. J40–J47, J60–J70.

П.1.1.1. Простой и слизисто-гнойный хронический бронхит (J41):

простой хронический бронхит (J41.0), слизисто-гнойный хронический бронхит (J41.1), смешанный, простой и слизисто-гнойный хронический бронхит (J41.8),

хронический бронхит неуточненный (J42),

эмфизема (J43),

другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J44),

хроническая обструктивная легочная болезнь с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей (J44.0),

хроническая обструктивная легочная болезнь с обострением неуточненная (J44.1),

другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь (J44.8),

хроническая обструктивная легочная болезнь неуточненная (J44.9),

бронхоэктатическая болезнь (J47),

болезни легкого, вызванные внешними агентами (J60–J70),

другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань (J80–J84), гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей (J85–J86),

другие болезни органов дыхания (J95–J99).

П.1.1.1.1 Легкая форма с редкими обострениями (2–3 раза в год), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения без хронической дыхательной недостаточности	10%
П.1.1.1.2 Среднетяжелая форма с периодическими непродолжительными обострениями (4–6 раз в год), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения, с эмфиземой легких, с хронической дыхательной недостаточностью I степени	30%

П.1.1.1.3 Среднетяжелая форма с периодическими обострениями, при которых отмечается усиление симптомов с одышкой (4–6 обострений в год), ОФВ ₁ больше 50%, но меньше 80% должных величин, отношение ОФВ ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%, хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая, хроническая дыхательная недостаточность II степени	40–60%
П.1.1.1.4 Тяжелая форма с частыми обострениями, при которых отмечается нарастание одышки (обострения более 6 раз в год), ОФВ ₁ больше 30%, но меньше 50% должных величин, отношение ОФВ ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%, хроническая респираторная недостаточность, гипоксемическая и гиперкапническая, хроническая дыхательная недостаточность II, III степени; хроническая легочно-сердечная недостаточность ПА стадии	70–80%
П.1.1.1.5 Тяжелая форма, непрерывно рецидивирующее течение, с постоянной выраженной одышкой; ОФВ ₁ больше 30%, но меньше 50% должных величин, отношение ОФВ ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%; гиперкапния, хроническая респираторная гипоксемия, хронический респираторный алкалоз, хроническая дыхательная недостаточность II, III степени, хроническая легочно-сердечная недостаточность ПБ, III стадии	90–100%

П.1.1.2. Астма (бронхиальная) (J45), астма с преобладанием аллергического компонента (J45.0), неаллергическая астма (J45.1), смешанная астма (J45.8), астма неуточненная (J45.9).

П.1.1.2.1 Легкое и среднетяжелое течение — с редкими (2–3 раза в год), сезонными обострениями и/или легкими приступами (бронхиальная астма персистирующая, легкой и средней степени тяжести, контролируемая); с хронической дыхательной недостаточностью 0–I степени	10–30%
П.1.1.2.2 Среднетяжелое течение — с умеренно частыми обострениями (3–6 раз в год) и среднетяжелыми приступами (бронхиальная астма персистирующая, средней степени тяжести, частично контролируемая); с хронической дыхательной недостаточностью II степени	40–60%

П.1.1.2.3 Тяжелое течение — с частыми (более 6 раз в год) обострениями и тяжелыми приступами (бронхиальная астма персистирующая, тяжелая, неконтролируемая) с хронической дыхательной недостаточностью II–III степени, хроническая легочно-сердечная недостаточность ПА стадии	70–80%
П.1.1.2.4 Тяжелое течение — с частыми (более 6 раз в год) обострениями и тяжелыми приступами (бронхиальная астма персистирующая, тяжелая, неконтролируемая) с хронической дыхательной недостаточностью III степени; хроническая легочно-сердечная недостаточность ПБ, III стадии	90–100%

П.1.1.3. Бронхиальная астма (J45) и хронические болезни нижних дыхательных путей у детей (J40–J47).

П.1.1.3.1 Легкое контролируемое течение с редкими (2–3 раза в год) сезонными обострениями и/или легкими приступами, без хронической дыхательной недостаточности; бронхит продолжительностью не более 6 нед в год	10–30%
П.1.1.3.2 Средней тяжести частично контролируемое течение с более частыми (3–4 раза в год) и/или тяжелыми приступами, требующими стационарного лечения, с хронической дыхательной недостаточностью I степени, затяжное течение бронхита от 2 до 3 мес в год	40–60%
П.1.1.3.3 Тяжелое неконтролируемое течение с сериями часто повторяющихся (более 4 раз в год) тяжелых приступов, требующих стационарного лечения, с хронической дыхательной недостаточностью II степени, затяжное течение бронхита более чем 3 мес в год	70–80%

П.1.1.4. Наличие трансплантированного легкого (Z94.2).

П.1.1.4.1 Состояние после трансплантации легкого в течение первых 2 лет	100%
П.1.1.4.2 Состояние после трансплантации легкого после 2-летнего наблюдения при необходимости подавления иммунитета и/или других лечебных и реабилитационных мероприятий	70–80%

П.1.1.4.3 Состояние после трансплантации легкого после 2-летнего наблюдения при необходимости подавления иммунитета, сопровождающееся развитием хронической дыхательной недостаточности II и III степени и /или выраженным нарушением функций других систем (например, сердечно-сосудистой)	90–100%
--	---------

П.1.1.5. Саркоидоз (D86), саркоидоз легких (D86.0), саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов (D86.2).

П.1.1.5.1 Незначительная (I) степень нарушения функции органов дыхания — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, II стадия, активная фаза, с хронической дыхательной недостаточностью 0–I степени	10–30%
П.1.1.5.2 Умеренная (II) степень нарушения функции органов дыхания — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, III стадия, активная фаза, с хронической дыхательной недостаточностью II степени	40–60%
П.1.1.5.3 Выраженная (III) степень нарушения функции органов дыхания — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, III стадия, активная фаза, с осложнениями и/или комбинированным поражением других органов, с хронической дыхательной недостаточностью III степени	70–80%

П.1.1.6. Кистозный фиброз (муковисцидоз) с легочными проявлениями (E84.0).

П.1.1.6.1 Клинические проявления легкой степени, с хронической дыхательной недостаточностью 0–I степени	10–30%
П.1.1.6.2 Клинические проявления среднетяжелой степени, с хронической дыхательной недостаточностью II степени	40–60%
П.1.1.6.3 Клинические проявления тяжелой степени, с осложнениями и комбинированным поражением других органов, с хронической дыхательной недостаточностью III степени	70–80%

Примечание. Работа над количественной оценкой и клинико-функциональными характеристиками стойких нарушений функций организма продолжается. Значимые изменения рассматриваются по рубрикам МКБ-10 D86, D86.0, D86.2, Y84.0 (опубликованный проект изменений в при-

казе Минтруда России от 29.09.2014 № 664н содержит уточняющие количественные оценки и клинико-функциональные характеристики).

П.1.1.5. Саркоидоз (D86), саркоидоз легких (D86.0), саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов (D86.2).

П.1.1.5.1. Незначительная (I) степень нарушения функции дыхательной системы — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, рентгенологически — II стадия, фазы — активная, регрессии или стабилизации, течение прогрессирующее, стабильное или рецидивирующее, с хронической дыхательной недостаточностью 0–I степени	10–20%
П.1.1.5.2. Умеренная степень нарушения функции дыхательной системы — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, рентгенологически — III стадия, фазы — активная, регрессии или стабилизации, течение прогрессирующее, стабильное или рецидивирующее, с хронической дыхательной недостаточностью II степени	40–50%
П.1.1.5.3. Выраженная степень нарушения функции дыхательной системы — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, рентгенологически — III и IV стадии, фаза — активная, течение прогрессирующее или рецидивирующее, с осложнениями и/или комбинированным поражением других органов и систем, с хронической дыхательной недостаточностью II степени, хронической легочно-сердечной недостаточностью IIА стадии	70–80%
П.1.1.5.4. Значительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы — саркоидоз легких или саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов, рентгенологически — IV стадия, фаза — активная, течение прогрессирующее, с осложнениями и/или комбинированным поражением других органов и систем, с хронической дыхательной недостаточностью III степени, хронической легочно-сердечной недостаточностью IIБ или III стадии	90–100%

П.1.1.6. Кистозный фиброз (муковисцидоз) с легочными проявлениями (E84.0)

П.1.1.6.1. Незначительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями легкой степени, с хронической дыхательной недостаточностью 0–I степени	10–20%
П.1.1.6.2. Умеренная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями заболевания среднетяжелой степени, с хронической дыхательной недостаточностью II степени	40–50%
П.1.1.6.3. Выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями тяжелой степени, с осложнениями и комбинированным поражением других органов, с хронической дыхательной недостаточностью II–III степени, с хронической легочно-сердечной недостаточностью IIА стадии	70–80%
П.1.1.6.4. Значительно выраженная степень нарушения функции дыхательной системы, характеризующаяся клиническими проявлениями тяжелой степени с хронической дыхательной недостаточностью III степени, с хронической легочно-сердечной недостаточностью IIБ и III стадии, в том числе с осложнениями и комбинированным поражением других органов	90–100%

Отсутствие ограничений жизнедеятельности признают у больных со стойкими незначительными нарушениями функции дыхательной системы (ДН I степени — 10–30%). Такие больные сохраняют способность к трудовой деятельности при исключении неблагоприятных микроклиматических условий (высокая и низкая температура, повышенная влажность), физического напряжения средней и тяжелой степени, контакта с пылью, токсичными веществами, аллергенами. Необходимые ограничения могут быть определены решением врачебной комиссии лечебно-профилактического учреждения.

Противопоказанные виды и условия труда

При ДН I степени противопоказан тяжелый физический труд, работа в неблагоприятных условиях производственной среды (перепады температуры и давления, повышенная влажность и т.п.), связанная с воздействием пыли и раздражающих газов, аллергенов, бронхотропных и пульмотропных ядов. Лицам трудоспособного возраста следу-

ет рекомендовать переобучение и обучение новой профессии с отсутствием противопоказаний по здоровью.

При ДН II степени противопоказаны физический труд средней тяжести, работа, связанная с длительным пребыванием на ногах; умственный труд с выраженным нервно-психическим напряжением, интенсивной речевой нагрузкой в течение рабочего дня.

При ДН II степени и ХСН IIА степени противопоказан также умственный труд с нервно-психическим напряжением средней степени.

При ДН III степени, ХСН IIБ–III степени противопоказана профессиональная трудовая деятельность в обычных производственных условиях.

Показания для направления больных в бюро МСЭ:

- определение степени ограничений жизнедеятельности при наличии стойких умеренных, выраженных или значительно выраженных расстройств функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем;
- определение степени утраты профессиональной трудоспособности в процентах.

Необходимый минимум обследования при направлении в бюро МСЭ: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок и фракции, СРБ, креатинин), газовый состав крови, анализ мокроты цитологический и на МБТ, рентгенограмма органов грудной клетки, ЭКГ, исследование ФВД, ЭхоКГ, по показаниям — фибробронхоскопия с цитологическим исследованием лаважной жидкости, определение ДСЛ, КТ легких, чрезбронхиальная, видеоторакоскопическая или открытая биопсия легких с гистологической верификацией диагноза [23].

Основанием для установления группы инвалидности при болезнях органов дыхания в соответствии с приказом Минтруда России № 664н от 29.09.2014 с изменениями является наличие стойких умеренных, выраженных и значительно выраженных нарушений функций системы дыхания и кровообращения, приводящих к ограничению жизнедеятельности.

II группа инвалидности устанавливается больным с хроническими заболеваниями органов дыхания со стойкими умеренными нарушениями функции системы дыхания и кровообращения (ДН II степени, ХСН IIА степени), приводящими к ограничению способности к трудовой деятельности, самообслуживанию, самостоятельному передвижению и др. I-й степени в их различных сочетаниях.

III группа инвалидности устанавливается больным с хроническими заболеваниями органов дыхания со стойкими выраженными нарушениями функций системы дыхания и кровообращения (ДН II или III степени и ХСН IIА степени), приводящими к ограничению одной из категорий жиз-

недеятельности — способности к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, трудовой деятельности и др. 2-й степени, или их сочетанию. Больные могут работать в специально созданных условиях с использованием вспомогательных технических средств.

I группа инвалидности устанавливается больным с хроническими заболеваниями органов дыхания со стойкими значительно выраженными нарушениями функции преимущественно системы дыхания и кровообращения (ДН III степени, ХСН IIБ—III степени), приводящими к ограничению одной из категорий жизнедеятельности — способности к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, трудовой деятельности 3-й степени или их сочетанию.

Реабилитация инвалидов вследствие хронических болезней органов дыхания

Лечение инвалидов вследствие ХБОД на стационарном и амбулаторном этапах, адаптация их в обществе, бытовых и производственных условиях представляет актуальную клиническую, психологическую и медико-социальную проблему.

Ее решение возможно при использовании «системы и процесса полного или частичного восстановления (реабилитация) и формирования отсутствовавших у инвалидов способностей (абилитация) к бытовой, общественной, профессиональной деятельности» [24]. Реабилитация и абилитация инвалидов нацелены на устранение или возможно более полную компенсацию ограничений их жизнедеятельности для лучшей социальной адаптации, включая достижения материальной независимости и интеграцию в общество. Основные направления реабилитации и абилитации инвалидов включают в себя: медицинскую реабилитацию, реконструктивную хирургию, санаторно-курортное лечение; профессиональную ориентацию, образование, обучение и содействие в трудоустройстве, производственную адаптацию; социально-средовую и бытовую адаптацию; физкультурно-оздоровительные мероприятия и спорт [24, 25].

Для гражданина, признанного инвалидом, специалистами бюро, проводившими медико-социальную экспертизу, разрабатывается индивидуальная программа реабилитации и абилитации, которая основана на комплексной оценке ограничений жизнедеятельности, реабилитационного потенциала (РП), анализа клинко-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых и психологических данных [25]. Разработка индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида состоит из нескольких этапов. В ходе реабилитационно-абилитационной экспертной диагностики проводится оценка последствий болезни (патологического потенциала) на

биологическом (нарушений в анатомо-функциональном состоянии организма), индивидуальном-личностном (ограничений жизнедеятельности инвалида) и социальном (социальной недостаточности) уровнях. На следующем этапе устанавливается РП инвалида, что необходимо для вынесения экспертного решения о группе инвалидности, формировании реабилитационного прогноза, правильного построения индивидуальной программы реабилитации и абилитации и адекватной организации ее выполнения. РП рассматривается как «возможность больного человека при определенных условиях и содействии реабилитационных служб и общества в целом приводить в действие свои биологические и социально-психологические механизмы восстановления нарушенного здоровья, трудоспособности, личностного статуса и положения в обществе» [22]. Таким образом, он складывается из совокупности внутренних и внешних факторов (медицинских, психологических, социально-средовых, профессиональных и др.), характеризующих возможности инвалида к реабилитации, и в зависимости от их выраженности имеет четыре градации: высокую, удовлетворительную, низкую, отсутствует.

Высокий РП указывает на возможности полного восстановления здоровья, всех обычных для инвалида видов жизнедеятельности, трудоспособности и социального положения.

Удовлетворительный РП устанавливается в случае неполного выздоровления с остаточными проявлениями в виде умеренно выраженного нарушения функций, выполнения основных видов деятельности с трудом, в ограниченном объеме или с помощью технических средств реабилитации, частичного восстановления трудоспособности, при сохранении частичного снижения качества и уровня жизни, потребности в социальной поддержке и материальной помощи (частичная реабилитация — переход из 1-й или 2-й группы в 3-ю группу инвалидности). Например, к пациентам с удовлетворительным РП могут быть отнесены больные со среднетяжелой формой ХОБЛ, с периодическими обострениями, при которых отмечается усиление одышки и других симптомов, $ОФВ_1$ не ниже 50% должных величин, отношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70%, ХДН II степени, сниженной толерантностью к физической нагрузке — I–II функциональный класс состояния (6-МТ); признаками компенсированного хронического легочного сердца, ХСН IА, эффективной базисной терапией. Ограничения жизнедеятельности по категориям: ограничение способности к самообслуживанию, бытовой деятельности, ограничения к трудовой деятельности, самообслуживанию, самостоятельному передвижению I степени в их различных сочетаниях. Трудовая направленность и возможность ее коррекции у таких пациентов достаточно высокая или частично снижена. Имеется возможность переобучения.

РП определяется как низкий, если отмечается медленно прогрессирующее течение заболевания, выраженное нарушение функций, значительные ограничения в выполнении большинства видов деятельности, выраженное снижение трудоспособности, потребность в постоянной социальной поддержке и материальной помощи; при реализации потенциала возможно возвращение инвалида к работе в рамках своей профессии или выполнение другой профессиональной деятельности в специально созданных условиях.

Отсутствие РП наблюдается при прогрессирующем течении заболевания, резко выраженном нарушении функций, невозможности компенсации или самостоятельного выполнения основных видов деятельности, стойкой частичной или полной утрате трудоспособности, потребности в постоянном уходе или надзоре и постоянной материальной помощи. У пациента отмечаются стабильная инвалидность или ее утяжеление; неспособность выполнять любые виды трудовой деятельности. Например, больные тяжелой ХОБЛ, непрерывно-рецидивирующего течения, с постоянной одышкой, $ОФВ_1$ больше 30%, но меньше 50% должных величин, хронической гипоксемической ДН III степени, низкой толерантностью к физической нагрузке (IV функциональный класс состояния), хронической легочно-сердечной недостаточностью ПБ, III стадии, сопутствующей патологией, конкурирующей с основным заболеванием. Проводимая базисная терапия включает парентерально вводимые ГК, оказывает временный эффект. Ограничение категорий жизнедеятельности (одной или их сочетание) — способности к самообслуживанию, бытовой деятельности, самостоятельному передвижению III степени. Больные нуждаются в постоянной оксигенотерапии.

На основании РП инвалида и анализа внешних факторов, влияющих на его реализацию, формируется характеристика реабилитационного прогноза. Таким образом, реабилитационный прогноз представляет собой предполагаемую вероятность реализации РП. На основании РП и реабилитационного прогноза формулируется перечень показаний к проведению реабилитационных мероприятий и оформляется индивидуальная программа реабилитации и абилитации. Эффективность индивидуальной программы реабилитации и абилитации во многом зависит от применения современных реабилитационных технологий, методов и технических средств реабилитации.

Определение необходимости технических средств реабилитации осуществляется по медицинским показаниям и противопоказаниям. ДКТ

с использованием концентратора кислорода входит в систему координированных реабилитационных мероприятий медицинского и социального характера инвалидов с тяжелой ХДН во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации [26, 27]. ДН является ведущей причиной смерти больных с заболеваниями легких. Ее доля в структуре причин летальности пациентов ХОБЛ достигает 38% [28]. ДКТ признана единственным методом терапии, способным снизить летальность больных ХБОД с развившейся гипоксемией и продлить жизнь пациента на 6–7 лет [29]. Назначается пациентам с артериальной гипоксемией ($P_aO_2 \leq 55$ мм рт.ст., определяемой в покое и стабильном состоянии больного, или P_aO_2 55–59 мм рт.ст. при наличии легочного сердца и/или полицитемии), как минимум на 15 ч/сут, при потоке кислорода от 1–2 до 4–5 л/мин в зависимости от газового состава крови [30, 31].

Заключение

Инвалидность вследствие болезней органов дыхания как медико-социальная проблема в Российской Федерации сохраняет свою актуальность.

Современные технологии лечения и профилактики, изложенные в национальных программах, инициированных Российским респираторным обществом, оказывают существенное влияние на тренды инвалидности. Динамика первичной, повторной и общей инвалидности вследствие болезней органов дыхания за последние 20 лет имеет тенденцию к снижению.

Формируются новые подходы к оценке инвалидности по причине болезней органов дыхания. Продолжают совершенствоваться классификация и критерии, используемые при осуществлении МСЭ. Идет активный поиск их количественного выражения и стандартизации по каждой нозологии в соответствии с меняющимися представлениями о заболевании, связанными с научно-техническим прогрессом.

Ключевой стратегией решения проблемы инвалидности стало достижение более полной компенсации ограничений жизнедеятельности инвалидов для их лучшей социальной адаптации, включая достижения ими материальной независимости и интеграцию в общество, что подтверждается приведением российского законодательства в соответствие с Конвенцией ООН о правах инвалидов.

Список литературы

См. 

Часть 3

Клинические аспекты респираторной медицины

Основные синдромы в практике пульмонолога

7.1. Одышка

С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко

Определение

В 1999 г. ATS дало следующее определение этого термина: «Одышка — это субъективное чувство дискомфорта при дыхании, которое состоит из определенных качественных ощущений различной интенсивности» [1]. За годы, прошедшие с того времени, было установлено, что: 1) разные по качеству ощущения одышки связаны с разными патофизиологическими механизмами и афферентными импульсами; 2) многие ощущения одышки возникают совместно друг с другом; 3) ощущения одышки могут по-разному влиять на эмоциональное состояние пациента и его поведение [2].

Ощущение одышки возникает у человека в результате взаимодействия психологических, социальных и внешнесредовых факторов и, в свою очередь, может приводить к формированию вторичных физиологических и поведенческих реакций. В то же время авторы консенсуса подчеркивают, что одышка — это ощущение только того человека, который непосредственно испытывает ее. Восприятие одышки включает осознание этого ощущения и формирование отношения к нему. В этом ощущение одышки весьма близко к ощущению боли. Таким образом, адекватная оценка одышки возможна только по описаниям самого пациента, и одышка как субъективные ощущения (жалобы больного) должна четко отграничиваться от объективных клинических симптомов заболевания (например, тахипноэ, вовлечение в процесс дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков при вдохе и т.д.) [2]. Иными словами, врач не должен ставить знак равенства между объективными признаками нарушений дыхания и жалобами больного на одышку. Другая не менее частая ситуация — когда родственники больного говорят о том, что он «тяжело дышит», в то время как сам пациент не испытывает никакого дискомфорта. В этом случае врач также не должен вносить одышку в перечень жалоб пациента даже при наличии объективных признаков ДН.

В литературе различают острую и хроническую одышку. Под хронической понимают одышку, сохраняющуюся более 1 мес [3].

Существует множество причин одышки. Одышка может сопровождать не только заболевания органов дыхания или сердечно-сосудистой системы, она также возникает при гастроэнтерологических, нервно-мышечных заболеваниях, психологических проблемах, анемии или обычной детренированности (табл. 7.1). Однако около 85% случаев одышки приходится на БА, ХОБЛ, острый инфаркт миокарда, ЗСН, диффузные (интерстициальные) заболевания легких, пневмонию и психогенные нарушения [3]. Примерно в 1/3 случаев одышка имеет многофакторную природу.

Таблица 7.1. Причины острой и хронической одышки [4]

Длительность существования одышки	Основные причины
Несколько минут	ТЭЛА, пневмоторакс, инфаркт миокарда, острое нарушение сердечного ритма, расслаивающая аневризма аорты, приступ БА
Несколько часов или дней	Пневмония, плевральный выпот, левожелудочковая недостаточность, БА, анемия, пневмоторакс небольшого объема, слабость дыхательных мышц (синдром Гийена–Барре)
Несколько недель	Опухоли легкого, ДЗЛ, неврологические заболевания со слабостью дыхательных мышц, обструкция крупных дыхательных путей, анемия, клапанные нарушения сердца (например, подострый бактериальный эндокардит)
Несколько месяцев	Ожирение, мышечно-дистрофические заболевания, асбестоз + те же причины, что и при длительности одышки в несколько недель
Несколько лет	ХОБЛ, деформации грудной клетки, клапанные пороки сердца, ожирение

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ДЗЛ — диффузные заболевания легких.

Механизмы одышки

Здоровый человек не ощущает своего дыхания, паттерн которого может меняться в определенных ситуациях — при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, но всегда соответствует величине нагрузки и после ее снятия быстро возвращается к исходному, нормальному состоянию. Клиническую проблему представляют патологические нарушения дыхания, не соответствующие вентиляционным потребностям организма.

Регуляция дыхания человека обеспечивается центральными и периферическими механизмами. *Центральные механизмы* связаны с активностью дыхательных центров — скоплений нервных клеток, активность которых совпадает с фазами дыхательного цикла. Нервные импульсы, регулирующие процесс дыхания, генерируются в небольшом участке ростральных вентролатеральных отделов ствола мозга, который получил название «пре-Бетзингеровский (Bötzinger) комплекс». До недавнего времени именно пре-Бетзингеровский комплекс считался дыхательным центром, причем единственным [5]. В настоящее время известно, что, помимо пре-Бетзингеровского комплекса, в регуляции дыхания участвуют нейроны ядер солитарного тракта дорсальных отделов ствола мозга, суммирующие сенсорную вегетативную информацию; парабрахияльные ядра моста мозга, регулирующие продолжительность фаз дыхания; ядра голубоватого пятна, латеральные ретикулярные ядра, ядра шва (средней линии на уровне продолговатого мозга и моста) и гигантоклеточные ядра продолговатого мозга, связанные со сном и бодрствованием. Кроме того, на процесс дыхания влияют экстрамедуллярные структуры: несколько ядер гипоталамуса, фасцигальное ядро мозжечка [5].

Периферические механизмы регуляции дыхания представлены различными рецепторами (механорецепторы грудной стенки, хеморецепторы эндотелия кровеносных сосудов, рецепторный аппарат легких).

Механорецепторы грудной клетки

Мышечные волокна и сухожильные структуры дыхательных мышц и диафрагмы содержат механорецепторы. Они реагируют на сокращения и растяжения мышц; при этом импульсы поступают в соматосенсорную область коры головного мозга. Механорецепторы грудной клетки играют важную роль в формировании одышки, но не являются ее обязательным компонентом [6].

Хеморецепторы

На изменение газового состава артериальной крови (развитие гипоксемии или гиперкапнии) реагируют не только хеморецепторы эндотелия кровеносных сосудов, но и вагусные С-волокна, расположенные в легочной ткани, и центральные


хеморецепторы, расположенные в вентральных отделах продолговатого мозга [6].

Легочные рецепторы

Сенсорные нервные импульсы из легких поступают в ствол головного мозга через волокна *n. vagus*, часть которых миелинизирована, а часть — не миелинизирована. К сенсорным рецепторам легких относятся быстро адаптирующиеся рецепторы, медленно адаптирующиеся рецепторы и миелинизированные полимодальные Аδ-волокна, находящиеся в крупных дыхательных путях, а также немиелинизированные С-волокна, расположенные во всех отделах респираторного тракта [6].

Быстро и медленно адаптирующиеся рецепторы в основном участвуют в регуляции растяжения легочной ткани и в кашлевом рефлекс, меняя диаметр дыхательных путей и паттерн легочной вентиляции, но их роль в формировании одышки незначительна. Однако афферентная информация об изменении объема легких, поступающая от этих рецепторов в дыхательные центры, формирует ощущение уровня вентиляции и «растяжения» легких в комплексе общего ощущения одышки.

Немиелинизированные С-волокна, напротив, провоцируют ощущение одышки при многих патологических состояниях. Некоторые С-волокна расположены во внелегочных дыхательных путях и крупных бронхах, другая часть находится в «глубине» легочной ткани (так называемые J-рецепторы). Чувствительные окончания С-волокон содержат рецепторы, реагирующие на множество химических соединений: аденозин, кислоты, ацетилхолин и т.д. [6].

Вегетативные нервные импульсы из дыхательных центров (эфферентные) передаются через двигательные (моторные) ядра черепно-мозговых нервов (*n. vagus* и *n. hypoglossus*), вентральную группу респираторных нейронов и бульбоспинальные проводящие пути к верхним дыхательным путям, диафрагме, межреберным и вспомогательным дыхательным мышцам. Обратная (афферентная) импульсация идет от механорецепторов легких и дыхательных мышц и от хеморецепторов сосудов, регулирующих концентрацию кислорода и углекислого газа (CO_2) в крови, в структуры вегетативной нервной системы [5], а затем в кору головного мозга, где и формируется ощущение одышки (рис. 7.1, см. ) [6].

Как у здоровых лиц, так и у больных с легочной патологией интенсивность одышки во время физической нагрузки прогрессивно нарастает по мере увеличения вентиляции. Это объясняется повышением активности дыхательных центров и соответствующим нарастанием ощущения усилия при дыхании. Однако при многих заболеваниях вентиляция увеличивается в гораздо большей степени, чем этого требует уровень физической активности, что также сопровождается ощущением одышки. Так, повышение вентиляции вне

зависимости от физической нагрузки необходимо для компенсации увеличенного объема «мертвого» пространства при некоторых заболеваниях легочной паренхимы и легочных сосудов. Гипоксемия стимулирует хеморецепторы в стенке артерий и повышает активность дыхательных центров даже при отсутствии физических нагрузок, что также приводит к ощущению одышки.

Больные с сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией нередко сознательно ограничивают свою физическую активность из-за одышки. В результате постепенно развивается детренированность скелетных и дыхательных мышц, и молочная кислота (лактат) в мышечной ткани начинает вырабатываться при более низких физических нагрузках. Раннее накопление лактата в скелетных мышцах во время физической нагрузки является дополнительным респираторным стимулом, который требует повышения легочной вентиляции и усиливает одышку. Этот механизм, а также дополнительные факторы — пожилой возраст, дефицит массы тела и гипоксемия — ухудшают работу дыхательных и скелетных мышц и ведут к дальнейшему снижению переносимости физических нагрузок. Замкнутый круг «одышка — снижение физической активности — ухудшение общего состояния — усиление одышки» хорошо известен как основная причина функционального ухудшения при физиологическом старении и кардиореспираторной патологии.

Кроме вегетативной регуляции, дыхание подвергается волевому (осознанному) контролю, при этом импульсы исходят из нескольких моторных зон коры головного мозга и идут через кортикоспинальные проводящие пути, как и при произвольном управлении обычными двигательными функциями [5]. В отличие от других жизненно важных функций, человек может в определенной степени контролировать дыхание, поэтому любые эмоции так же могут влиять на частоту и паттерн дыхания, как и не зависящие от сознания патофизиологические процессы.

Таким образом, особенность респираторной системы, состоящая в двойной нервной регуляции — вегетативной (с участием ствола головного мозга) и произвольной (с участием коры головного мозга), а также многообразии рецепторного аппарата, участвующего в управлении дыханием, обуславливают разнообразие ощущений одышки.

При разных заболеваниях одышка воспринимается по-разному, отличаясь от обычного учащения дыхания на фоне физической нагрузки у здоровых лиц. Однако реакция человека на одышку определяется не только физиологическими, но и культурологическими и социальными факторами. Так, люди с высоким порогом чувствительности могут слабо ощущать дыхательный дискомфорт даже при выраженных патологических изменениях респираторной системы. Наоборот, у людей с низким порогом чувстви-

тельности нормальные реакции организма могут восприниматься как патологические, вызывать необоснованное беспокойство и приводить к формированию ГВС [1].

С другой стороны, люди, страдающие одышкой, нередко испытывают тревожность или депрессию. Точная взаимосвязь этих состояний пока не выяснена, однако известно, что сильные негативные эмоции, тревожность, выраженное депрессивное состояние могут самостоятельно провоцировать ощущение одышки без объективных изменений в работе сердца, сосудов, органов дыхания, и наоборот, тяжелые хронические заболевания и инвалидизация нередко становятся причиной пониженного эмоционального фона и депрессий, усугубляющих симптомы заболевания.

Во многих случаях жалобы пациента не соответствуют выраженности патофизиологических изменений. Это позволяет сделать вывод, что, помимо патофизиологических процессов, на ощущения человека влияют аффективный и эмоциональный компоненты. Причина этого заключается не только в активном восприятии респираторных сигналов (например, о достигнутом уровне вентиляции), но и в многочисленных коллатеральных физиологических сигналах (например, усталость, мышечная боль, нехватка воздуха). Восприятие симптома — сложный процесс, благодаря которому человек ощущает и оценивает симптом с точки зрения его причины и последствий.

Таким образом, можно говорить о «разной» одышке, которая может различаться по качественной окраске, провоцирующим ее факторам и афферентным нейрофизиологическим путям, обуславливающим это ощущение.

Методы оценки одышки

Несмотря на субъективный характер одышки, ее можно оценивать и измерять. Объективизация одышки должна стать неотъемлемой частью обследования пациента и мониторингования его состояния на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Одышку можно оценить по разным параметрам: интенсивности (тяжести), качеству (восприятию) и степени вызванного ею эмоционального дискомфорта (степени «неприятности»). Таким образом, в настоящее время в мировой науке сформировалась концепция многомерной оценки одышки [7].

Качественная оценка одышки («язык» одышки)

Качественная оценка одышки состоит в анализе словесных характеристик, которые использует пациент, рассказывая о своих дыхательных ощущениях, что в мировой литературе получило название «языка» одышки.

Качественная окраска одышки неразрывно связана с патофизиологией этого симптома, хотя

разные больные, имеющие одно и то же заболевание, могут по-разному воспринимать и описывать свою одышку в зависимости от уровня интеллекта, образования, профессии и других социальных факторов. Взаимосвязь словесных (вербальных) характеристик одышки с ее патофизиологическими механизмами впервые выявлена в 1990 г. Р.М. Simon и соавт. при анализе ощущений, возникших у здоровых лиц и больных с различными сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями при разных видах нагрузки на дыхательную систему (задержка дыхания, ингаляция углекислого газа, гиповентиляция, резистивная нагрузка, эластическая нагрузка, волевое увеличение ФОЕ легких, волевое ограничение дыхательного объема, физическая нагрузка) [8]. В результате был сформирован перечень основных качественных характеристик одышки, разные комбинации которых специфичны для конкретных заболеваний (табл. 7.2).

Доказано, что дыхательные ощущения различаются не только при разных видах нагрузки на дыхательную систему, но и при различных заболеваниях. «Язык» одышки можно сравнить с оценкой болевого синдрома в грудной клетке. Мы можем достаточно надежно дифференцировать коронарную боль от других видов кардиалгий и торакалгий только на основании описаний пациента и успешно пользуемся этим в клинической практике, но редко задумываемся, что тот же принцип применим и к одышке.

Сочетание нескольких дыхательных ощущений почти при всех из приведенных в табл. 7.2 состояний свидетельствует о том, что, во-первых,

одышка представляет собой сумму нескольких ощущений, а во-вторых, даже в рамках одного заболевания одышка может быть обусловлена несколькими патофизиологическими механизмами. С другой стороны, для каждого заболевания было получено только одно сочетание вербальных характеристик одышки, из чего авторы сделали вывод, что взаимосвязь определенного кластера описаний одышки с заболеванием имеет патофизиологическую основу. Наконец, появление одинаковых описаний одышки при разных заболеваниях свидетельствует о вовлечении одних и тех же групп рецепторов и сходных путей передачи нервных импульсов при формировании одышки у пациентов с этими заболеваниями. Более того, при одном и том же заболевании ощущения одышки могут меняться на разных стадиях болезни, и наоборот, при разных обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ, БА) одышка может иметь разную качественную окраску в связи с тем, что обструкция при этих состояниях имеет разный патогенез [8].

Таким образом, были проведены параллели между ощущением одышки и лежащими в ее основе патофизиологическими механизмами. Так, жалобы пациента на одышку по типу *сдавления в грудной клетке* повышают вероятность того, что причиной одышки является бронхоконстрикция за счет стимуляции сенсорных вагусных рецепторов в легких. Необходимость прикладывать *усилие при дыхании* возникает при усилении импульсации из дыхательных центров к дыхательной мускулатуре и может отражать дисфункцию дыхательных мышц. Ощущение *частого и поверхностного дыха-*

Таблица 7.2. Зависимость вербальных характеристик одышки от вида патологии (по [8])

Кластер	Сосудист.	Неврологич.	ЗСН	Беременность	ИЗЛ	БА	ХОБЛ
Затруднение вдоха	×	×					
Изменение глубины дыхания				×		×	
Задыхаюсь		×			×		×
Частое дыхание	×		×				
Затрудненный выдох						×	
Концентрация внимания на дыхании						×	
Удушье			×				
Нехватка воздуха			×	×			×
Тяжелое дыхание		×	×			×	×
Усилие при дыхании		×		×	×		×
Стеснение в груди						×	
Поверхностное дыхание		×			×		

Примечание: ЗСН — застойная сердечная недостаточность, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ния возникало у здоровых добровольцев на фоне физической нагрузки с внешним сдавлением грудной клетки (имитация рестриктивных нарушений), следовательно, это ощущение свойственно больным с рестриктивными нарушениями легочной вентиляции. Причиной частого поверхностного дыхания является недостаточное растяжение легочной ткани, в результате чего объем легких не может адекватно увеличиться, и дыхание учащается. *Потребность сделать вдох* возникает при гиперкапнической стимуляции дыхательного центра, например при задержке дыхания или другом повышении уровня CO_2 в артериальной крови.

Конечно, «язык» одышки во многом определяется лингвистическими, культурными и историческими особенностями страны и народа. Например, в китайском языке, в отличие от западноевропейских, эмоции выражаются через физические ощущения, и анализ качественных характеристик одышки в китайском языке выявил 61 описание [9]. Однако все разнообразие словесных характеристик одышки можно объединить в три основные группы: нехватка воздуха, усилие при дыхании и стеснение в груди [7].

Чувство нехватки воздуха

Чувство нехватки воздуха возникает при раздражении хеморецепторов и усилении вследствие этого стимулирующей активности продолговатого мозга, т.е. при появлении дисбаланса между активацией хеморецепторов и существующим уровнем вентиляции [10]. Это ощущение включает в себя такие характеристики, как «не хватает воздуха», «хочется вдохнуть больше», «необходимо больше дышать», а также описания недостаточного вдоха: «не могу вдохнуть достаточно воздуха», «не могу вдохнуть полной грудью». Чувство «нехватки воздуха» прямо коррелирует с вегетативной регуляцией дыхания (двигательной активностью ствола мозга) и находится в обратной зависимости от легочной вентиляции. Это ощущение чаще всего вызывается гиперкапнией, иногда — гипоксией. При активном дыхании ощущение нехватки воздуха, как правило, исчезает [7].

Усилие при дыхании

Ощущение «усилия при дыхании» возникает при раздражении механорецепторов дыхательных мышц либо усилении импульсации к мышцам из двигательных зон коры головного мозга или при сочетании этих процессов [10]. Такое состояние возможно при повышении сопротивления вдоху, слабости дыхательной мускулатуры либо когда дыхательные мышцы начинают работать в энергетически невыгодных условиях. К этой группе качественных характеристик одышки относятся описания «нужно прилагать усилие, чтобы дышать», «мое дыхание требует усилия». Похожие ощущения возникают у здорового человека при гиперпноэ [7].

Стеснение в груди

Ощущение сдавления/стеснения в груди специфично для бронхоконстрикции и расценивается как наиболее ранний признак БА [8, 11]. Аналогичными являются описания «моя грудь стеснена», «сжатие в груди». Однако это не единственное ощущение одышки при БА; больные БА также могут жаловаться на нехватку воздуха и усилие при дыхании. В то же время именно чувство сдавления/стеснения в груди достоверно уменьшается на фоне бронхолитической терапии, тогда как другие характеристики одышки не имеют четкой взаимосвязи с динамикой бронхиальной обструкции [11].

Начиная с 1990-х годов, «язык» одышки изучался в разных странах мира у больных с ХОБЛ, БА, ИЗЛ, ЗСН, а также на фоне разных видов нагрузки у здоровых добровольцев. Суммируя результаты исследований, можно выделить наиболее типичные словесные характеристики одышки при разных заболеваниях. Так, при ХОБЛ типичными дыхательными ощущениями на фоне физической нагрузки являются «недостаточно глубокий вдох», «поверхностное дыхание», «трудно вдохнуть», «задыхаюсь», «необходимость прикладывать усилие при дыхании». Эти ощущения связаны с динамической гиперинфляцией легких и ее негативным влиянием на механику дыхания (увеличение ФОЕ, нарастание динамической компрессии дыхательных путей, повышение внутреннего положительного конечно-эспираторного давления, увеличение нагрузки на дыхательные мышцы), а также со снижением эластичности легочной ткани при эмфиземе, что приводит к дисбалансу между дыхательным усилием и объемом вентиляции [12].

У больных БА чаще отмечаются ощущения сдавления или сжатия в грудной клетке, связанные с бронхоспазмом как ведущим патофизиологическим механизмом одышки при этой патологии; при утяжелении бронхиальной обструкции и развитии динамической гиперинфляции легких, при которой возрастают работа дыхания и нагрузка на дыхательные мышцы, появляется ощущение затрудненного вдоха [12]. *Harver* и соавт. считали, что чувствительность ощущения «сжатие грудной клетки» для БА (т.е. вероятность выявления БА на основании этого описания у больных, действительно имеющих БА) составила 86%, а для ХОБЛ — 7% [13]. Специфичность этого описания для БА (т.е. вероятность исключения БА на основании этого описания у больных, действительно не имеющих БА) составила 69%, для ХОБЛ — 64%. Иначе говоря, около 86% больных, жалующихся на ощущение сжатия грудной клетки, страдают БА, а не ХОБЛ, и около 69% больных, не испытывающих этого ощущения, не имеют БА. Другое описание — «не могу сделать глубокий вдох» — высокоспецифично для ХОБЛ (72%) и менее специфично для БА (61%), но имеет низкую

чувствительность для обоих заболеваний (37 и 50% соответственно [13]. Все эти данные показывают, что хотя и ХОБЛ, и БА являются обструктивными заболеваниями, механизм бронхиальной обструкции при этих болезнях различен.

При **ИЗЛ** пациенты описывают свою одышку как необходимость прикладывать дополнительное усилие при дыхании, недостаточный вдох, затруднение вдоха, частое и поверхностное дыхание. В основе таких ощущений лежит невозможность увеличить легочные объемы соответственно повышению вентиляционных потребностей, особенно при физической нагрузке [12].

При **нервно-мышечных нарушениях** нормальные инспираторные импульсы, исходящие из дыхательного центра, вызывают у больного ощущение поверхностного дыхания как следствие мышечной слабости и усиления эластической нагрузки на грудную клетку. Похожие дыхательные ощущения возникают при дисфункции дыхательных и скелетных мышц у больных с тяжелой ХОБЛ, при ИЗЛ и бронхолегочной патологии на фоне системных ревматических заболеваний (системной склеродермии, дерматомиозита и др.), поскольку при всех этих состояниях механизм развития одышки одинаков [12].

Больные с **ЗСН** жалуются на «удушьё» в покое, «частое дыхание», «нехватку воздуха», необходимость прикладывать усилие при дыхании во время физической нагрузки [12]. Данные об изменениях легочной функции у больных с ЗСН противоречивы, поэтому трудно объяснить дыхательный дискомфорт одним патофизиологическим механизмом. По мнению разных авторов, качественные характеристики одышки при физической нагрузке у больных ИБС, стенокардией или сочетанной сердечно-легочной патологией весьма сходны. Единственным отличительным свойством одышки у больных стенокардией может стать ее сочетание с болью за грудиной. Тем не менее легочные заболевания и ЗСН считаются двумя самыми частыми причинами одышки, и в подавляющем большинстве случаев дифференцирование этих состояний представляет немалые трудности в клинической практике. Помимо описаний одышки, определенную помощь могут оказать тщательный сбор анамнеза, данные врачебного осмотра, анализ ЭКГ, рентгенографии легких, хотя все эти исследования неспецифичны.

Дисфункциональное дыхание (ДД) (син.: дыхательный невроз, нейрореспираторный синдром, нейрогенная гипервентиляция, нейрореспираторная дистония, поведенческая одышка, диспропорциональное дыхание) — функциональные нарушения паттерна дыхания. В литературе ДД нередко отождествляется с ГВС, имеющим сходные клинические проявления. С другой стороны, некоторые авторы считают, что отличие этих состояний заключается в том, что ГВС сопровождается объективными признаками ги-

первентиляции, в том числе гипокапнией [14]. Считается, что ДД/ГВС страдают около 10% всего населения [15].

Органические причины ДД/ГВС довольно многочисленны, это неврологические и психические расстройства, вегетативные нарушения, болезни органов дыхания, заболевания сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, экзогенные и эндогенные интоксикации, прием некоторых лекарственных средств [14]. В основе ДД/ГВС лежит несоответствие избыточного уровня вентиляции метаболическим и вентиляционным потребностям организма [14].

ДД/ГВС проявляются слишком глубоким или слишком частым дыханием (гипервентиляцией), иногда перемежающимся с задержками дыхания либо глубокими вдохами, а также множественностью других симптомов: чувством сдавливания в груди, головокружением, тремором пальцев рук, парестезиями, ощущением покалывания кончиков пальцев, мышечными судорогами в кистях/стопах, потливостью, сердцебиением и другими признаками вазомоторной нестабильности (перебоями в работе сердца, колебаниями АД), зевотой, потемнением в глазах, вплоть до развития обморока, тревогой, паническими состояниями [14]. Как правило, при ГВС развиваются гипокапния и респираторный алкалоз [15]. Однако самой частой жалобой таких больных является одышка: многие пациенты, испытывая любые «непонятные» ощущения, начинают глубже дышать для того, чтобы «вдохнуть больше кислорода». Особенностью одышки при ДД/ГВС является отсутствие четкой связи с физической нагрузкой, а иногда уменьшение одышки на фоне физической активности.

У пациентов с ДД/ГВС одышка чаще характеризуется затруднением вдоха («невозможно глубоко вдохнуть, хочется вдохнуть глубже»), ощущениями «распирания грудной клетки», «скопления воздуха в груди», при этом все внимание пациента сосредоточено не на внешних факторах, вызвавших одышку, а на самом процессе дыхания. Особую проблему составляет сочетание ДД/ГВС с БА, которое встречается примерно у 1/3 астматиков, преимущественно при легком течении БА [20].

Разнообразие проявлений ДД/ГВС затрудняет его диагностику и требует от врача комплексного и глубокого анализа клинической картины, а нередко и тщательного обследования пациента для исключения соматических причин одышки. Диагностика ДД/ГВС основана на документальном подтверждении гипервентиляции, в первую очередь методом капнометрии при спокойном дыхании и во время пробы с произвольной гипервентиляцией в течение 1–3 мин. Вспомогательную роль играют газовый анализ артериальной крови, выявляющий гипокапнию ($P_a\text{CO}_2 < 35$ мм рт.ст.), и Наймигенский вопросник [21]. Однако диагностические возможности газового анализа крови в

данной ситуации ограничены, так как, во-первых, гипервентиляция может быть транзиторной и вариабельной, а во-вторых, неприятные ощущения, связанные с пункцией лучевой артерии при взятии артериальной крови, могут самостоятельно вызывать гипервентиляцию и соответственное снижение уровня CO_2 .

Наймигенский вопросник был специально разработан для диагностики ГВС и имеет высокую диагностическую ценность при этом состоянии с чувствительностью 91% и специфичностью 95%. Однако и у него есть свои ограничения: во-первых, Наймигенский вопросник не был валидизирован для выявления ГВС на фоне других бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и БА; во-вторых, многие из указанных в нем симптомов встречаются и при истинных заболеваниях органов дыхания [20].

Таким образом, диагноз ДД/ГВС является диагнозом «исключения» и может быть поставлен только после исключения других заболеваний, сопровождаемых одышкой.

Знание «языка» одышки помогает еще до выполнения лабораторных исследований предположить основные механизмы, являющиеся причиной дискомфорта при дыхании, и провести предварительную дифференциальную диагностику заболеваний. В то же время необходимо подчеркнуть, что, во-первых, в отличие от лабораторно-экспериментальных условий, где каждый провоцирующий стимул четко контролируется, в реальной жизни у пациентов с одышкой, как правило, сочетаются несколько патофизиологических механизмов. Во-вторых, словесные описания одышки у каждого народа имеют свои особенности, поскольку в любом языке есть слова, которые невозможно перевести на другие языки.

Эмоциональное восприятие одышки

Не вызывает сомнений факт, что одышка всегда вызывает негативные эмоции, т.е. является неприятным ощущением. Интересно, что разные качественные ощущения одышки несут разную степень эмоционального дискомфорта: ощущение нехватки воздуха, по мнению многих пациентов, гораздо неприятнее, чем ощущение усилия при дыхании, даже если по интенсивности (тяжести) ощущение усилия превосходит ощущение нехватки воздуха [7]. Многие исследователи высказывают мнение, что степень эмоционального дискомфорта, вызываемого одышкой, следует рассматривать как еще один самостоятельный аспект оценки одышки в клинической практике. Не исключено, что, говоря о тяжести одышки, некоторые пациенты подразумевают степень ее неприятности, а другие — ее интенсивность. Однако пока не разработано надежных методов отдельной оценки этих характеристик одышки в клинической практике [7].

Количественная оценка одышки

Количественные способы оценки одышки (шкалы и вопросники) многообразны, и выбор их зависит от клинической ситуации, целей и задач врача. Все методы количественной оценки одышки можно разделить на три группы: одномерные, многомерные, а также шкалы и вопросники, оценивающие влияние одышки на качество жизни пациента.

Наиболее простыми в использовании являются одномерные шкалы. Они оценивают тяжесть одышки в конкретный момент времени. К одномерным шкалам относятся шкала Борга и ВАШ. **Шкала Борга** состоит из 10 пунктов, обозначающих разную интенсивность одышки, и пациент выбирает то описание, которое соответствует тяжести его ощущений в данный момент (рис. 7.2) [16]. ВАШ представляет собой линию длиной (или высотой) 10 см с характеристиками одышки в начале («одышка отсутствует») и в конце («максимально тяжелая одышка») (рис. 7.3). Пациент отмечает на линии точку, соответствующую выраженности его ощущений; расстояние от начала линии до отмеченной точки является цифровым выражением тяжести одышки [17]. Минимальная клинически значимая разница для шкал Борга и ВАШ составляет 1 балл [18].

Эти шкалы могут использоваться для оценки одышки у больных с хроническими бронхолегоч-

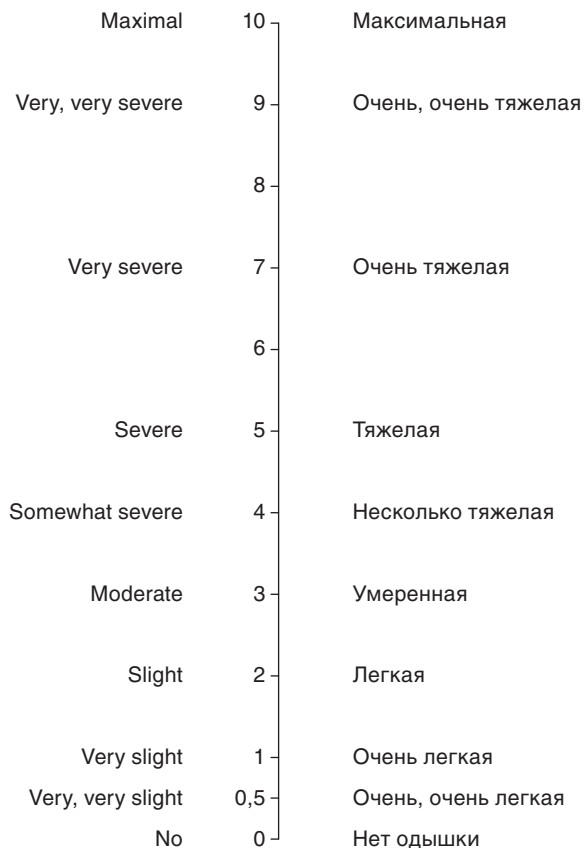


Рис. 7.2. Шкала Борга [14]

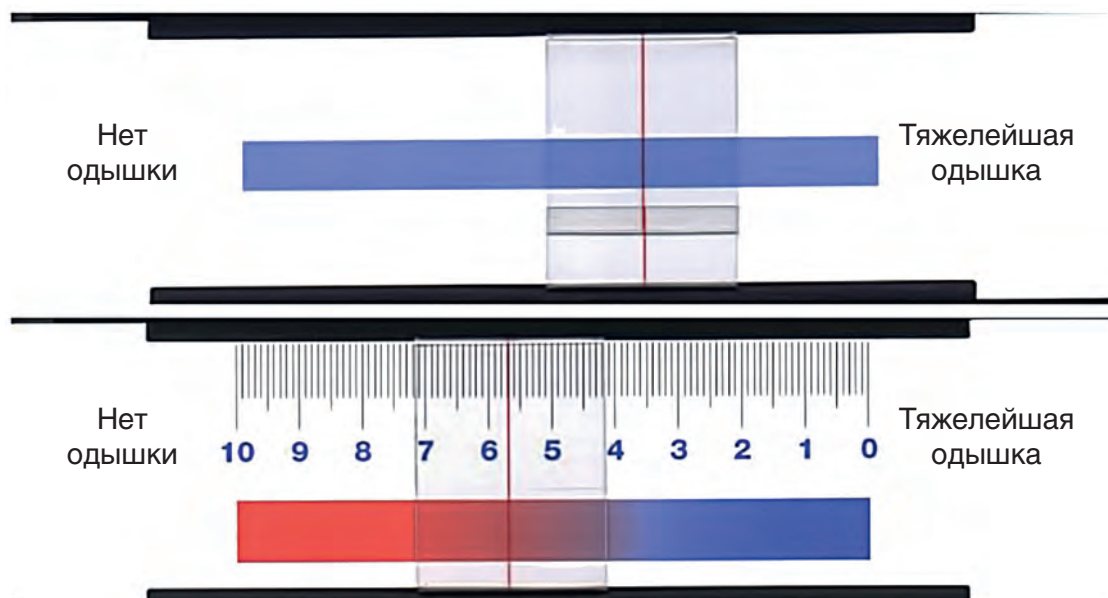


Рис. 7.3. Визуально-аналоговая шкала

ными заболеваниями, включая больных с крайне ограниченной физической активностью, и для мониторинга одышки в течение определенного времени либо на фоне терапии. Они просты в применении, но имеют существенный недостаток — отражают только выраженность симптома в одном-единственном измерении и не учитывают других характеристик одышки [17].

Некоторые другие шкалы — Диаграмму кислородной цены (Oxygen Cost Diagram) и шкалу Медицинского исследовательского Совета Великобритании (Medical Research Council — MRC) — тоже относят к одномерным, но, в отличие от шкалы Борга и ВАШ, они не просто оценивают интенсивность одышки, а сопоставляют ее с физической нагрузкой.

Шкала MRC состоит из 5 пунктов, описывающих различные виды физической активности. В первоначальном варианте одышка оценивалась в 1–5 баллов, однако в более поздней модификации ATS (mMRC) градация одышки была изменена на 0–4 балла (табл. 7.3) [19].

Пациенту требуется менее 1 мин для выбора пункта шкалы MRC, который лучше всего соответствует условиям возникновения его одышки. Шкала проста в использовании и позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает активность пациента. Однако в случаях, если пациент сознательно или бессознательно избегает ситуаций, провоцирующих одышку, шкала MRC не позволяет оценить ее тяжесть. Шкала MRC неэффективна и при оценке динамики одышки, поскольку большие интервалы между уровнями физической активности делают ее нечувствительной к небольшим изменениям одышки за короткий промежуток времени, например на фоне лечения [17]. Минимальная клинически значимая разница для шкалы MRC/mMRC не установлена [18].

Многомерные шкалы и вопросники используются для более подробной оценки влияния одышки на физическую активность больного и его функциональный статус. Они учитывают дополнительные факторы, связанные с появлением одышки, например не только величину физической нагруз-

Таблица 7.3. Шкала MRC/mMRC

Условия появления одышки	Баллы по шкале MRC	Баллы по mMRC
Одышка только при энергичной (напряженной) физической нагрузке	1	0
Одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или подъеме на небольшую возвышенность	2	1
Из-за одышки пациент ходит по ровной местности медленнее, чем люди такого же возраста, либо он вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе	3	2
Пациент останавливается из-за одышки через 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	4	3
Пациент из-за одышки не выходит из дома либо задыхается при одевании и раздевании	5	4

ки, но и усилие, которое пациент должен приложить для выполнения определенной физической работы, и сложность конкретной работы. Среди многомерных шкал наиболее распространены Исходный (Baseline Dyspnea Index) и динамический (Транзиторный, Transitional Dyspnea Index) индексы одышки (ИИО и ТИО соответственно) и Вопросник одышки Университета Сан-Диего, Калифорния (Shortness of Breath Questionnaire — SOBQ). Эти шкалы хорошо коррелируют с одномерными, однако некоторые, например шкалы ИИО и ТИО, достаточно громоздки, требуют участия врача и большего времени для подсчета баллов [17].

Исходный и динамический индексы одышки разработаны в 1984 г. ИИО количественно оценивает исходную тяжесть одышки, а ТИО — динамику одышки по сравнению с исходным уровнем.

Шкала ИИО/ТИО стандартизирована. В начале исследования интервьюер задает пациенту вопросы о том, как одышка влияет на его повседневную активность (ИИО). В соответствии с ответами пациента интервьюер выбирает балл по трем разделам: 1) функциональное ухудшение — баллы 0–4; 2) величина нагрузки — баллы 0–4; 3) величина усилия — баллы 0–4. Сумма этих баллов дает общий исходный балл от 0 до 12; чем он ниже, тем тяжелее одышка. При оценке динамики одышки используется вторая часть — шкала ТИО, при этом интервьюер задает пациенту вопросы о том, как изменения одышки по сравнению с первоначальным состоянием повлияли на его повседневную активность. Учитываются те же разделы, что и исходно, но баллы, отражающие уменьшение (от 0 до +3 баллов) или усиление одышки (от 0 до –3 баллов), прибавляют или вычитают из исходного значения, полученного с помощью шкалы ИИО [1]. Минимальная клинически значимая разница для шкал ИИО/ТИО составляет 1 балл [18].

В клинической практике существует два принципиальных подхода к количественной оценке одышки: оценка одышки при повседневной активности и непосредственно при выполнении нагрузки либо в другой конкретный момент времени. Эти задачи решаются с помощью разных шкал. Так, одышка **при повседневной физической активности** оценивается с помощью Диаграммы кислородной цены, шкалы ИИО/ТИО, Вопросника одышки Университета Сан-Диего и шкалы MRC, при этом оценка носит ретроспективный характер (пациент в беседе с врачом вспоминает о своих дыхательных ощущениях при повседневных нагрузках за последние дни), что может вызывать трудности у больных со сниженной памятью. В отличие от этих шкал, шкала Борга и ВАШ предназначены для оценки одышки **в конкретный момент времени**, чаще во время проведения НТ.

Влияние физической составляющей (симптома заболевания) на эмоциональную, социальную и

профессиональную сферы активности больного и его повседневную жизнь оценивается с помощью специально разработанных методов оценки качества жизни. Вопросники такого типа в контексте влияния болезни на жизнь пациента обычно оценивают и одышку. Чаще применяют Вопросник хронических респираторных заболеваний (Chronic Respiratory Questionnaire — CRQ), Респираторный вопросник госпиталя Св. Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire — SGRQ), Шкалу легочного функционального статуса (Pulmonary Functional Status Scale — PFSS) и др. [17].

Таким образом, количественная оценка одышки представляет собой самостоятельный параметр, который невозможно получить другими методами — ни при измерении легочной функции, ни при НТ. Количественная оценка одышки лучше, чем объективные функциональные показатели, прогнозирует течение заболевания и выживаемость больных [2].

В последние годы в литературе делаются попытки объединить оба подхода к оценке одышки — качественный и количественный — в единый метод. Так, в Великобритании разработан вопросник Dyspnea-12, в котором пациенту предлагается перечень из 12 качественных характеристик одышки, каждое из которых он должен оценить в баллах от нуля (ощущение отсутствует) до 4 (тяжелая степень) [22]. В отличие от приведенных выше шкал для количественной оценки одышки, вопросник Dyspnea-12 не сопоставляет интенсивность одышки ни с величиной, ни с типом физической нагрузки. Уникальность этого метода заключается в том, что он оценивает одышку в баллах, но при этом учитываются и субъективные ощущения пациента, и его эмоциональное отношение к ним (аффективный компонент одышки).

Список литературы

См. @+

7.2. Кашель

В.Н. Абросимов

Острый и хронический кашель, по данным эпидемиологических исследований, отмечается приблизительно у 10–20% взрослого населения. Хронический кашель относится к мультидисциплинарной проблеме медицины, что объясняется широкой палитрой причин развития кашлевого синдрома, самыми различными осложнениями, трудностями диагностики, недостаточной эффективностью лечебных программ [1–3]. Больные с жалобой на кашель — одни из наиболее частых посетителей врачей первичного звена, терапевтов, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, педиатров и врачей других специальностей. Хронический кашель является изнуряющим сим-

птомом, который может существенно ухудшать качество жизни [4].

Кашель наиболее часто встречается при респираторных вирусных инфекциях, острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), может развиваться при патологии сердечно-сосудистой системы, побочном действии лекарственных средств (ИАПФ), метаболических расстройствах, из-за более редких причин [5–7]. В тех случаях, когда причину хронического кашля установить не удается, используется категория непонятного или идиопатического кашля [8].

Классификация кашля основывается в первую очередь на его продолжительности. Острый кашель длится менее 3 нед и обычно является следствием вирусной инфекции верхних дыхательных путей и может разрешиться самостоятельно. Кашель продолжительностью более 8 нед классифицируют как хронический. Выделяют влажный (продуктивный, с мокротой) и сухой (непродуктивный) кашель.

Патофизиология. Кашель — это защитный рефлекс, который способствует выведению избыточного секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей (*cough* — кашель). Внезапный взрывной толчок воздуха через голосовую щель, возникающий спонтанно при открытии ранее закрытой голосовой щели, вызванной механическим или химическим раздражением трахеи или бронхов либо при сдавлении прилегающими структурами [9]. Быстрый воздушный поток приводит к вибрации (флаттеру) вокальных хорд, стенок гортани, трахеи, что создает характерные кашлевые звуки («лающий», резонирующий, битональный, глухой и др.).

Различают три типа кашля: 1) рефлекторный кашель, вызванный попаданием пищи или жидкости в дыхательные пути; этот тип кашля не находится под сознательным контролем; 2) произвольный кашель, который контролируется сознанием; 3) кашель в ответ на ощущение раздражения дыхательных путей; этот тип кашля связан с потребностью кашлять; в англоязычной литературе этот тип кашля характеризуется как *urge-to-cough* [10–12].

Кашель возникает при раздражении афферентных сенсорных интраэпителиальных рецепторов блуждающего нерва. Выделяют следующие группы кашлевых рецепторов: быстро адаптирующиеся, или ирритантные (Ад-рецепторы), и рецепторы немиелинизированных бронхиальных С-волокон (С-рецепторы). Субтипы афферентных нейронов различаются по их расположению, физико-химической чувствительности, адаптации к гиперинфляции, миелинизации, скорости проведения импульсов (Ад-волокна >3 м/с; С-волокна <2 м/с). Медленно адаптирующиеся рецепторы локализованы в эпителии воздухоносных путей и являются окончаниями нервов гладких мышц бронхов и

стимулируются при бронхоспазме, застое в легких, легочной эмболии [13, 14]. Афферентные импульсы с чувствительных окончаний при участии сенсорных нейропептидов передаются в кашлевой центр, локализованного в ядре солитарного тракта (*nucleus tractus solitarius*) продолговатого мозга, который сообщается с центральным генератором дыхания. Интеграция этой информации инициирует моторные команды, которые составляют эфферентные пути кашля [15–17].

Афферентные веточки блуждающего нерва находятся в глотке, гортани, трахее, бронхах, легких и обуславливают респираторные причины кашля. Другие причины кашля могут быть связаны с раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые располагаются в ушном проходе, пищеводе и желудке, плевре, перикарде или в других органах.

Основные раздражители кашлевых рецепторов:

- изменения во вдыхаемом воздухе (колебания температуры и влажности — холодный или сухой воздух), гипероксия, гипервентиляция;
- изменение количества и качества бронхиального секрета (бронхиты, синуситы);
- поллютанты, инспирация ирритантов (ГЭРБ);
- повышение чувствительности кашлевых рецепторов (вирусы, БА и эозинофилии);
- прямая стимуляция кашлевых рецепторов (опухоли, инородные тела дыхательных путей);
- непрякая стимуляция кашлевых рецепторов (воспалительные заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы).

Механизм кашля включает 3 фазы: инспираторную, компрессионную и экспираторную [18].

Инспираторная фаза. Ей предшествует кашлевое раздражение, характеризуемое субъективным чувством «трахеобронхиального зуда», за которым следует ощущение в необходимости кашля. Во время рефлекторного открытия голосовой щели происходит глубокий форсированный вдох с участием всех инспираторных мышц. Объем вдыхаемого воздуха может варьировать от 50% дыхательного объема до 50% ЖЕЛ. Длительность этой фазы около 2 с.

Компрессионная фаза. Рефлекторно закрываются верхние дыхательные пути — голосовые связки и голосовая щель. Затем происходит резкое сокращение экспираторных мышц — внутренних межреберных и брюшных. Фаза характеризуется быстрым повышением внутригрудного и внутрибрюшного положительного давления, которое остается повышенным приблизительно 0,5 с. Для эффективного откашливания необходимо повышение внутригрудного давления минимум до 40 мм рт.ст.

Экспираторная фаза. Это фаза собственно откашливания. Приблизительно через 0,2 с после завершения компрессии голосовая щель рефлекторно открывается, создается перепад давления, и турбулентный поток воздуха резко выбрасывается из дыхательных путей, увлекая за собой содержи-

мое бронхов: слизь и скопления элементов, образующих мокроту, а также чужеродные вещества, попавшие в дыхательные пути. Происходит толчкообразный стремительный выдох, как правило, через рот (носовая полость закрывается мягким нёбом и язычком). При этом скорость движения воздуха в дыхательных путях в 20–30 раз превышает таковую при обычном дыхании и составляет в трахее, средних и крупных бронхах 30–40 м/с, в голосовой щели — 50–120 м/с.

Структурные компоненты фаз кашля представлены на рис. 7.4.

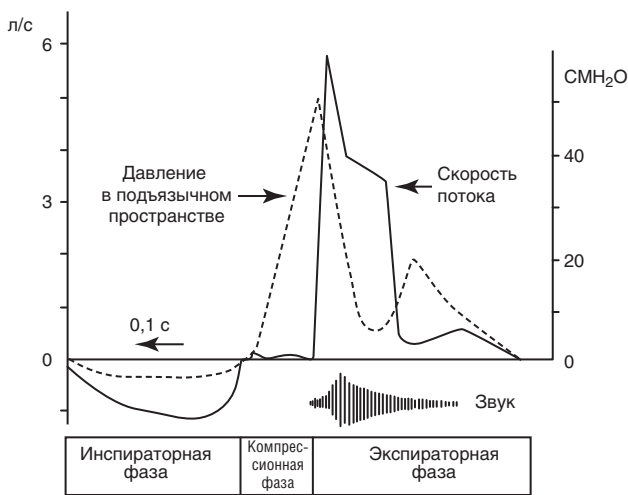


Рис. 7.4. Структурные компоненты кашля

Во время сильного кашля внутригрудное давление может достигать до 300 мм рт. ст., а скорость экспираторного потока составлять 85% скорости звука. Подсчитано, что во время сильных кашлевых толчков генерируется от 1 до 25 Дж энергии. Кашель вследствие повторяющихся форсированных экспираторных маневров с резким повышением внутригрудного давления и высокой скоростью воздушного потока может приводить к различным осложнениям [19, 20].

Осложнения кашля

- Респираторные — пневмоторакс; обострение бронхиальной астмы; подкожная эмфизема; дисфония.
- Кардиоваскулярные — разрыв субконъюнктивальных, назальных, анальных вен; бради- или тахикардии; смещение внутрисосудистых катетеров; снижение АД; кровоизлияния в мозг, в сетчатку глаза.
- Неврологические — синкопальные состояния; головная боль; головокружение; острая радикулопатия.
- Гастральные — увеличение паховых и формирование диафрагмальных грыж; боли в области живота по ходу анатомической проекции диафрагмы («диафрагмальные боли»); повреждение селезенки; гематомы брюшной стенки (антикоагулянтная терапия, применение ГК,

наличие рубцов); гематомы околоректального пространства.

- Урогенитальные — недержание мочи.
- Скелетно-мышечные — переломы ребер; повреждение диафрагмы; асимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы.
- Кожные — петехии и пурпура.
- Психосоциальные — ухудшение качества жизни; страх серьезной болезни, проблемы с работой.

Оценка кашля. Для получения диагностических сведений, оценки эффективности терапии, проведения научных исследований очень важно использование инструментов, позволяющих объективно оценить тяжесть кашля, его частоту и интенсивность, получить более полную информацию о кашлевом синдроме. Используются традиционные психофизиологические методы исследования, изучение качества жизни, определяется чувствительность кашлевого рефлекса, проводят мониторинг кашля с использованием различных устройств [21–24]. Методы оценки тяжести кашля представлены на рис. 7.5.

К наиболее популярным и проверенным методам измерения тяжести кашля относят методики клинического шкалирования. В клинической практике широко используется *визуальная аналоговая шкала* (VAS, Visual Analogue Scale), которая является простой и практичной, а также *вербальная шкала описания кашля* (VCD, verbal descriptor scale coughing), которая включает 6 пунктов (0 — нет кашля, 5 — тяжелый кашель, нарушение активности).

Балльная шкала оценки кашля. Существуют 4- и 6-балльные шкалы оценки кашля, основанные на указании о количестве и выраженности кашлевых эпизодов в дневное и ночное время и их влиянии на дневную активность и сон (табл. 7.4).

Таблица 7.4. Шкала тяжести кашля [26]

Дневной кашель, баллы	Ночной кашель, баллы
0 — нет кашля	0 — нет кашля
1 — единичные кашлевые толчки	1 — кашель, не прерывающий сон
2 — редкий кашель в течение дня	2 — кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз
3 — частый кашель, не влияющий на дневную активность	3 — кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз
4 — частый кашель, снижающий дневную активность	4 — частое прерывание сна из-за кашля
5 — тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5 — кашель, не дающий возможности заснуть

Для более глубокого понимания влияния кашля на качество жизни пациентов разработаны специфические вопросники, из которых наиболее популярными являются 3: the Leicester Cough

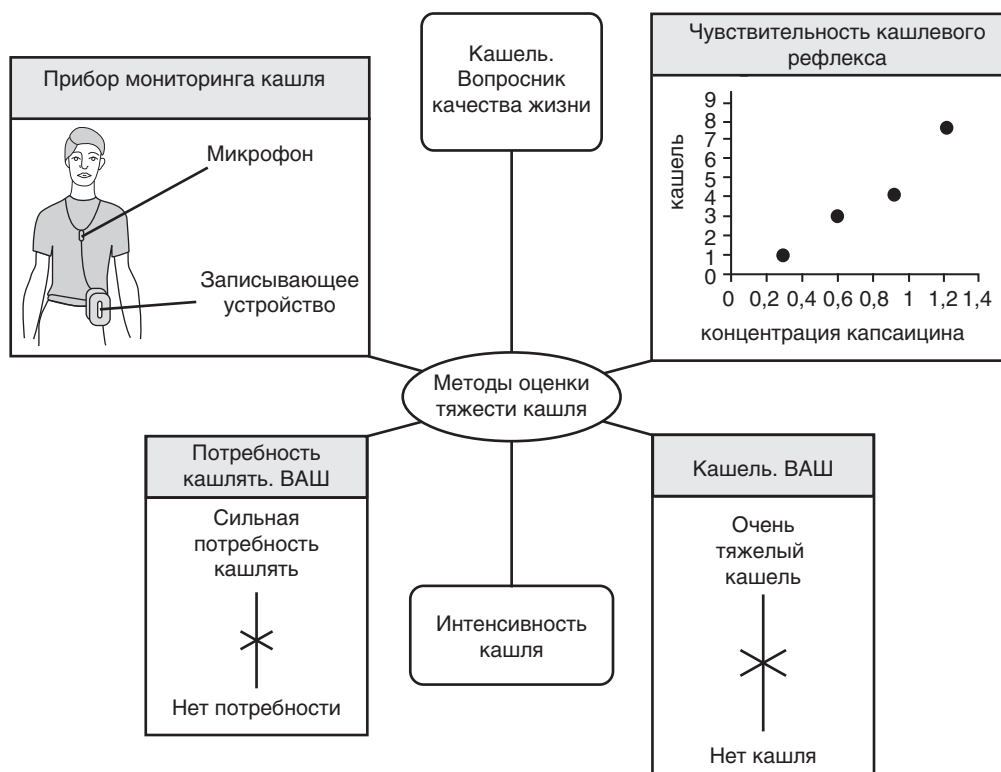


Рис. 7.5. Методы оценки тяжести кашля [25]

Questionnaire (LCQ); the Cough Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ); Chronic Cough Impact Questionnaire (CCIQ) [27–29]. Эти вопросники заполняют сами пациенты, воспроизводимы и хорошо воспринимаются больными. Вопросник Leicester по кашлю — короткий, простой в использовании, состоящий из 19 пунктов, которые разделены на 3 блока: физический, психологический и социальный [27]. Вопросник по качеству жизни, специфический для кашля (CQLQ), разделен на 6 блоков: физические жалобы, крайне выраженные физические жалобы, психосоциальные аспекты, эмоциональный статус, страх за свое здоровье и функциональные возможности.

В целях определения кашлевого порога и чувствительности кашлевых рецепторов используют ингаляционные провокационные пробы. В качестве провоцирующих кашель агентов используют капсаицин (экстракт жгучего перца), лимонную кислоту и гипертонические растворы хлорида натрия. Применяют различные методики. Например, во время ингаляций возрастающих доз капсаицина устанавливают дозу, которая вызывает 2 или 5 кашлевых движений, что и определяет кашлевой порог. В норме кашлевой порог для вызывания 2 кашлевых толчков составляет 10 мкМ капсаицина, а 5 кашлевых толчков — 30 мкМ [30, 31].

Необходимость получения объективных характеристик частоты кашля привела к разработке различных электронных устройств. Применяются методы регистрации кашлевых движений и звуковых феноменов. В настоящее время наиболее

известными являются следующие устройства мониторинга: Leicester cough monitor (LCM) и VitaloJAK Cough Monitor [32, 33].

Острый и подострый кашель. Наиболее часто острый кашель развивается у больных с острыми заболеваниями верхних дыхательных путей (простудными заболеваниями), гриппом, острым бронхитом. У больных с респираторными вирусными инфекциями кашель, являясь беспокоящим, тревожным симптомом для пациента, служит и важным механизмом трансмиссии вируса [34]. Однако острый кашель может быть связан и с такими серьезными заболеваниями, как пневмония, ТЭЛА, отек легких, новообразования, аспирация. Острый кашель возможен при обострении уже имеющихся у больного хронических заболеваний (БА, бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ и др.). В этих случаях отмечают и другие респираторные симптомы: одышка, свистящие хрипы, боли в грудной клетке, температура. Экологические катализмы или воздействие раздражителей при профессиональной деятельности также могут быть причиной острого кашля. Особую группу представляет синдром дисфункции дыхательных путей [35].

Аденовирусные заболевания — это острые вирусные болезни, протекающие чаще с преимущественным поражением органов дыхания и зрения. Основными клиническими формами являются ринофарингиты и фарингоконъюнктивиты. Клинически на фоне высокой температуры и интоксикации появляется кашель, характер которого

зависит от уровня и степени поражения верхних дыхательных путей. При выраженном поражении гортани — грубый, «лающий» кашель на фоне осиплости голоса [36]. При сужении просвета — явления стридора.

Острый бронхит. Острый бронхит — инфекционное заболевание, чаще всего вирусной природы. Главный клинический признак острого бронхита — персистирующий кашель при нормальной рентгенограмме органов грудной клетки. При остром бронхите в первые дни заболевания кашель может быть сухим, надсадным, болезненным, затем становится более мягким с небольшим количеством мокроты. Кашель провоцируется любыми раздражающими воздействиями. При остром бронхите возможно развитие бронхообструктивного синдрома. Антибактериальные препараты для лечения острого бронхита не рекомендуются. Показано симптоматическое лечение: противокашлевые, β_2 -агонисты при явлениях бронхиальной обструкции, употребление достаточного количества жидкости, прекращение курения [37, 38].

Подострый кашель. Причины подострого кашля могут быть схожими с причинами острого. Однако подострый кашель чаще всего ассоциируется с синдромом *постинфекционного кашля* (postinfectious cough) и коклюшем. Чаще подобный кашель связан с перенесенной вирусной инфекцией (postviral cough). Как полагают, патогенез постинфекционного кашля обычно мультифакториальный [39]. В его основе лежат обширное нарушение целостности эпителия и распространенное воспаление в верхних и/или нижних дыхательных путях, иногда сочетающиеся с транзитной ГДП. Другим патогенетическим механизмом являются избыточное образование бронхиального секрета и нарушение его клиренса. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологических изменений не обнаруживается. Характер кашля может быть самым разным — от упорного, требующего активной противокашлевой терапии, до легкого, который может разрешиться сам по себе. Обсуждается возможность применения ИГК [40].

Коклюш и паракклюш взрослых — редко диагностируемые причины кашля. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что при подостром и хроническом кашле около 20% пациентов имеют серологические доказательства коклюшной инфекции. У взрослых заболевание протекает без приступов судорожного кашля. Клинически коклюш проявляется у них симптомами длительно тянущегося бронхита с персистирующим кашлем продолжительностью до 3 мес. Классическая картина тяжелого приступообразного кашля с глубоким шумным вдохом и серией интенсивных кашлевых толчков, часто заканчивающихся рвотой, у взрослых, особенно привитых коклюшной вакциной, встречается редко. Температура тела остается нормальной. Для подтверждения диагноза коклюша исполь-

зуют бактериологический и серологический методы. Культурально *Bordetella pertussis* можно выделить из носовой слизи лишь в первые 2 нед болезни. Постинфекционный кашель при инфекциях, вызванных *B. pertussis*, получил образное наименование «стодневный кашель». Кашель при заболевании, вызванном *Bordetella parapertussis*, сходен с таковым при коклюше, но менее продолжительный [41, 42].

Хронический кашель. В настоящее время большое количество заболеваний и патологических состояний включено в дифференциально-диагностический список хронического кашля. Кашель наиболее часто отмечается при банальных респираторных инфекциях, самых различных хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, может развиваться при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, метаболических расстройствах, побочном действии лекарств, из-за более редких причин. К наиболее частым причинам хронического кашля относят так называемую «триаду кашля», которая включает: заболевания верхних дыхательных путей, БА и ГЭРБ [43–46]. В ряде случаев причину кашля установить не удается, что заставило использовать понятие «непонятный (идиопатический) кашель» [47].

Кашлевой синдром верхних дыхательных путей. Заболевания верхних дыхательных путей являются одними из наиболее частых причин хронического кашля и отмечаются у 20–40% пациентов, обратившихся в клиники кашля [48] Аллергический и инфекционные риниты, хронический синусит формируют так называемый *кашлевой синдром верхних дыхательных путей* — upper airway cough syndrome. Ранее для характеристики кашля при этих заболеваниях использовался термин «синдром постназального затека». Основной механизм возникновения кашля при постназальном затеке — раздражение кашлевых рецепторов задней стенки глотки воспалительным процессом либо патологическим секретом, образующимся в носоглотке или придаточных пазухах. Кашель при этом сочетается с заложенностью носа, насморком, чиханьем. Больные отмечают субъективное ощущение стекания секрета по задней стенке глотки. При задней риноскопии и фарингоскопии визуализируются патологическое отделяемое в просвете носовых ходов и на задней стенке глотки, воспалительные изменения слизистой оболочки, при рентгенографии или КТ — явления синусита. Использование термина «кашлевой синдром верхних дыхательных путей» вместо термина «синдром постназального затека» предложено в 2006 г. [49]. Было установлено, что не все больные с заболеваниями верхних дыхательных путей и постназальным затеком отмечают кашель. Поэтому стали считать, что кашель у таких пациентов не только связан с затеком слизи, но и обусловлен раздражением или воспалением различных структур

верхних дыхательных путей, что непосредственно стимулирует кашлевые рецепторы самостоятельно или в дополнение к постназальному затеку [50]. Дифференциальная диагностика кашля, связанного с постназальным затеком, включает АР, многолетние неаллергический ринит, постинфекционный ринит, бактериальный синусит, аллергический грибковый синусит, ринит из-за анатомических аномалий, ринит из-за физических или химических раздражителей, профессиональный ринит, медикаментозный ринит, ринит при беременности.

БА. У больных БА кашель ассоциируется с бронхиальной обструкцией, свистящими хрипами и диспноэ [51]. Однако хронический кашель может быть основным, а иногда и единственным симптомом БА — это так называемый кашлевой вариант БА. При кашлевом варианте БА приступообразный кашель чаще отмечается в ночное время, в связи с чем больные просыпаются. Характер кашля при этом схож с «капотеновым» кашлем и кашлем, обусловленным ГЭРБ. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе симптомов, могут быть связаны с повышенной чувствительностью нервных окончаний в слизистой оболочке дыхательных путей, сенсбилизацией кашлевых рецепторов при увеличении уровня воспалительных медиаторов (брадикинин, тахикинин, простагландины) и стимуляцией кашлевых рецепторов вследствие бронхоспазма [52, 53].

Кашель у больных астмой носит самый разнообразный характер и зависит от течения заболевания, фазы приступа, осложнений, сопутствующих заболеваний (рис. 7.6).

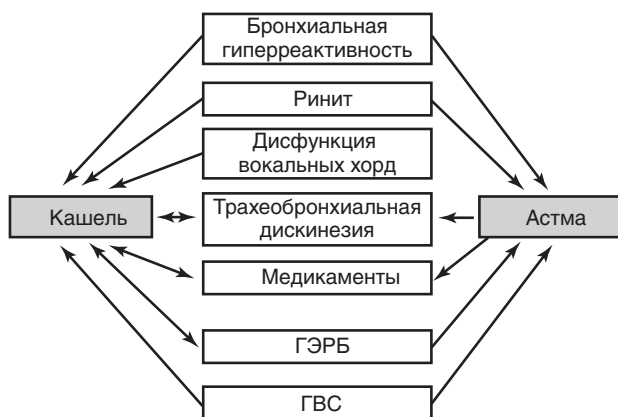


Рис. 7.6. Кашель и бронхиальная астма. Взаимоотношения

Особенности кашля при астме

- Кашель приступообразный, чаще в ночное время, может быть предвестником астмы. Поэтому в анкетах по скрининг-диагностике астмы обязательными являются такие вопросы:
 - бывает ли у больного сильный, удушливый кашель по ночам?
 - Бывает у больного кашель или затрудненное дыхание после физической нагрузки?

- Бывают у больного кашель, затрудненное дыхание или дистанционные свистящие хрипы после контакта с аллергенами или поллютантами?
 - Просыпался ли больной от приступа кашля за последние 12 мес?
 - Кашель в фазе предвестников приступа — частый, сухой или с небольшим количеством мокроты может сочетаться с чиханьем, слезотечением. В фазе развития приступа ведущей жалобой является удушье, ощущение хрипов в грудной клетке, а кашель отходит на второй план. В фазе разрешения кашель вновь усиливается, сопровождается выделением густой вязкой стекловидной мокроты, не обременяет больного.
 - При тяжелом приступе астмы с выраженной бронхообструктивной реакцией и одышкой кашель становится непродуктивным, мокрота не отходит, что считается неблагоприятным признаком. Выделение мокроты обычно сочетается с уменьшением одышки и свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости.
 - Кашель сильный, частый у больных БА может вызвать развитие приступа удушья. Резкое вдыхание и выдыхание воздуха при кашле провоцирует бронхообструктивную реакцию. Механизм инициирования приступа объясняется влиянием гипервентиляции, обусловленной быстрой сменой фаз дыхания, на слизистую оболочку бронхов, ее подсушиванием, потерей респираторного тепла и механическим раздражением.
 - Сухой кашель может предшествовать приступу удушья при астме физического усилия.
 - Приступообразный кашель у больных астмой, возникающий при вдыхании резких запахов (табак, духи, аммиак, хлорка, бензин, эфир), холодного воздуха, указывает на гиперреактивность бронхов, обусловленную стимуляцией сенсорных рецепторов в дыхательных путях.
 - Сочетание астматического кашля и кашля вследствие постназального затека встречается приблизительно у 15% больных астмой. Кашель в этих случаях более упорный и ухудшает течение астмы.
 - У больных астмой индуцировать кашель может вдыхание противоастматических лекарств вследствие ирритативного действия на бронхи порошка-наполнителя.
 - Выделение большого количества светлой мокроты может указывать на ваготонический вариант астмы.
 - Кашель при контролируемом течении БА может существенно не беспокоить больного.
- В 1989 г. впервые было показано, что причиной хронического кашля может быть *неастматический эозинофильный бронхит* [54]. Японские ученые описали синдром, который обозначили как

«атопический кашель» [55, 56]. Это пациенты с устойчивым хроническим кашлем, эозинофилией мокроты, атопическим фоном, отсутствием ГДП и нормальной легочной функцией. Были установлены следующие диагностические критерии атопического кашля: 1) непродуктивный кашель длительностью более 8 нед, без свистящего дыхания и диспноэ; 2) кашель, резистентный к бронхолитической терапии; 3) наличие атопии или эозинофилия индуцированной мокроты ($\geq 2,5\%$); 4) полное купирование кашля после лечения блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикоидами. На рис. 7.7 представлены взаимоотношения бронхиальной астмы и атопического кашля [57].

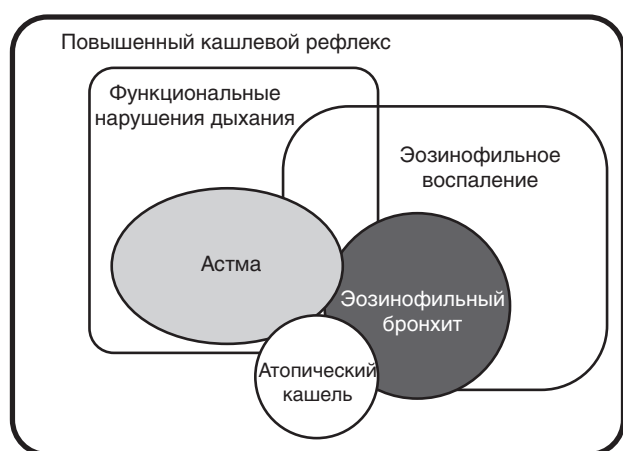


Рис. 7.7. Взаимоотношения атопического кашля и астмы [57]

ГЭРБ. Считается, что в структуре причин хронического кашля во всех возрастных группах ГЭРБ составляет 10–21% [58, 59]. Кашель чаще непродуктивный, усиливается в положении лежа на спине.

Существуют две основные теории, объясняющие развитие кашля при ГЭРБ [60, 61] (рис. 7.8).

1. Индукция вагусно-пищеводного трахеобронхиального кашлевого рефлекса. Согласно этой так называемой рефлекторной теории, раздражение рецепторов слизистой оболочки дистальной части пищевода кислым желудочным содержимым стимулирует опосредуемый парасимпатическим отделом кашель (ваго-вагальное рефлекторное влияние на бронхи).
2. Стимуляция кашлевого рефлекса с рецепторов гортани и трахеобронхиального дерева при микроаспирации содержимого пищевода.

У больных могут быть классические клинические проявления ГЭРБ, однако рефлюкс-индуцированный кашель может возникать и тогда, когда нет явных симптомов изжоги и регургитации. Это так называемый некислотный (объемный) рефлюкс [Non acid (volume) reflux]. Использование ксантинов, антагонистов кальция, бензодиазепинов, антихолинергических препаратов, ГК может

усилить симптомы из-за расслабления нижнего пищеводного кольца [62, 63].

В целях диагностики кашля вследствие ГЭРБ, помимо стандартной диагностики (суточная рН-метрия), необходимо использовать и другие методы: анкетирование (анкета для пациентов, дающая возможность выявить связь между ГЭРБ и ее внепищеводными проявлениями), рентгенографию грудной клетки, исследование ФВД (бодиплетизмография, компьютерная спирометрия, пикфлоуметрия), а также сцинтиграфию легких, позволяющую зафиксировать рефлюкс-индуцированную микроаспирацию с высокой степенью чувствительности и специфичности. Совершенствование мониторинга пищевода (импедансная манометрия) позволило выделять проксимальный и дистальный рефлюкс. Признается необходимость использования суточной рН-метрии с оценкой эффективности лечебного эффекта антисекреторных средств или проведения теста с ингибиторами протонной помпы. Суть последнего состоит в попытке купировать изжогу (кардинальный симптом ГЭРБ) путем назначения ингибиторов протонной помпы *ex juvantibus*. В последние годы проводятся работы по изучению биомаркеров ГЭРБ, связанных с респираторными синдромами, включая и кашель. Исследуются сыворотка крови, мокрота, БАЛ, конденсат выдыхаемого воздуха. В мокроте

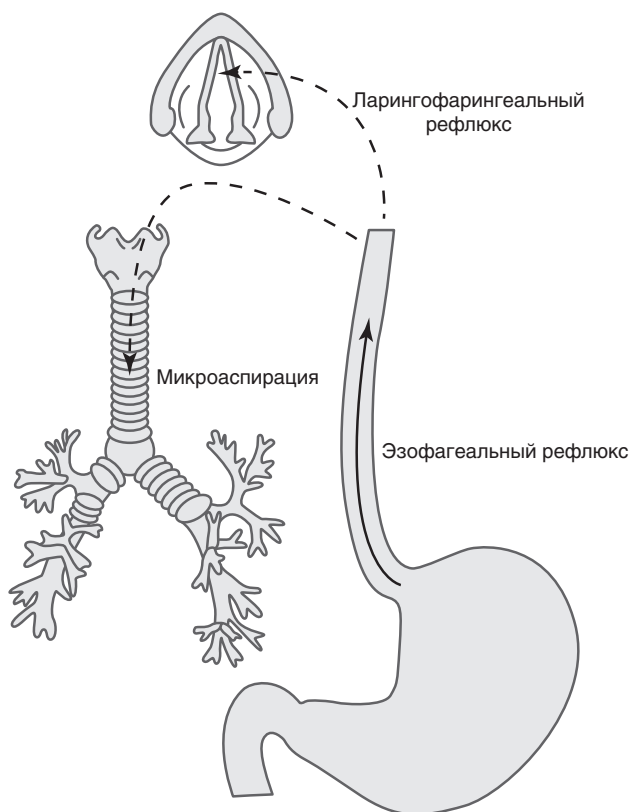


Рис. 7.8. Потенциальные механизмы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и кашля [61]

определяются такие биохимические показатели, как пепсин, желчные кислоты, тахикинины, простагландин D₂, гистамин и др. [64, 65].

Психогенный кашель. В настоящее время существуют рекомендации использовать термин «соматический кашлевой синдром» (Somatic Cough Syndrome) вместо терминов «привычный кашель» и «психогенный кашель» [66]. Подобный кашель чаще наблюдается у детей и подростков, преимущественно у девочек. У взрослых встречается редко. Психогенный (привычный) кашель — громкий, сухой, «лающий», часто возникает при посторонних. Однако ночью кашель не отмечается и сон не нарушается. Может развиваться депрессия, теряется социальная активность. Ошибочное установление органических заболеваний с последующими диагностическими и лечебными процедурами приводит к ятрогении, страху. Диагноз «психогенный кашель» является диагнозом исключения. Патофизиологические механизмы психогенного кашля неясны. Нередко начало кашля связывают с перенесенной респираторной инфекцией, однако в дальнейшем кашель продолжается, несмотря на элиминацию инфекционного агента. Некоторые исследователи считают это легочным тиком, проявлением эпилепсии. Другие полагают, что кашель является следствием раздражения кашлевого центра из-за потери тормозящего влияния подкорковых структур. Психогенный кашель может беспокоить больных довольно длительное время и чрезвычайно трудно поддается терапии. При лечении используют гипноз, суггестивную и отвлекающую терапию, необходимой является консультация психотерапевта [67].

В работе R.S. Irwin и соавт. [68] представлены следующие критерии психогенного кашля: 1) кашель, который нарушает ежедневную активность и общественную деятельность; 2) кашель, который снижает частоту и тяжесть нагрузки общественной деятельности или физических упражнений; 3) кашель, которому предшествовала инфекция верхних дыхательных путей; 4) вторичная выгода, которая получена от кашля (например, родительское внимание или непосещение школы); 5) пациент, который проявляет «красивое равнодушие» к кашлю; 6) кашель, который становится хуже в присутствии родителей, учителей или медико-санитарной помощи; 7) пациенты сообщают о «першении» в горле и могут принимать позу «подбородок на грудь»; 8) не в браке (или овдовевшие); 9) кашель провоцируется эмоциональным стрессом; 10) младший брат или сестра (одного и того же пола) в семье; 11) семейный анамнез, который может указывать на наличие в семье больного хроническим кашлем; 12) имеются основные сексуальные нарушения; 13) сильное участие родителей или контроль; 14) связанный с дисфункцией голосовых связок; 15) школьная фобия (у детей); 16) страх быть отвергнутым и необходимость внимания.

«Капотеновый» кашель. ИАПФ в настоящее время широко применяются для лечения различных ССЗ, включая артериальную гипертензию, СН, ИБС, обладают нефропротективным действием. К сожалению, одним из наиболее частых класс-специфических побочных эффектов ИАПФ является стойкий, мучительный сухой кашель, частота которого колеблется от 5–25% [69, 70]. Кашель обычно возникает в течение первого месяца лечения, но может появиться значительно позже, не зависит от дозы. Чаще встречается у женщин и у некурящих, может сочетаться с изменением голоса. В редких случаях ИАПФ могут вызвать развитие бронхообструктивной реакции. После отмены ИАПФ кашель у большинства больных проходит в течение недели, иногда — месяца. Точный механизм кашля, обусловленного ИАПФ, неясен. Среди концепций, объясняющих возникновение кашля на фоне терапии ИАПФ, существуют такие: повышение бронхиальной реактивности, подавление разрушения брадикинина в легких, повышение концентрации местных медиаторов воспаления, гиперчувствительный кашлевой рефлекс. Назначение различных противокашлевых средств не оказывают существенного влияния на его течение. Если кашель развился, то назначение других ИАПФ не меняет его характер. В этих ситуациях рекомендуется замена ИАПФ альтернативными препаратами, предпочтительно антагонистами ангиотензина II [71].

Другие заболевания. Кашлевой синдром может отмечаться и при ряде других заболеваний: раке и метастазах легкого, саркоидозе, диссеминированных заболеваниях, хронической аспирации. Причиной хронического кашля могут быть *редкие легочные и внелегочные заболевания*. U.B.S. Prakash [72] представляет обзор редких причин кашля, среди которых указываются: трахеобронхомалия, стриктуры дыхательных путей, амилоидоз легких, ПЦД, бронхолитиаз, гистиоцитозы, гипертрофия миндалин, васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, метаболические расстройства, бронхоэзофагеальная фистула, воспалительные заболевания кишечника, тиреоидиты и др. Попадание *инородного тела* в дыхательные пути сопровождается сухим кашлем. Чаще подобные ситуации встречаются у детей. Возможны стридор, рефлексорный бронхоспазм, что нередко приводит к ошибочной диагностике БА.

Так называемый *непонятный (unexplained)* хронический кашель относится к одной из сложных и дискуссионных проблем [73]. Существуют и другие определения: необъяснимый, неразрешимый, рефрактерный, криптогенный, резистентный к терапии хронический кашель [74–76]. Ранее наиболее широко использовался термин «идиопатический» (*idiopathic*) кашель. Однако в практическом руководстве по диагностике и менеджменту кашля было рекомендовано вместо термина «идиопатический» использовать термин «непонят-

ный кашель». Группа экспертов в рекомендациях по лечению непонятного кашля (Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2015) дает следующее определение необъяснимого (непонятного) кашля: *у взрослых пациентов с хроническим кашлем мы предполагаем, что необъяснимый хронический кашель определяется как кашель, который сохраняется дольше чем 8 нед и остается необъяснимым после обследований и контролируемого терапевтического лечения, проведенного в соответствии с лучшими опубликованными практическими рекомендациями [77].* Приблизительно у 10% больных, направленных к пульмонологу, фигурирует кашель неизвестной причины. Диагноз «необъяснимого» кашля является диагнозом исключения. Учитывая изнурительный характер кашля, отрицательное влияние на качество жизни, таким пациентам необходимы более глубокая диагностическая программа и активная противокашлевая терапия. При синдроме упорного кашля важно осуществлять весь комплекс возможных дифференциально-диагностических исследований для установления его истинной причины. Возможны ситуации, когда в случаях хронического, упорного кашля не может быть найдено достоверное объяснение его причины. В настоящее время механизмы развития «непонятного» кашля связывают с концепцией гиперчувствительного кашлевого синдрома [78, 79].

Среди пациентов с непонятным кашлем преобладают женщины, что объясняют гендерными различиями чувствительности порога кашлевого рефлекса и сенсорных рецепторов. У девочек и мальчиков кашлевой рефлекс не различается. Гиперчувствительный кашлевой рефлекс у женщин отмечается после пубертатного периода, что объясняют эволюционным механизмом защиты от аспирации во время беременности. Исследования здоровых добровольцев показали, что женщины имеют более чувствительный порог кашлевого рефлекса, чем мужчины, и являются более чувствительными к различным стимулам, включая ингаляции капсаицина, лимонной и винной кислоты [80–82]. Чаше у женщин отмечается кашель, индуцированный приемом ИАПФ, чаще встречаются дисфункция вокальных хорд, психогенный кашель, кашлевой вариант бронхиальной астмы.

Лечение кашля. Рациональная терапия хронического кашлевого синдрома определяется в первую очередь решением диагностических задач — выявлением респираторных или нереспираторных причин кашля [93]. Только правильная диагностика заболевания, устранение причин, вызвавших кашель, определяют эффективность лечебных мероприятий. «Золотой стандарт» в оценке правильного диагноза у больного с кашлем — успешное применение специфической терапии [94].

Лечение, или правильное — менеджмент (от англ. management — управление), хронического кашля складывается из двух главных направлений:

(а) терапия, которая повышает эффективность кашля (*protussive*); (б) терапия, которая контролирует, предупреждает или устраняет кашель (*anti-tussive*). [95, 96].

Протуссивная терапия. Мобилизация и удаление мокроты из просвета бронхов — протуссивная терапия — является важной составляющей оптимизации легочного клиренса и необходима у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, в первую очередь при ХОБЛ и бронхоэктатической болезни [97]. Важен дифференцированный подход к использованию мукоактивных лекарственных препаратов, методов физио- и кинезитерапии. Большая когорта мукоактивных агентов в настоящее время включает: экспекторанты (гипертонические растворы, маннитол, гвайфенезин), классические муколитики [ацетилцистеин (N-ацетилцистеин*), амброксол], пептидные муколитики (дорназа альфа*), муко-регуляторные (антихолинергические препараты, глюкокортикоиды, макролидные антибиотики, индометацин), улучшающие легочный клиренс (бронходилататоры, сурфактант) [98–100].

Обязательным является использование и немедикаментозных методов, улучшающих эвакуацию мокроты. Методики немедикаментозного легочного клиренса включают: позиционный дренаж, мануальную перкуссию и вибрацию, приемы активной дыхательной техники (active cycle breathing technique — АСВТ), дыхание с форсированным выдохом, «хаффинг», контролируемый кашель. Для улучшения легочного клиренса разработан ряд оригинальных устройств, включая аппаратуру интрапульмональной перкуссионной вентиляции и механической экстраторакальной перкуссии легких. Созданы и индивидуальные портативные устройства [*флаттер* (Flutter®), *аэробика* (Aerobika®), *шейкер* (Shekerplus+®)], позволяющие создавать наряду с положительным давлением на выдохе внутрилегочные высокочастотные осцилляции. При использовании этих устройств в дыхательных путях пациента в комбинации с положительным давлением на выдохе создается осцилляторная вибрация (от англ. flutter — трепетать, дрожать). Эффект вибрации помогает отделению слизи от стенок бронхов, что способствует улучшению легочного клиренса, уменьшению частоты кашля, редукции одышки, повышению толерантности к физической нагрузке. Основными показаниями для применения этих устройств являются ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, бронхиты, ИЛФ [101–103].

Антитуссивная терапия. Симптоматические противокашлевые лекарственные средства назначаются в тех ситуациях, когда воздействие на потенциальные этиологические факторы при хроническом кашле не способствует его облегчению [104–106].

Лекарственные средства, оказывающие прямое противокашлевое действие, разделяются на препа-

раты центрального (наркотические и ненаркотические) и периферического действия. К наркотическим противокашлевым препаратам центрального действия относят морфиноподобные соединения (алкалоиды опиума фенантренового ряда), действующие на кашлевой центр. *Кодеин* и другие близкие к морфину соединения (гидрокодона фосфат и др.), обладая сильно выраженной способностью уменьшать возбудимость кашлевого центра, являются давно известными и наиболее эффективными противокашлевыми препаратами. Их противокашлевое действие неизбирательно, препараты одновременно угнетают дыхательный центр, что ведет к уменьшению вентиляции. При применении этих препаратов могут также наблюдаться сонливость, запор. Возможность развития к ним пристрастия при длительном применении («кодеинизм») существенно ограничивает их широкое применение.

Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия

Декстрометорфана гидробромид. В 1953 г. появились первые сообщения о возможности применения декстрометорфана для лечения сухого кашля без нежелательных побочных эффектов кодеина и этилморфина, включая и угнетающее действие на дыхательный центр. Декстрометорфан не обладает наркотическим, обезболивающим или снотворным действием, но у него есть умеренный седативный эффект, поэтому применение его при работе, связанной с повышенной внимательностью, не рекомендуется. Считается, что препарат наиболее показан при лечении кашля, связанного с инфекцией верхних дыхательных путей [107]. Декстрометорфана гидробромид входит в состав различных комбинированных лекарственных препаратов, применяющихся для лечения *сухого кашля*. Сочетается с антигистаминными, expectорантами, деконгестантами и противовоспалительными препаратами.

Бутамирата цитрат. Препарат избирательно воздействует на кашлевой центр продолговатого мозга, способствуя подавлению кашлевого рефлекса, провоцирующего сухой мучительный кашель. При этом бутамирата цитрат не угнетает дыхание. Препарат оказывает неспецифическое антихолинергическое и бронхоспазмолитическое действие, которое облегчает дыхательную функцию. Важно, что он не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта, может применяться у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы. Не обладает седативным эффектом.

Преноксдиазин — противокашлевой препарат периферического действия. Оказывает анестезирующее влияние на слизистую оболочку дыхательных путей и некоторое бронхолитическое действие. Частично действует центральную нервную систему и на периферическое звено кашлевого рефлекса, угнетая чувствительные рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей. Не оказы-

вает угнетающего действия на дыхание. При беременности и в период лактации преноксдиазин следует назначать с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. С осторожностью применяют у детей.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов. Антигистаминные препараты могут использоваться и для эмпирической терапии кашля, причиной которого являются АР, БА, синдром постназального затека. Этим свойством обладают препараты I поколения — дифенгидрамин, прометазин, хлоропирамин. Антигистаминные лекарственные препараты I поколения способны проникать через гематоэнцефалический барьер, действовать на центральные H₁-гистаминовые рецепторы, вызывать седативный эффект и снижать возбудимость кашлевого центра. Поэтому эти лекарственные средства могут редуцировать сухой кашель у больных и с другими заболеваниями. К возможному механизму действия относят их антихолинергическую активность и местноанестезирующее действие. Антигистаминные препараты следующих поколений не обладают противокашлевым эффектом [108].

Локальные анестетики. Ингаляции аэрозолей местноанестезирующих средств используются только в случае неэффективности традиционных противокашлевых препаратов [109–111]. Основной механизм действия заключается в блокаде ирритантных рецепторов и уменьшении афферентной импульсации с легочных рецепторов. В целом ряде публикаций показано успешное подавление кашля с помощью ингаляций лидокаина в тех ситуациях, когда предшествующее лечение было малоэффективным, а кашель нарушал повседневную жизнь, и особенно сон. Наиболее важным и практически значимым является использование ингаляций лидокаина в подавлении кашля у больных в конечных стадиях рака легкого. Известно, что упорный кашель в сочетании с тяжелой одышкой *Dyspnea at End-of-Life* отмечается у 47–86% больных раком легкого. Поэтому уменьшение этих тягостных симптомов является необходимой составляющей паллиативной помощи у онкологических больных [112, 113]. Обычно используется 2% или 5% раствор лидокаина, распыляемый через небулайзер в дозе 10–40 мг на ингаляцию. Побочные эффекты отмечаются редко и включают дисфонию, горький вкус, онемение глотки.

Новые противокашлевые агенты. В настоящее время существует понимание практической необходимости создания более эффективных противокашлевых средств [114]. Поэтому современные взгляды на значение гиперчувствительности афферентных нейронов и сенсорной невропатии как важных составляющих механизмов кашлевого синдрома инициировали разработку и изучение новых противокашлевых препаратов.

Исследуются препараты, обладающие нейромультиплицирующими эффектами, которые используются для лечения невропатической боли (габапентин, баклофен, amitриптилин). Не исключают, что amitриптилин и габапентин могут действовать путем блокирования периферических афферентных стимулов [115]. К сожалению, причиной ограничения использования габапентина и amitриптилина в широкой практике является их влияние на центральную нервную систему, сонливость и вмешательство в психическую сферу [116–118]. В доклинических исследованиях было установлено, что ионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом (Transient Receptor Potential, TRP) являются перспективной мишенью для контроля кашля. Селективные ингибиторы TRPV1 и TRPA1 относятся к потенциальным терапевтическим агентам для лечения хронического кашля, однако они были протестированы только в экспериментальных условиях и поэтому их клиническая эффективность пока неизвестна [119, 120].

Список литературы

См. 

7.3. Боль в грудной клетке

М.А. Куценко

Международная ассоциация по изучению боли определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани либо описываемое в терминах такого повреждения [47].

Боль является важнейшей адаптационной реакцией организма, мобилизующей различные системы для защиты от воздействия повреждающего фактора. Она проявляется вегетосоматическими реакциями и характеризуется определенными психоэмоциональными изменениями.

Выделяют два типа боли: острую и хроническую. Острая боль чаще является ноцицептивной: ее появление связано с реакцией рецепторного аппарата на повреждение тканей или воздействие раздражителей [27]. Она характеризуется ограниченной продолжительностью (от нескольких минут до нескольких суток), находится в прямой зависимости от силы и длительности воздействия повреждающего фактора и полностью регрессирует после заживления фокуса поражения или прекращения действия раздражающего агента.

Хроническая боль может утратить свое физиологическое значение и, по существу, стать самостоятельной болезнью [47]. Хроническая боль в своей основе может иметь патологический процесс в соматической сфере и/или первичную либо вторичную дисфункцию периферической или центральной нервной системы, она также может

быть вызвана психологическими факторами [51]. Хроническая боль часто ведет к появлению тревожности и напряженности, которые сами усиливают восприятие боли. Психофизиологические механизмы воздействуют на внутренние органы, поперечнополосатую и гладкую мускулатуру, стимулируют выделение альгогенных субстанций и меняют чувствительность ноцицепторов [17, 27]. Возникающая боль, в свою очередь, усиливает эмоциональные нарушения, замыкая порочный круг. Таким образом, идентификация механизма боли необходима не только с точки зрения диагностики, но, что является наиболее важным, для определения адекватной стратегии лечения.

Боль и дискомфорт в грудной клетке — одни из наиболее частых жалоб у пациентов, обращающихся за медицинской помощью [10, 57]. От 1 до 2% причин всех обращений к врачам общей практики в США является именно боль в грудной клетке [61]. Также в США еще более 5,5 млн человек в год с болью в грудной клетке попадают в отделения интенсивной терапии [55]. Однако это только надводная часть айсберга: по оценке исследователей, до 25% населения США сталкиваются с болью в грудной клетке [38], а около 77% пациентов с болью в грудной клетке при ее невысокой интенсивности избегают обращаться за помощью [24].

Боль в области грудной клетки ассоциирована с большими клиническими, методологическими, экономическими, социальными, психологическими проблемами [34, 39, 54]. Существуют десятки заболеваний различных органов, проявляющихся болью в грудной клетке, что может вести к диагностическим ошибкам. Особенно опасны ошибки при потенциально фатальных заболеваниях. В таких случаях врач обязан принимать решение в крайне короткий период времени, часто в условиях ограниченного диагностического арсенала [33].

Как правило, при наличии у пациента старше 40–50 лет боли в грудной клетке первой мыслью врача является предположение о коронарогенных болезнях сердца за счет их широкой распространенности и высокой вероятности фатальных исходов [68]. Однако только у 11–39% пациентов с впервые возникшей болью в грудной клетке в конечном счете подтверждается диагноз ИБС [38]. Более того, лишь половина случаев попадания в отделения интенсивной терапии связана с коронарогенной болью [41, 61].

Таким образом, у врача должно быть четкое понимание того, что не всякая боль в грудной клетке обусловлена стенокардией или острым коронарным синдромом (ОКС). Состояний, которые могут проявляться болью в грудной клетке, чрезвычайно много (табл. 7.5). Кроме ИБС, наиболее частыми причинами боли в грудной клетке являются: остеохондроз грудного отдела позвоночника, межреберная невралгия, миалгии различного генеза, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, трахеит,

Таблица 7.5. Причины синдрома боли в грудной клетке

Сердечно-сосудистая патология		Болезни органов дыхания	Заболевания желудочно-кишечного тракта и органов брюшной полости	Болезни «каркаса» и средостения	Болезни центрального генеза
коронарогенная	некоронарогенная				
Часто встречаемые причины синдрома боли в грудной клетке					
<ul style="list-style-type: none"> ОКС (инфаркт миокарда, нестабильные формы стенокардии). Другие формы ИБС (стабильная стенокардия, недостаточность кровообращения) 	<ul style="list-style-type: none"> ТЭЛА. Кардиомиопатия такоцубо. Пролапс митрального клапана 	<ul style="list-style-type: none"> Трахеит. Пневмония. Плеврит 	<ul style="list-style-type: none"> ГЭРБ. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эзофагит 	<ul style="list-style-type: none"> Корешковый синдром при поражении шейно-грудного отдела позвоночника. Межреберная невралгия. Миофасциальный синдром. Ушиб грудной клетки. Вирусные миалгии 	<ul style="list-style-type: none"> НЦА. Панические расстройства. Тревожно-депрессивные расстройства. Соматогенный невроз
Нечасто встречаемые причины синдрома боли в грудной клетке					
<ul style="list-style-type: none"> Кокаиновый коронароспазм 	<ul style="list-style-type: none"> Аортальный стеноз. ГКМП. Миокардит. Перикардит. Тампонада сердца. Расслаивающая аневризма аорты. Аортит. Амилоидоз сердца. Опухоли сердца 	<ul style="list-style-type: none"> Пневмоторакс. Рак легкого. Легочная гипертензия. Ателектаз. Эмпиема. Абсцесс легкого. Торакальный актиномикоз 	<ul style="list-style-type: none"> Разрыв пищевода. Спазм пищевода. Рак пищевода. Язвенная болезнь. Холецистит. Панкреатит. Кишечная колика. Желчная колика. Поддиафрагмальный абсцесс 	<ul style="list-style-type: none"> Травмы ребер, грудины и позвоночника. Реберный хондрит. Фибромиозит. Грудиноключичный артрит. Опоясывающий лишай. Синдром Панкоста. Болезни диафрагмы. Медиастинит 	<ul style="list-style-type: none"> Синдром гипервентиляции. Первичная фобия. Первичная психогенная кардиалгия

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НЦА — нейроциркуляторная астеня.

пневмония, плевриты разнообразной этиологии, кардиомиопатия такоцубо, ТЭЛА, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [13, 25, 39]. Широко распространены торакалгии (в первую очередь кардиалгии) неврологического и психогенного генеза вследствие панических [40] и тревожно-депрессивных расстройств [56] или соматогенного невроза.

Столь значительное число заболеваний, проявляемых болью в ограниченном объеме грудной клетки, является проблемой с точки зрения дифференциальной диагностики, особенно в случаях, когда необходимо быстро принять решение о дальнейшей тактике [13]. Важным моментом оценки и диагностики болевого синдрома является определение его характеристик: характер, глубина, интенсивность и длительность боли, ее локализация, наличие иррадиации, причины возникновения и особенности купирования [45]. В типичных случаях боль носит настолько определенный характер, что на основании перечис-

ленных признаков можно предварительно определить с диагнозом [44].

Характеристики болевого синдрома

Локализация боли

Значимую роль в дифференциальной диагностике представляет локализация боли, так как при типичном течении локализация боли часто соответствует топографии пораженного органа (рис. 7.9). Так, типичной зоной боли или дискомфорта при поражении сердца и крупных сосудов являются за-грудинная и прекардиальная области. Для болевого синдрома преимущественно ишемического генеза (ИБС, аортальный стеноз) характерно загрудинное расположение [53]. При воспалительных заболеваниях сердца (миокардит, перикардит) боль/дискомфорт чаще занимают всю прекардиальную область, имея в ряде случаев максимальную выраженность в области верхушки сердца. Особенно четко топографическая зависимость локализации

боли отмечается при поражении стенок грудной клетки (травмы, *H. zoster*, грудино-ключичный артрит и т.д.) (рис. 7.9), хотя боль и в этих случаях может выходить далеко за топографическую зону поражения. Боль в грудной клетке при большинстве заболеваний локализуется по одной из стенок грудной клетки (передняя, задняя или сочетание с латеральным зонированием). Двусторонняя переднезадняя локализация боли (за грудиной и в межлопаточном пространстве) указывает на поражение перикарда, аорты или пищевода [68].

Глубина боли

Ощущение поверхностно расположенного очага боли, как правило, указывает на поражение костных или мышечных структур (вертеброгенный болевой синдром, миозиты и др.). Во многих случаях при наличии поверхностной боли наиболее важным первичным диагностическим методом становится пальпация: могут быть выявлены зоны локальной болезненности, напряжение мышц, образования, нарушение целостности тканей и костных структур и т.д.

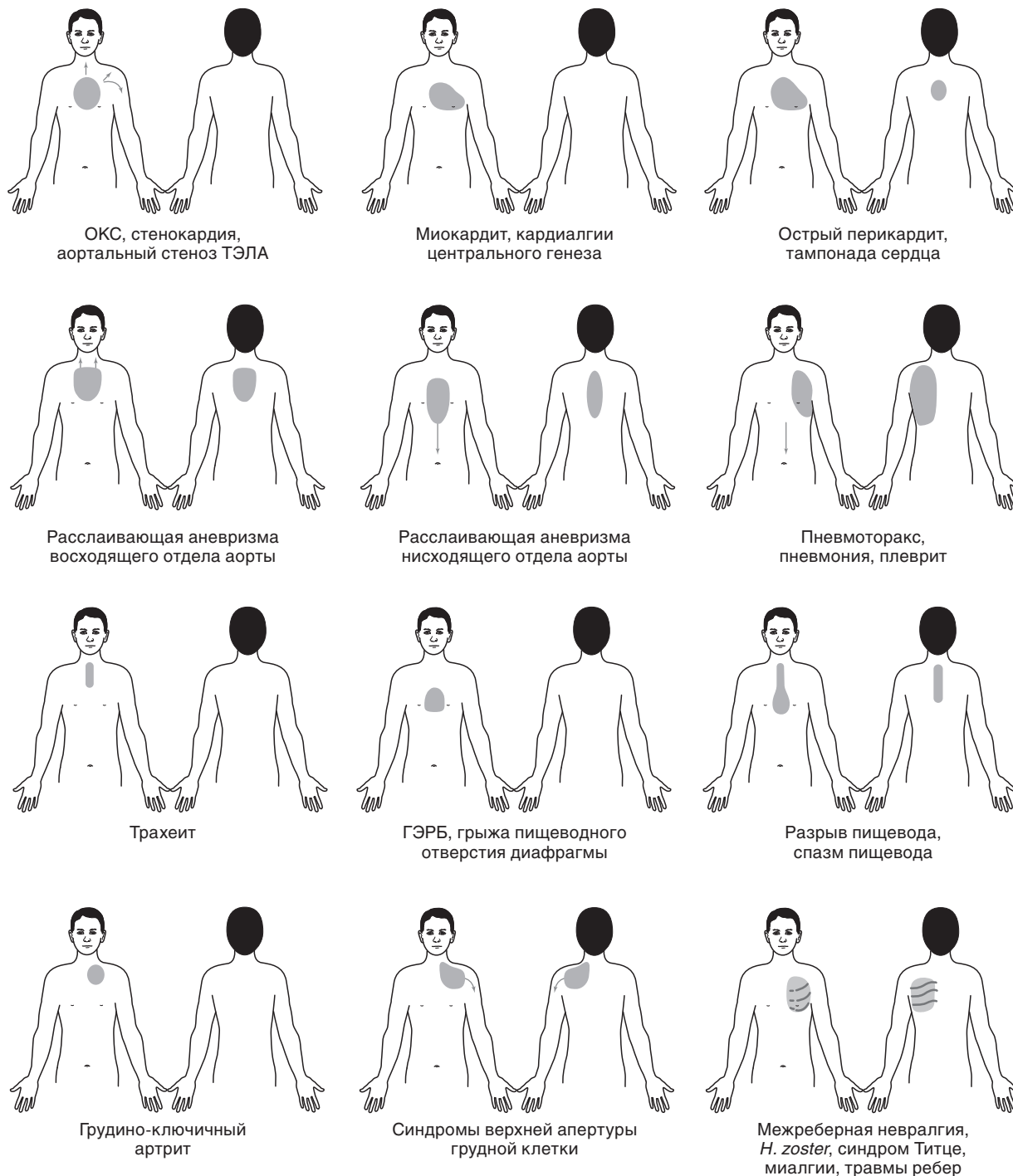


Рис. 7.9. Типичная локализация боли при некоторых заболеваниях, проявляемых синдромом боли в грудной клетке

Иррадиация

Иррадиация не является обязательной характеристикой боли. Однако ее наличие может помочь заподозрить некоторые состояния. Если иррадиация при стенокардии или инфаркте миокарда может отмечаться практически в любой зоне верхней части тела (шея, надплечья, руки, нижняя челюсть, эпигастрий), то некоторые заболевания имеют весьма характерные направления иррадиации. Так, боль при расслаивающей аневризме восходящего отдела аорты иррадирует вверх в область яремной вырезки и в шею, а боль при аневризме нисходящего отдела аорты иррадирует в живот, поясницу и паховую область.

Интенсивность боли

Интенсивность боли является, пожалуй, самой нестабильной характеристикой болевого синдрома. Как указывалось выше, эта характеристика болевого синдрома зависит от многих факторов (индивидуальные особенности ноцицептивной и антиноцицептивной систем, возраст, пол, культурологические особенности и т.д.) Она может варьировать от незначительной до крайне интенсивной даже при такой тяжелой патологии, как инфаркт миокарда [17]. В то же время если боль выраженная, сопровождается страхом смерти, как правило, это указывает на серьезную катастрофу. Наличие этих признаков почти всегда заставляет пациентов обращаться за неотложной медицинской помощью, и с высокой вероятностью (более 50%) причиной боли будут инфаркт миокарда, нестабильные формы стенокардии, тромбоэмболия ЛА или выраженная СН [16]. Если же боль не вынуждает пациента реагировать незамедлительно, и он обращается за медицинской помощью в амбулаторные учреждения, основными причинами болевого синдрома являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, другие желудочно-кишечные заболевания, поражение опорно-двигательного аппарата, неврологическая патология и психоэмоциональные проблемы [16]. Для более четкой характеристики интенсивности боли можно использовать вербально-описательную шкалу [31]. При ее использовании у пациента необходимо выяснить, испытывает ли он какую-либо боль в данный момент. Если боли нет, то его состояние оценивается в 0 баллов. Если наблюдаются болевые ощущения, необходимо спросить: «Вы могли бы сказать, что боль усилилась, или боль невообразимая, или это самая сильная боль, которую вы когда-либо испытывали?» Если это так, то фиксируется самая высокая оценка в 10 баллов. Если же нет ни первого, ни второго варианта, то далее необходимо уточнить: «Можете ли вы сказать, что ваша боль слабая, средняя (умеренная, терпимая, несильная), сильная (резкая)

или очень (особо, чрезмерно) сильная (острая)». Если пациент испытывает боль, которую нельзя охарактеризовать предложенными характеристиками, например между умеренной (4 балла) и сильной болью (6 баллов), то боль оценивается нечетным числом, которое находится между этими значениями (5 баллов) (рис. 7.10).

0	— нет боли
2	— слабая боль
4	— умеренная боль
6	— сильная боль
8	— очень сильная боль
10	— нестерпимая боль

Рис. 7.10. Вербально-описательная шкала боли

Продолжительность боли

Продолжительная интенсивная боль обычно указывает на тяжесть поражения. Например, интенсивность боли при приступе стенокардии и инфаркте миокарда может несильно отличаться, однако продолжительность боли при приступе стенокардии редко превышает 5–10 мин, а при инфаркте миокарда будет длительной [53]. Еще большую настороженность вызывает продолжительная нарастающая боль. Такая боль может наблюдаться при расслаивающей аневризме аорты, напряженном пневмотораксе, разрыве пищевода, тампонаде сердца (см. табл. 7.6).

Провоцирующие и купирующие факторы

Выявление различных обстоятельств, таких как факторы развития/усиления или купирования/ослабления боли, — важный метод оценки болевого синдрома. Необходимо оценить взаимосвязь боли или отсутствие таковой с целым рядом факторов: время суток, физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, дыхание, кашель, прием пищи, прием лекарственных препаратов, положение тела, движения туловища, рук, шеи и т.д. Так, боль в грудной клетке при дыхании и кашле характерна для заболеваний органов дыхания и болезней «каркаса». Для большинства заболеваний из указанных групп, с другой стороны, характерно уменьшение боли/дискомфорта в положении лежа на больной стороне или при ограничении подвижности грудной клетки другими способами.

Боль, провоцируемая приемом пищи, как правило, указывает на заболевания органов системы пищеварения. Время реакции также дает неоценимую информацию. При быстром болевом ответе (несколько секунд — несколько минут) на прием пищи необходимо заподозрить болезни пищевода (эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, спазм пищевода), при более поздней реакции — заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы (панкреатит, холецистит и т.д.). В то же время при некоторых

Таблица 7.6. Первичная оценка болевого синдрома в грудной клетке

Основная особенность развития болевого синдрома	Вероятные причины
Внезапная боль в грудной клетке длительностью более 1 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт миокарда. • Расслаивающая аневризма аорты. • Массивная ТЭЛА. • Пневмоторакс. • Разрыв пищевода
Кратковременная (до 30–60 мин) боль/дискомфорт в грудной клетке на высоте физической нагрузки или при психоэмоциональном напряжении, купирующаяся в покое	<ul style="list-style-type: none"> • Стенокардия. • Гипертрофическая кардиомиопатия. • Аортальный стеноз. • Проплап митрального клапана
Длительная (несколько суток — несколько месяцев) постоянная боль/дискомфорт в грудной клетке	<ul style="list-style-type: none"> • Миокардит. • Перикардит. • Гипертрофическая кардиомиопатия
Появление или усиление боли в грудной клетке при глубоком дыхании, кашле, поворотах туловища	<ul style="list-style-type: none"> • Пневмония. • Плеврит. • Рак легкого. • Травмы ребер, грудины, позвоночника. • Костохондриты. • Синдром скользящего ребра. • Миалгии и фибромиалгии. • <i>H. zoster</i>
Появление или усиление боли в грудной клетке при движениях рук, шеи, туловища	<ul style="list-style-type: none"> • Миофасциальный болевой синдром. • Синдромы верхней апертуры грудной клетки. • Грудино-ключичный артрит
Связь боли в грудной клетке с приемом пищи	<ul style="list-style-type: none"> • Спазм пищевода. • Эзофагит. • Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. • Язвенная болезнь. • Панкреатит. • Холецистит

заболеваниях прием пищи может уменьшать выраженность боли или вести к ее исчезновению (пептическая язва).

Физическая нагрузка является универсальным «провокатором»: она может стать причиной боли/дискомфорта в грудной клетке при заболеваниях сердца и сосудов, болезнях «каркаса», заболеваниях органов дыхания и органов пищеварения, хотя реализация болевого механизма при одном и том же триггере будет идти разными путями. Коронарогенная боль (стенокардия, ОКС) при физической нагрузке связана в первую очередь с повышением потребности миокарда в кислороде. Физическая нагрузка приводит к значительному повышению АД, что может стать причиной расщепления аневризмы аорты или острой левожелудочковой недостаточности и связанного с ними болевого синдрома [53].

Учащение дыхательных движений и увеличение глубины дыхания вследствие физической нагрузки провоцирует или усилит и плевральные (плеврит, пневмоторакс), и мышечно-остеогенные (миозит, травмы ребер и грудины, синдром скользящего ребра и др.) боли. Напряжение мышц передней брюшной стенки вкупе с глубоким дыханием за счет повышения давления в брюшной полости могут спровоцировать боли/дискомфорт при холецистите, панкреатите, грыже пищевод-

ного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. К немногим исключениям относится боль в грудной клетке центрального генеза. Физическая нагрузка при психогенных торакалгиях не только не вызывает боль, а наоборот, способствует ее купированию [53] (см. табл. 7.7).

Высокую значимость в оценке болевого синдрома играет реакция на использование лекарственных препаратов. Например, купирование боли нитроглицерином с высочайшей вероятностью укажет на наличие стенокардии, а применение антацидов уменьшает боль при рефлюкс-эзофагите и пептической язве.

Большая роль в оценке болевого синдрома принадлежит сопутствующей симптоматике. Некоторые жалобы и побочные симптомы (например, бледность кожных покровов, одышка, холодный пот, тахикардия) помогают оценить тяжесть и остроту состояния, но не несут большой дифференциальной информации. Ряд других (например, кровохарканье, кашель, лихорадка и т.д.) позволяют выбрать правильное диагностическое направление (см. табл. 7.7).

Перечисленные характеристики болевого синдрома в типичных случаях позволяют выбрать правильное направление диагностического поиска [68]. С другой стороны, личностные психоэмоциональные особенности и индивидуаль-

Таблица 7.7. Сопутствующие симптомы при заболеваниях, проявляемых болью в грудной клетке

Сопутствующий симптом	Заболевание
Кровохарканье	<ul style="list-style-type: none"> • ТЭЛА. • Рак легкого
Кашель с гнойной мокротой	<ul style="list-style-type: none"> • Абсцесс легкого. • Пневмония
Непродуктивный кашель	<ul style="list-style-type: none"> • Плеврит. • Пневмоторакс
Высокая лихорадка	<ul style="list-style-type: none"> • Абсцесс легкого. • Пневмония. • Эмпиема плевры
Шок/гипотензия	<ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт миокарда. • Массивная ТЭЛА. • Тампонада сердца. • Расслаивающая аневризма аорты. • Разрыв пищевода. • Перфорация язвы желудка/двенадцатиперстной кишки
Впервые возникшие нарушения сердечного ритма (частые экстрасистолы, мерцательная аритмия)	<ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт миокарда. • ТЭЛА. • Миокардит
Шум трения перикарда	<ul style="list-style-type: none"> • Перикардит
Парадоксальный пульс	<ul style="list-style-type: none"> • Тампонада сердца. • Напряженный пневмоторакс
Десатурация	<ul style="list-style-type: none"> • ТЭЛА. • Напряженный пневмоторакс. • Долевая пневмония
Разница наполнения пульса/АД на правой и левой руках	<ul style="list-style-type: none"> • Расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты. • Группа синдромов верхней апертуры грудной клетки
Бледность кожных покровов одной из верхних конечностей	<ul style="list-style-type: none"> • Группа синдромов верхней апертуры грудной клетки

ные отличия реагирования антиноцицептивной системы могут вести к значительным различиям в описании разными пациентами характеристик болевого синдрома при одних и тех же заболеваниях [17]. Сопутствующие заболевания могут еще больше маскировать или усугублять клиническую картину. Важным является и вклад возрастного фактора. Так, при моделировании патологической боли у людей с помощью капсаицина было показано, что у престарелых людей ощущение боли и гипералгезия длятся дольше, чем у молодых [72].

Немаловажную роль играет гендерный фактор. Гендерные отличия восприятия боли определяются различиями гормонального фона у мужчин и женщин. У женщин порог болевого восприятия и толерантность к боли ниже, чем у мужчин [49]. Женщины чаще, чем мужчины, в течение жизни испытывают головные и висцеральные боли как острого характера, так и хронические. Висцеральная боль при определенных патологиях внутренних органов менее предсказуема у женщин, чем у мужчин, что может вести к увеличению числа диагностических ошибок [19].

Все перечисленное выше усложняет использование стандартизированных алгоритмов, основанных исключительно на характеристиках

болевого синдрома [70]. В связи с этим необходима комплексная оценка, включающая, кроме определения характеристик болевого синдрома, сбора анамнеза, тщательного осмотра и данных физикальных методов обследования, еще и обязательный минимальный набор методов лабораторно-инструментального скрининга, что особенно важно при отсутствии типичных клинических признаков или невозможности речевого контакта с пациентом [68]. Алгоритм инструментального диагностического поиска в этом случае включает 4 основных шага, позволяющих подтвердить или последовательно исключить основные группы заболеваний при минимальных временных и экономических затратах (рис. 7.11).

Конечно, при оценке болевого синдрома в первую очередь нужно оценивать возможность наличия наиболее опасных состояний и заболеваний с точки зрения прогноза [70]. К ним относятся: ОКС, массивная тромбоэмболия ЛА, расслаивающая аневризма аорты, экссудативный перикардит с развитием тампонады сердца, пневмония и напряженный пневмоторакс. Комплексная оценка этих потенциально жизнеугрожающих заболеваний, сопровождаемых болью в грудной клетке, представлена в табл. 7.8.

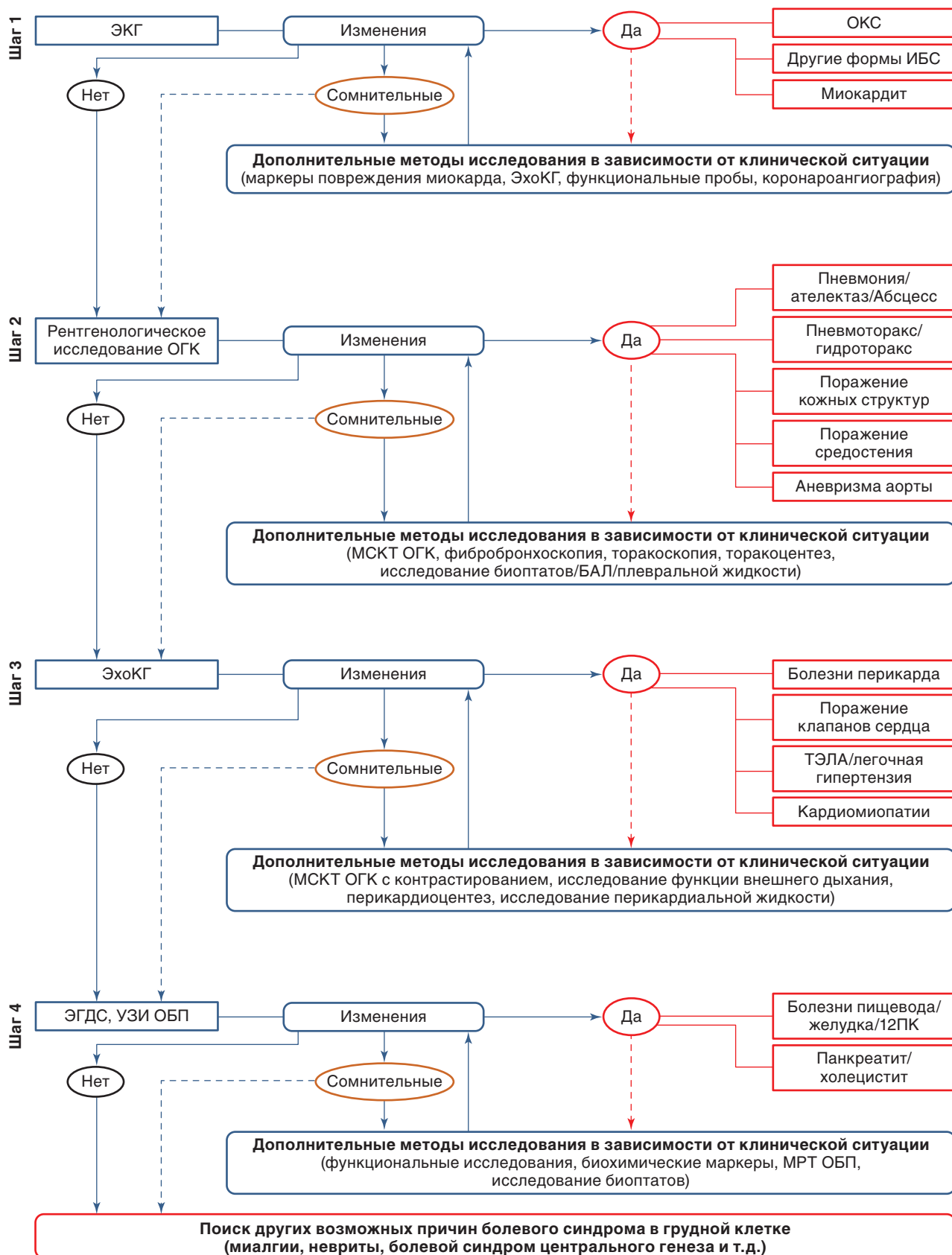


Рис. 7.11. Алгоритм дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке без типичных клинических проявлений

Таблица 7.8. Дифференциальная диагностика неотложных заболеваний/состояний, проявляемых болью в грудной клетке

Критерий	ОКС	Расслаивающая аневризма аорты	ТЭЛА	Перикардит / тампонада	Долевая пневмония	Пневмоторакс
Характер боли / дискомфорт	Сжимающая, давящая, жгучая	Раздирающая, жгучая, возникает внезапно, быстро нарастает	Давящая, ощущение тяжести, возникает внезапно	Ноющая, колющая / ощущение тяжести	Колющая на глубине вдоха, ощущение тяжести	Вначале — ноющая, затем давящая, сжимающая
Локализация боли/дискомфорта	За грудной	За грудной, межлопаточная область	За грудной	За грудной, межлопаточная область	Латеральные отделы грудной клетки	Соответствующая половине грудной клетки, за грудной
Иррадиация	Надплечья, шея, нижняя челюсть, левая рука, левая лопатка, правая рука (редко)	Восходящий отдел: шея, надплечья; нисходящий отдел: живот	Нет	Редко: шея, верхние конечности, латеральные отделы грудной клетки	Нет	Нет
Интенсивность боли/дискомфорта	От незначительной до чрезвычайной	Чрезвычайная	От незначительной до выраженной	От незначительной до выраженной	От незначительной до выраженной	От умеренной до выраженной
Другая симптоматика	Одышка, бледность, холодный пот, гипотензия, нарушения ритма	Обморок, диссоциация пульса и АД на левой и правой руке или на верхних и нижних конечностях	Десатурация, выраженная одышка, поражение вен НК, коллапс, кровохарканье	Одышка, шум трения перикарда, парадоксальный пульс (тампонада)	Гипертермия, кашель, одышка	Одышка, сухой кашель, десатурация, парадоксальный пульс
Анамнез	Стенокардия, наличие факторов риска ССЗ	Артериальная гипертензия с высокими подвешиваниями АД	Заболевания вен НК, коагулопатии, онкологические заболевания	ОРВИ, травмы грудной клетки, кардиохирургия	Переохлаждение, нарушения иммунитета	Буллы в легких, пневмоний, травмы грудной клетки
Неотложный минимум лабораторно-инструментальной диагностики и критерии	ЭКГ: подъем или депрессия ST, отрицательный T, БНПГ. Маркеры: МВ-КФК, тропонин T и I; ЭхоКГ: зоны гипо- и акинеза; КАГ: стеноз	Рентгенография ОГК и/или КТ ОГК: аневризма аорты	D-димер: повышение уровня; ЭхоКГ: повышение давления в ЛА; КТ ОГК с контрастированием или АПГ, или ВПС: нарушения перфузии	ЭКГ: депрессия PQ, конкордантная элевация ST в большинстве отведений; ЭхоКГ: наличие жидкости в полости перикарда	Рентгенография ОГК: новые очаговые или инфильтративные тени. Клинический анализ крови: лейкоцитоз, «сдвиг формулы влево». Анализ мокроты: нейтрофилы, наличие микроорганизмов	Рентгенография ОГК: воздух в плевральной полости, коллабированное легкое, смещение средостения

Примечание: БНПГ — блокада ножи пучка Гиса; ЭхоКГ — эхокардиография; КАГ — коронароангиография; ОГК — органы грудной клетки; КТ — компьютерная томография; ЛА — легочная артерия; АПГ — ангиопульмонография; ВПС — вентиляционно-перфузионная скintiграфия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Боль в грудной клетке при патологии органов дыхания

Источниками боли при патологии органов дыхания являются рецепторы париетального листка плевры, трахеи и крупных бронхов, а также крупных стволов ЛА. Общими признаками для болевого синдрома в грудной клетке при болезнях органов дыхания, как правило, являются:

- 1) появление или усиление боли/дискомфорта при кашле и глубоком вдохе;
- 2) наличие сопутствующих симптомов (кашель, одышка, гипертермия) и синдромов (ДН);
- 3) специфические признаки, выявляемые при физикальном обследовании (пальпация, перкуссия, аускультация) грудной клетки.

Плеврит

Причинами развития плеврита чаще всего являются инфекции нижних дыхательных путей (долевая пневмония, туберкулез), опухолевые процессы с субплевральным расположением очагов, травмы грудной клетки. Также плевра может вовлекаться в воспалительный процесс при системных заболеваниях. Боль при сухом плеврите обусловлена раздражением рецепторов париетального листка плевры [58]. Боль локализуется в латеральных отделах грудной клетки, практически никогда не распространяясь на прекардиальную область. Боль различной интенсивности имеет колющий, простреливающий характер, усиливается при кашле, глубоком вдохе. Облегчение приносит ограничение подвижности соответствующей половины грудной клетки (например, положение лежа на больной стороне) и прием анальгетиков. Сопутствующая симптоматика обусловлена в первую очередь заболеванием, приведшим к развитию плеврита, однако, несмотря на различные заболевания, отмечаются кашель и гипертермия различной выраженности. Аускультативная картина проявляется шумом трения плевры, а также аускультативными феноменами, характерными для причинного заболевания. Основными дифференциально-диагностическими инструментами являются методы имидж-диагностики (рентгенография и КТ органов грудной клетки).

Пневмоторакс

Болевой синдром при спонтанном пневмотораксе проходит два этапа. Сначала боль малоинтенсивная, с латеральной локализацией, ноющая, обусловлена нарушением целостности легочной ткани и висцеральной плевры. Дальнейшее развитие процесса в течение короткого времени (несколько часов), как правило, ведет к формированию напряженного пневмоторакса. В этом случае причиной болевого синдрома становятся сдавление крупных сосудов, бронхов, повышение давления в системе ЛА, а также давление (вплоть до смещения) на органы средостения. Боль посте-

пенно усиливается, фокусируется в за грудином пространстве, меняет характер на давящую, сжимающую. По мере коллабирования поврежденного легкого нарастают симптомы ДН I типа (тахипноэ, тахикардия, одышка, бледность, цианоз), дисфункции вегетативной системы (повышение потоотделения). Нарушение возврата крови к левым отделам сердца может приводить к развитию гипотензии и синкопальных состояний [35]. Предположить наличие пневмоторакса можно даже на основании данных физикального обследования: односторонний тимпанит при перкуссии и одностороннее отсутствие дыхательных шумов при аускультации позволяют определиться с предварительным диагнозом [48]. Рентгенография органов грудной клетки является подтверждающим методом инструментальной диагностики.

Поражение трахеи и крупных бронхов

Болевой синдром при трахеите не вызывает диагностических сложностей: быстро развивающаяся характерная саднящая боль с заложенностью, локализуемая за грудином в верхних отделах, усиливающаяся при дыхании, кашле, исчезающая в течение 2–3 дней и сопровождаемая симптомами интоксикации (гипертермия, общее недомогание, слабость), позволяет быстро определиться с диагнозом.

Боль в области трахеи может быть вызвана центрально расположенной опухолью легкого. В таком случае боль развивается исподволь, пациент может ощущать вначале кратковременные периоды «царапающей» неинтенсивной боли, провоцируемые ускорением потока воздуха по трахее (при физических нагрузках, пении, крике и т.д.). В дальнейшем выраженность и продолжительность боли нарастают, она приобретает постоянный характер. Могут появляться кровохарканье, признаки гиповентиляции. Рентгенография малоинформативна. Определяющим методом диагностики является фибробронхоскопия.

Боль в грудной клетке при сердечно-сосудистых заболеваниях

Боль в грудной клетке при заболеваниях сердечно-сосудистой системы реализуется несколькими путями: коронарогенная ишемия миокарда (все формы стенокардии и инфаркта миокарда), некоронарогенная ишемия (пороки клапанного аппарата, кардиомиопатии, массивная ТЭЛА, миокардит), раздражение рецепторов серозных оболочек (перикардит, тампонада сердца, немассивная ТЭЛА), раздражение рецепторов крупных сосудов (расслаивающаяся аневризма аорты, массивная ТЭЛА). Общими признаками для болевого синдрома в грудной клетке при сердечно-сосудистых заболеваниях, как правило, являются:

- 1) локализация боли в прекардиальной области и за грудиной;

- 2) профиль сопутствующих симптомов: тахикардия, сердцебиение, нарушения сердечного ритма и проводимости, симптомы, связанные с нарушениями сердечного выброса (одышка, гипотензия, синкопальные состояния и др.);
- 3) связь боли с физической или психоэмоциональной нагрузкой (исключение — воспалительные заболевания сердца).

Острый коронарный синдром

ОКС является исключительно клиническим синдромом с характерным ангинозным статусом: длительная (более 1 ч) интенсивная загрудинная боль сжимающего, давящего, жгучего характера, часто со страхом смерти, как правило, с типичной иррадиацией в левое надплечье, руку лопатку. Эффект нитроглицерина либо отсутствует, либо незначительный. Боль может возникнуть как при физическом или эмоциональном напряжении, так и в покое. Сопутствующие симптомы обусловлены левожелудочковой недостаточностью (одышка, признаки застоя в малом круге кровообращения) и вегетативными проявлениями (холодный пот, тошнота, рвота) [11].

Дальнейшая инструментальная (ЭКГ, ЭхоКГ, коронароангиография) и лабораторная диагностика (маркеры повреждения миокарда) позволяют уточнить заболевание, послужившее причиной развития ОКС (инфаркт миокарда, нестабильные формы стенокардии) и определиться с тактикой ведения [59].

Тромбоэмболия легочной артерии

Современная классификация подразделяет ТЭЛА на массивную и немассивную [1]. Своеобразной границей между ними является состояние гемодинамики. При массивной ТЭЛА (окклюзия >50% русла) отмечаются выраженные гемодинамические нарушения — шок или гипотензия (относительное снижение АД_{сис.} на 40 мм рт.ст. в течение 15 мин и более, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса). При немассивной ТЭЛА гемодинамические нарушения кратковременны или отсутствуют. В зависимости от этого болевой синдром при ТЭЛА реализуется различными механизмами.

При массивной ТЭЛА боль появляется вследствие раздражения механорецепторов ЛА за счет внезапного ее растяжения и нарушения перфузии миокарда из-за резкого снижения возврата крови к левым отделам сердца. Боль в этих случаях носит ангинозный характер, сопровождается выраженной одышкой. Может отмечаться синкопе. При осмотре выявляются бледность кожных покровов, цианоз, тахипноэ, тахикардия, набухание шейных вен с яремным пульсом. При аускультации определяются акцент II тона над ЛА и систолический шум над трикуспидальным клапаном. Пульсоксиметрия обнаруживает выраженное снижение насыщения гемоглобина кислородом.

При немассивной ТЭЛА боль может появляться на 2–3-и сутки и обусловлена вовлечением в процесс плевры. Соответственно боль не будет загрудинной, имеет колющий, простреливающий характер, связана с актом дыхания, кашлем. Одышка может быть разной степени выраженности. В отличие от одышки левожелудочкового генеза, она не уменьшается в положении сидя.

Электрокардиографическая картина в основном неспецифична: наиболее часто выявляется тахикардия, реже — нарушения ритма (экстрасистолы, ФП). Могут также появляться признаки перегрузки правых отделов сердца (блокада правой ножки пучка Гиса, R-pulmonale, отрицательные зубцы T в отведениях V₁–V₃). В 30% случаев при массивной ТЭЛА отмечается характерный ЭКГ-синдром Макгинна-Уайта (глубокий зубец S в I стандартном отведении в сочетании с глубоким зубцом Q и инверсией зубца T в III стандартном отведении).

В связи с тем что клиническая картина ТЭЛА весьма разнообразна и склонна к мимикризации других заболеваний, рекомендуется выполнение строгого диагностического алгоритма при подозрении на наличие ТЭЛА (рис. 7.12).

Расслаивающая аневризма аорты

Внезапная интенсивная боль в груди — кардинальный признак расслоения аорты, возникающий более чем в 90% случаев [22]. Боль острая, «разрывающая», жгучая. Локализация и иррадиация боли зависят от локализации процесса. В настоящее время расслоение аорты классифицируется по М. Де Бейки и подразделяет расслоение на тип I с вовлечением всей аорты, тип II с вовлечением только восходящей аорты и тип III, захватывающий часть дуги аорты и нисходящую аорту. Боль, возникающая в передней части грудной клетки в средней субстернальной области, чаще всего сочетается с проксимальным расслоением (II тип). Боль может сопровождаться развитием синкопального состояния. Возможно развитие инфаркта миокарда при распространении расслоения на область устьев коронарных артерий [67]. Часто выявляются протодиастолический шум вследствие недостаточности аортального клапана, асимметрия АД и пульса. По мере распространения расслоения в дистальном направлении боль переходит в шею и нижнюю челюсть (при этом иногда возникают трудности с глотанием), затем — в межлопаточную область и наконец захватывает большую часть спины, поясничную область и даже пах. Такая миграция боли из передней части грудной клетки в лопаточную область обычна при расслоении I типа и отражает вовлечение в процесс новых участков аорты [36]. При дистальном расслоении (III тип) боль обычно возникает в межлопаточной области с некоторой иррадиацией кпереди (нижняя треть грудины). Может также быть интенсивная боль в животе вследствие почечной и висцеральной ишемии.

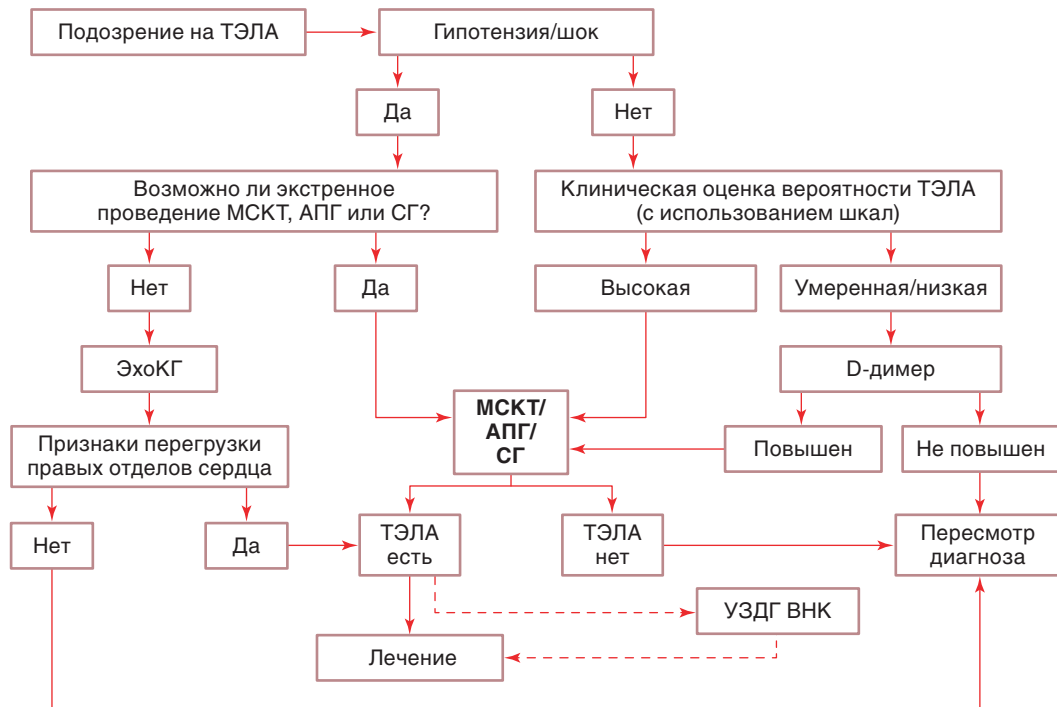


Рис. 7.12. Диагностический алгоритм при подозрении на развитие тромбоза легочной артерии [1]

Пролапс митрального клапана

Распространенность пролапса митрального клапана в популяции составляет 2,4% [20, 28]. В большинстве случаев заболевание протекает субклинически. Однако в ряде случаев при пролапсе митрального клапана появляются дискомфорт в области сердца и сжимающие, колющие, ноющие боли длительного характера, возникающие внезапно при психофизических и физических усилиях. Боли сопровождаются астеновегетативным и вегетативно-сосудистым синдромом с раздражительностью, эмоциональной лабильностью, быстрой утомляемостью, синкопальными состояниями, нарушениями сна и головной болью [6]. Часто отмечаются одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца. Нитраты не купируют болевой синдром. Положительный эффект отмечается при использовании препаратов седативного действия [6]. Основным диагностический метод — ЭхоКГ.

Гипертрофическая кардиомиопатия и стеноз аортального клапана

При этих заболеваниях боль или дискомфорт, как правило, локализованы за грудиной и в левой половине грудной клетки. Пациент жалуется на ощущение тяжести, сжатия, давления при выраженных физических нагрузках в начальных стадиях. С течением времени толерантность к нагрузкам снижается. На поздних стадиях боль становится практически постоянной. Нитроглицерин неэффективен. Больные также жалуются на одышку, тахикардию, сердцебиение. Вследствие синдрома «малого выброса» (из-за уменьшения внутреннего объема ЛЖ за счет ги-

пертрофии миокарда и/или обструкции выносящего тракта) могут отмечаться синкопальные состояния [69]. При объективном обследовании выражены усиленный верхушечный толчок, умеренное увеличение левой границы сердца, ослабление I тона. При аускультации сердца выявляется систолический шум, который носит грубый, скребущий характер, меняется по интенсивности при изменении положения тела. В диагностике решающее значение имеет ЭхоКГ [37].

Кардиомиопатия такоцубо («синдром разбитого сердца»)

Кардиомиопатия такоцубо является стресс-индуцированной кардиомиопатией (поэтому другое название — «синдром разбитого сердца») и развивается на фоне сильных эмоциональных переживаний (например, смерть близкого человека) или длительных экстремальных физических нагрузок. Боль в грудной клетке является наиболее частой жалобой при этом заболевании [42]. Боль затяжная давящая, сжимающая локализуется преимущественно в области верхушки, но может занимать и всю прекардиальную область, не купируется нитроглицерином. При большой зоне гипокинеза/акинеза миокарда клиническая картина дополняется одышкой, описаны также случаи развития кардиогенного шока. Электрокардиографическая картина напоминает таковую при инфаркте миокарда передней стенки и верхушки ЛЖ (элевация сегмента ST, инверсия зубца T, появление зубца Q). Отмечается повышение маркеров повреждения миокарда [60]. Однако при коронароангиографии отсутствуют признаки коронарной окклюзии.

ЭхоКГ и венгерулография обнаруживают шаровидное расширение полости ЛЖ в зоне верхушки, передней стенки и перегородки, что делает сердце похожим по форме на японскую ловушку для осьминогов (такоцубо) [4].

Миокардит

Этиология миокардита разнообразна, в связи с чем требуется тщательный сбор анамнестических данных о перенесенных недавно инфекциях, принимаемых лекарственных препаратах, возможных интоксикациях, травмах, лучевом воздействии и т.д. [14]. Боль при миокардите локализуется в прекардиальной области, часто с максимумом в области верхушки. Она постоянная, ноющая, иногда сжимающая, пекущая, колющая, без иррадиации, резистентна к нитратам, купируется нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и анальгетиками. Отмечаются тахикардия, сердцебиение, нарушения ритма (экстрасистолия), нарастающая с течением заболевания инспираторная одышка, могут появляться отеки нижних конечностей. Диагностика основывается на электрокардиографической картине (снижение вольтажа зубца *R* и депрессия и/или инверсия зубца *T* в нескольких отведениях, увеличение интервала *P–Q*, вплоть до атриоventрикулярной блокады), обнаружении маркеров повреждения миокарда, эхокардиографической картине (диффузный гипокинез миокарда) [18].

Перикардит и тампонада сердца

Боль при сухом перикардите интенсивная, однообразная, практически постоянная с вариабельной интенсивностью (от незначительной до непереносимой). Боль локализуется в прекардиальной области с максимумом в области верхушки и нижней трети грудины, усиливается при надавливании на область сердца, в положении лежа на спине, глубоком дыхании, кашле, изредка иррадирует в левую руку, шею, область левой лопатки. Интенсивность боли несколько уменьшается в положении сидя с наклоном вперед и при приеме НПВС [43]. Появление или усиление боли не связано с физической нагрузкой, нитраты не оказывают эффекта. Из сопутствующих симптомов отмечаются повышение температуры тела, одышка разной степени выраженности. Возможно развитие нарушений ритма. При аускультации выслушивается шум трения перикарда, усиливающийся при надавливании головкой фонендоскопа. Электрокардиографическая картина низкочувствительна, но высокоспецифична: выявляются депрессия сегмента *PQ* и подъем сегмента *ST* практически во всех отведениях [63].

При экссудативном перикардите боль в грудной клетке встречается нечасто и, как правило, появляется при скоплении большого количества жидкости в полости перикарда с развитием тампо-

нады сердца. Клинические проявления тампонады сердца обусловлены синдромом низкого сердечного выброса: давящей болью в прекардиальной области, одышкой, выраженной общей слабостью. Отмечается появление парадоксального пульса [46]. Определяющая роль в дифференциальной диагностике перикардита и тампонады сердца принадлежит ЭхоКГ.

Боль в грудной клетке при «болезнях каркаса»

Условное наименование «болезни каркаса» включает заболевания костных, хрящевых, мышечных и соединительнотканых структур, образующих стенки грудной клетки, а также поражения иннервирующих их нервных стволов и сосудов. Эти заболевания являются причиной боли у 1/3 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке [29]. Общими признаками для болевого синдрома в грудной клетке при «болезнях каркаса», как правило, являются [26]:

- 1) фокусированная локализация боли;
- 2) поверхностная локализация боли;
- 3) связь боли с напряжением мышц (при движениях, кашле, глубоком вдохе), определенным положением тела, с травмой, в некоторых случаях — с переохлаждением;
- 4) отсутствие сопутствующих симптомов;
- 5) при пальпации — местная болезненность, мышечный гипертонус, наличие триггерных зон;
- 6) уменьшение или исчезновение боли при различных местных воздействиях (массаж, местные раздражающие средства, физиотерапевтические методы, местное обезболивание).

Корешковый синдром (радикулит) при заболеваниях шейно-грудного отдела позвоночника

Как правило, болевой синдром вследствие этого заболевания отмечается у людей старше 40 лет. Причиной являются разнообразные поражения позвоночника (кифосколиоз, травма позвоночника, остеохондроз позвонков, грыжа межпозвоночного диска и др.). Провоцирующими факторами, как правило, выступают переохлаждение и физическая нагрузка. Боль, как правило, длительная, упорная, локализуется в межлопаточной и надлопаточной областях, может распространяться, на переднюю и боковые стенки грудной клетки [26]. Часто боль является позиционной, т.е. усиливается в одних положениях и уменьшается или исчезает в других. Интенсивность ее повышается при физической нагрузке, однако в состоянии покоя полностью не проходит. При пальпации по паравerteбральной линии определяется напряжение мышц и болезненность в точках выхода спинномозговых корешков, зоны гипералгезии по ходу межреберных нервов. Диагноз подтверждается методами имидж-диагностики.

Фибромиалгии (фибромиозиты)

В этиологии фибромиалгии могут играть роль травмы грудной клетки, токсические воздействия, бактериальные и вирусные поражения, паразитарные заболевания. Однако в большинстве случаев причину установить не удается и тогда можно говорить об идиопатической фибромиалгии. Заболевание достаточно распространено в популяции (до 4%). Болеют чаще женщины [64].

Миофасциальный болевой синдром в области грудной клетки

Причиной миофасциального болевого синдрома в области грудной клетки является перегрузка или травматизация мышц грудной клетки (малая и большая грудные мышцы, трапециевидная мышца, широчайшая мышца спины и др.). Локализация боли зависит от фокуса повреждения. Поражение широчайшей мышцы спины, ромбовидных и особенно зубчатых мышц может имитировать боли при поражении плевры и легких, так как часто сопровождается одышкой и усилением боли при глубоком вдохе [26]. При левостороннем поражении большой и малых грудных мышц необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями сердца. При пальпации мышц передней грудной стенки можно выявить локальные болезненные зоны и уплотнения в виде образований округлой формы, тяжей или валиков, надавливание на которые усиливает либо провоцирует характерную боль. Обычно зоны локальной пальпаторной болезненности в мышцах совпадают с зонами субъективных болевых ощущений [9].

Реберный хондрит (синдром Титце)

Реберный хондрит чаще всего поражает хрящи II, III ребер [8]. Встречается преимущественно в молодом возрасте (до 40 лет). Боль локализуется, как правило, между парастернальной и среднеключичной линиями с правой или левой стороны, реже с двух сторон. Боль средней интенсивности, постоянная, усиливается при физической нагрузке, может распространяться по ходу ребер, а также иррадиировать в шею и надплечье [3]. При пальпации можно выявить локальную болезненность. Рентгенологическое исследование обнаруживает очаги кальцификации хряща [32].

Реберно-грудинный синдром (костохондрит, реберно-грудинная хондродиния)

При этом синдроме наиболее часто поражаются хрящи II и V ребер с соответствующей локализацией боли [26]. Нередко отмечается распространение боли на всю прекардиальную область при левостороннем поражении. При пальпации определяются множественные зоны болезненности: в правой или левой парастернальной области, ниже левой молочной же-

лезы, в проекции грудных мышц и грудины. Заболевание чаще встречается у женщин после 40 лет.

Грудино-ключичный артрит

Грудино-ключичный артрит встречается при комплексном поражении суставов (например, при ревматоидном артрите) и может быть изолированным (например, при инфекционном генезе). Болевой синдром бывает весьма интенсивным, ограничивая глубину вдоха, вплоть до появления нарушений оксигенации крови. Боль чаще ограничена зоной сустава, но в ряде случаев может распространяться на всю переднюю грудную стенку. В таких случаях требуется дифференциальная диагностика с заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Пальпаторно определяется локальная болезненность с максимумом над грудино-ключичным сочленением, могут отмечаться локальный отек и гиперемия [71].

Синдром скользящего ребра (синдром Цириакаса, синдром Дэвиса–Колли)

Синдром развивается при повышенной подвижности VIII–X ребер за счет недоразвития хрящей или травм грудной клетки. При резких поворотах или наклонах туловища, чиханье, резком глубоком вдохе происходит сдавливание межреберных нервов. Боль может локализоваться как в области грудной клетки (имитируя ОКС), так и в области живота (имитируя острые состояния со стороны органов брюшной полости), развивается остро, имеет простреливающий или жгучий характер. В покое острые проявления сменяются длительной болью ноющего характера. Основным методом диагностики является пальпация.

Перелом ребер

Как правило, перелом ребер не представляет диагностической проблемы, так как в большинстве случаев возникает при экстраординарном воздействии на грудную клетку (удар, сжатие), после чего сразу появляется боль. Однако в некоторых случаях (спонтанный перелом, нарушения сознания пациента, наркотическое или алкогольное опьянение) пациент может не связать боль с травмой. Тогда наиболее важную информацию дают физикальные методы обследования: локальная болезненность при пальпации ребер, при постукивании соответствующего ребра, при сдавлении грудной клетки руками во фронтальной или сагиттальной плоскости. В случае повреждения окружающих мягких тканей можно выявить отечность или гематому. Рентгенография не всегда может выявить перелом, поэтому при остающихся подозрениях целесообразно провести тщательное рентгеноскопическое исследование [26].

Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*)

Заболевание манифестирует крайне интенсивной болью в пораженной половине грудной клетки. При левосторонней локализации часто имитирует тяжелую коронарную патологию [16]. Боль усиливается при движениях (повороты туловища) и глубоком дыхании. При пальпации отмечается резкая гиперестезия кожи в зоне поражения. Изолированный болевой период может продолжаться до 2 нед. С началом местных проявлений (везикулярная сыпь на фоне выраженной гиперемии) постановка диагноза трудности уже не представляет.

Эпидемическая миалгия (болезнь Борнхольма)

Возбудителями эпидемической миалгии являются вирусы Коксаки В (типы 1–5), Коксаки А (тип 9) и, возможно, некоторые вирусы ЕСНО (типы 1, 6, 9). Начало заболевания острое. На фоне полного здоровья внезапно возникают озноб, повышение температуры тела до 39–40 °С и почти сразу появляются сильнейшие мышечные боли в нижних отделах грудной клетки с иррадиацией в мышцы живота. Боль усиливается при глубоком вдохе, кашле, движении. Миалгии носят приступообразный характер, продолжаются несколько минут и повторяются с перерывами в 0,5–1 ч. Иногда они могут быть продолжительными (от нескольких часов до 1–2 сут). Длительность лихорадочного периода обычно составляет 2–3 дня. В 50% случаев наблюдается вторая волна лихорадки с новым приступом болей. Из других симптомов часто встречаются гиперемия слизистой оболочки зева, лимфаденопатия, иногда экзантема.

Тромбофлебит поверхностных вен грудной клетки (болезнь Мондора)

Основным фактором, способствующим развитию данного заболевания, является постоянная травматизация грудной стенки, что характерно для некоторых профессий (например, сапожников). Определенную роль играет и инфекционный компонент. Чаще всего болезнь Мондора протекает бессимптомно или со стертой симптоматикой. Однако в ряде случаев пациенты ощущают жгучую боль в области поражения (как правило, в области молочной железы). Может повышаться температура тела до субфебрильных значений. Крайне редко отмечается гиперемия пораженной области. При пальпации определяются плотные болезненные тяжи вытянутой формы [7].

Группа синдромов верхней апертуры грудной клетки

К этой группе относятся синдром реберно-ключичной компрессии, синдром передней лестничной мышцы и синдром Панкоста. Они имеют разную этиологию, но сходные клинические проявления и развиваются вследствие сдавления под-

ключичного сосудистого тракта и пучков плечевого сплетения на уровне верхнего выходного отверстия грудной клетки. Часто группу этих синдромов называют «синдром плечо—кисть», так как характерными проявлениями бывают боли и парестезии не только в области верхней половины грудной клетки, но и в плече, предплечье и кисти [64]. Боль постоянная, может усиливаться при движениях верхней конечности. За счет ухудшения кровотока по подключичной артерии отмечается диссоциация пульса и АД на руках, рука становится бледной или бледно-цианотичной, развивается мышечная атрофия. Сдавление подключичной вены проявляется медленно нарастающим отеком верхней конечности. При вовлечении в процесс шейного (звездчатого) ганглия симпатической нервной системы (более характерно для синдрома Панкоста) клиническая картина дополняется синдромом Горнера (односторонние птоз, миоз, энтофтальм, инъекция конъюнктивы, гиперемия и дисгидроз соответствующей половины лица). Иногда наблюдаются вегетативные кризы в виде ознобоподобной дрожи, побледнения кожных покровов, потливости, учащенного мочеиспускания. При левосторонней локализации может имитировать болевой синдром при ОКС.

Синдром реберно-ключичной компрессии (синдром Фальконера–Ведделя)

Синдром реберно-ключичной компрессии (синдром Фальконера–Ведделя) возникает при наличии добавочного шейного ребра. Основной диагностический тест — рентгенологическое исследование.

Синдром передней лестничной мышцы (скаленус-синдром, синдром Наффцигера)

Данный синдром является разновидностью миофасциального болевого синдрома и развивается вследствие сдавления плечевого сплетения и подключичной артерии чрезмерно развитой или напряженной передней лестничной мышцей. Такое состояние может развиваться при остеохондрозе шейного отдела позвоночника или при чрезмерной выраженности мускулатуры (например, при занятиях бодибилдингом). Также информативными являются пробы Адсона и на спазм лестничных мышц (максимальный поворот головы в сторону локализации боли и энергичное опускание подбородка в надключичную ямку).

Синдром Панкоста

Синдром Панкоста возникает при злокачественной опухоли верхней борозды легкого с деструкцией верхней апертуры грудной клетки, вовлечением плечевого сплетения (C_{VIII} , Th_I , Th_{II}), шейного (звездчатого) ганглия симпатической нервной системы и магистральных сосудов. В процесс часто вовлекаются I и II ребра. Их деструкция при раке Панкоста хорошо различима при рентгенографии [52].

Боль в грудной клетке при заболеваниях органов пищеварения

Наиболее частой причиной боли в грудной клетке из этой группы заболеваний в силу анатомического расположения являются болезни пищевода. Другие заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, холецистит, панкреатит) нечасто проявляются таким образом, однако если проявляются, то, как правило, имитируют острую сердечную патологию и могут привести к фатальным ошибкам ведения [62].

Общие признаки для болевого синдрома в грудной клетке при болезнях органов пищеварения:

- 1) связь болевого синдрома с приемом пищи или голоданием (появление/усиление или исчезновение/ослабление);
- 2) часто отмечаемая сопутствующая симптоматика (отрыжка, изжога, тошнота, рвота, вздутие живота);
- 3) болезненность при пальпации верхних отделов живота (эпигастральная область, правая и левая подреберные области).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и рефлюкс-эзофагит

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — наиболее часто встречаемая причина боли за грудиной из группы заболеваний системы органов пищеварения [5, 30]. Типично предшествующее появление периодов изжоги после приема определенных продуктов. Также изжогу могут провоцировать физическая нагрузка, эмоциональные стрессы, или она может быть позиционной [66]. При отсутствии адекватной терапии развивается рефлюкс-эзофагит. Боль при нем располагается в нижней трети грудины, по характеру близкая к изжоге (пекущая, жгучая), постоянная, по интенсивности от небольшой до умеренной, может усиливаться или ослабевать в зависимости от употребляемой пищи [50]. Хороший эффект показывают антацидные препараты. Заболевание, как правило, не представляет диагностических трудностей при полном сборе жалоб и анамнеза.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

При диафрагмальной грыже боль или дискомфорт (стеснение, давление) локализуется в нижних отделах грудной клетки, появляется в основном после еды, в горизонтальном положении, а также в позах, вызывающих повышение внутрибрюшного давления (подтянутые к животу колени, сидение на низких предметах и т.п.). Боль может распространяться на левую половину грудной клетки или в эпигастральную область. Часто сопровождается отрыжкой и/или изжогой. Основные методы диагностики — эзофагогастро-дуоденоскопия и рентгенологическое исследование [21]. В сложных случаях необходимо предварительное проведение ЭКГ.

Спазм пищевода

Спазм пищевода не является собственно заболеванием, а относится к функциональным состояниям. Причиной могут быть как факторы физического воздействия (крупный нетщательно пережеванный кусок пищи), так и психоэмоциональные факторы. Боль при спазме пищевода — интенсивная, спастического характера, ощущается за грудиной и в межлопаточном пространстве одновременно, длительностью от 1–2 мин до 1 ч [30].

Разрыв пищевода (синдром Бурхаве)

Типичная клиническая картина, с которой протекают до половины случаев разрыва пищевода, описывается триадой Маклера [15]:

- внезапная интенсивная боль в грудной клетке (за грудиной и в межлопаточной области) режущего характера, возникающая на фоне рвоты, усиливающаяся при глотании, с возможной иррадиацией в левое надплечье;
- рвота, возможно с примесью крови;
- подкожная эмфизема верхней половины грудной клетки и в области шеи.

Также пациенты часто жалуются на выраженную одышку, чувство страха смерти, у них могут отмечаться признаки шока (частый малый пульс, снижение АД, бледность и т.д.). Учитывая остроту и редкость этого заболевания, при нем отмечается довольно высокий уровень диагностических ошибок. Наиболее часто разрыв пищевода принимают за перфорацию язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, расслаивающую аневризму аорты, инфаркт миокарда или ТЭЛА, что может вести к фатальным последствиям: если оперативное вмешательство проводится в срок после 24 ч от появления симптомов, летальность превышает 50% [65].

Пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Обычно боль локализована в эпигастральной области, однако иногда может распространяться на загрудинную и даже на всю прекардиальную область. Боль разной интенсивности, по характеру от ноющей до режущей, возникает натощак, она купируется или ее интенсивность снижается после приема пищи или антацидных препаратов. Как правило, анамнез и данные осмотра (локальная болезненность и мышечный дефанс при пальпации в эпигастральной области) позволяют определить верное направление дальнейшей диагностической тактики. Трудности диагностики могут возникнуть при осложнениях язвенной болезни. При прободении язвы боль носит настолько интенсивный характер, что пациент не может определиться с некоторыми другими характеристиками боли [62]. Если боль при этом располагается не только в эпигастральной области, но и за грудиной, не-

обходима дифференциальная диагностика с ОКС (ЭКГ, маркеры повреждения миокарда), расслаивающейся аневризмой аорты (методы имидж-диагностики) и разрывом пищевода.

Поражение органов гепатобилиарной зоны

При желчнокаменной болезни (особенно при печеночной колике), холецистите и при поражении головки поджелудочной железы характерная локализация боли — правая подреберная область. В ряде случаев боль может распространяться на область грудной клетки, иррадиировать в правое надплечье и правую руку. Тщательный сбор жалоб и анамнеза (информация о боли или дискомфорте после погрешностей в диете, эффективность спазмолитиков) и адекватное физикальное обследование (локальная болезненность в точке Кера, положительные симптомы Кера, Лепене, Ортнера и др.) в большинстве случаев решают вопросы предварительной диагностики. Лабораторно-инструментальные исследования (УЗИ гепатобилиарной зоны, биохимические маркеры поражения желчевыводящих путей) позволяют окончательно определиться с диагнозом [2].

Заключение

Важность правильной оценки болевого синдрома в грудной клетке определяет дальнейшую диагностическую и лечебную тактику, а значит, и прогноз заболевания, так как во многих случаях существует его прямая зависимость от времени начала адекватной терапии [12]. Использование современных лабораторных, лучевых, функциональных, инструментальных и других методов исследования является определяющим фактором постановки клинического диагноза при болевом синдроме в грудной клетке, однако нецеленаправленное использование широкого арсенала средств диагностики без учета клинической ситуации может вести к значительным временным и экономическим потерям [23, 34, 54]. Таким образом, своевременная дифференциальная диагностика болей в грудной клетке требует от врача глубоких мультидисциплинарных знаний и владения методами обследования пациентов [12, 39].

Список литературы

См. @+

Заболевания респираторного тракта

8.1. Генетика бронхиальной астмы

Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, Г.Ю. Бабаджанова

БА относится к группе мультифакторных заболеваний, развитие которых определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и множества генов. Вклад генетических детерминант в этиологию и патогенез БА составляет от 36 до 94% [1].

Современная тактика ведения БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за развитие и прогрессирование заболевания, а также разработки целевой терапии БА с учетом клинико-патогенетических фенотипов и эндотипов.

С одной стороны, определение фенотипов позволяет идентифицировать более однородные подгруппы пациентов с БА и тем самым облегчить генетические исследования. С другой стороны, обнаружение локусов подверженности БА может обеспечить понимание сути фенотипов и в конечном итоге дать информацию о выборе таргетной терапии. Из-за клинической неоднородности и трудностей в определении подгрупп БА именно фенотипы часто оказываются в центре внимания генетических исследований. Генетические исследования фенотипов в конечном итоге могут способствовать открытию генов предрасположенности к БА [2].

Подходы, используемые для открытия генов, ассоциированных с БА, эволюционировали с течением времени, поскольку технологии генотипирования стали обладать большей производительностью и доступностью. С тех пор как мы стали осваивать технологии XXI века, например полногеномные исследования (секвенирование полного генома), открытие гена больше не будет ограничиваться самой технологией генотипирования. Скорее, будут предъявлены большие требования к вычислительной технике и биоинформатике, а также к интерпретации огромного количества данных, полученных с помощью этих методов [2].

К методам, используемым для обнаружения генов БА, относятся: анализ ассоциаций с генами-кандидатами, полногеномный анализ сцепления, полногеномный анализ ассоциаций (GWAS), анализ ресеквенирования генов, экзоменов или всего генома.

Гены бронхиальной астмы, идентифицированные методом анализа ассоциаций с генами-кандидатами

Впервые большинство локусов (более 100), ассоциированных с риском развития БА и аллергическими фенотипами, были определены в исследованиях по анализу ассоциаций с генами-кандидатами, начиная с ранних исследований HLA-системы. В 2007 г. более 30 генов, ассоциированных с БА, были обнаружены в пяти независимых исследованиях [2–4].

Были выявлены ассоциации БА с маркерами в регионе хромосомы 11q, в частности с геном *FCERB1*, кодирующим β -цепь высокоаффинного рецептора Fc ϵ R1, осуществляющего проведение сигнала через рецептор IgE на тучных клетках и базофилах, а также регион хромосомы 5q, содержащий гены, кодирующие Th2-цитокины, в том числе IL-4 и IL-13 [2].

Поскольку инструментом для изучения генетики БА был анализ генов-кандидатов, в которых «кандидаты» выбраны на основе уже известной их функции, большинство генов ассоциированы с приобретенным и врожденным иммунным ответом в целом или Th2-опосредованной реакцией в частности.

Гены бронхиальной астмы, идентифицированные анализом сцепления и позиционным клонированием

На основании проведенных двух метаанализов были выявлены связи с регионами на хромосомах 2p21–p14, 6p22.3–21.1 и БА, с гиперреактивностью бронхов и 2q22.1–q23.3, 7q12.11–q31.1 и 5q23.2–Q34 [5, 6].

Была установлена ассоциация БА с маркерами на хромосоме 5q, в регионе с расположенными генами β -адренорецептора (*ADRB2*) и цитохром P450 (*CYP1P2*) [2].

Первый ген, обнаруженный с помощью позиционного клонирования, был *ADAM33*. Ген *ADAM33*, кодирующий белок дезинтегрин и металлопротеазу 33, экспрессируется в клетках гладких

мышц дыхательных путей и, вероятно, вовлечен в процессы моделирования и ремоделирования гладких мышц и сосудов [7]. Кроме того, выявлена ассоциация гена *ADAM33* с атопией [8].

Гены бронхиальной астмы, идентифицированные полногеномным анализом ассоциаций

БА — одно из первых заболеваний, для которого был проведен GWAS. Известно о более 12 полногеномных скринингов, в результате которых подтверждено сцепление БА с локусами, в которых локализованы гены-кандидаты данного заболевания (*5q23–31*, *5p15*, *5q31.1–33*, *6p12–21.2*, *11p13*, *11q12–13*, *12q14–24.1*, *13q11–14*, *13q21.3*, *14q11.2–13*, *16p12.1–11.2*, *17p11.1–q11.2*, *19q13*, *21q2*). К генам, ассоциированным со стероидорезистентной БА, относится кластер, идентифицированный на хромосоме 5q31–32, который наряду со многими включает ген глюкокортикоидного рецептора (ГР) (*NR3C1*), а также гены рецепторов к интерлейкинам (IL) *IL-3*, *-4*, *-5*, *-9*, *-13*, *GM-CSF* и *ADRB2* [9].

В 2007 г. опубликованы результаты GWAS, где описаны ассоциации БА с генами *ORMDL3*, *GSDML*, расположенными на хромосоме 17q21. Генетические варианты, регулирующие экспрессию *ORMDL3*, предрасполагают к развитию БА в детском возрасте [10]. Ген *ORMDL3* ассоциируется с респираторными вирусными инфекциями у детей, воздействием табачного дыма в младенчестве, обострениями БА и тяжелым течением заболевания. Несмотря на это, генетические варианты в этом регионе не связаны с атопией, и этот локус предрасполагает к развитию БА через путь, вероятно, не связанный с атопией (не IgE-зависимый). Последние исследования по изучению гена *ORMDL3* позволяют предположить, что этот ген также может играть роль в ремоделировании клеток эпителия [11]. В настоящее время неизвестно, один или сразу оба гена *ORMDL3* и *GSDML* влияют на риск развития БА у детей [2].

Два полногеномных анализа были недавно завершены, один на счету консорциума GABRIEL и один консорциумом EVE. В исследование GABRIEL были включены лица европейского происхождения, а в метаанализ EVE — разные этнические группы из США и Мексики. Были выявлены локусы на хромосоме 17q21, где располагаются гены *IL-1RL1/IL-18R1*, *TSLP* и *IL-33*, которые можно считать генами предрасположенности БА. Следует подчеркнуть важность цитокинов эпителиальных клеток (*TSLP* и *IL-33*), которые способствуют дифференцировке и активации Т-хелперов 2-го типа (Th2) и их рецепторов. Однонуклеотидные замены (SNP) генов *TSLP*, *IL-1RL1* и *IL-33* были ассоциированы с эозинофилией, уровнем общего IgE в сыворотке, атопией и БА. Также было обнаружено, что однонуклеотид-

ные замены, ассоциированные с БА, имеют умеренное влияние на риск развития заболевания [2].

Ранее были идентифицированы другие гены, предрасполагающие к развитию БА, например *PHF11* (кодирует хроматин-зависимый транскрипционный фактор семейства растительных гомеодоменов) и *DPP10* (кодирует дипептидил-пептидазу-10). *PHF11* расположен на хромосоме 13q14, для этого участка установлено сцепление с атопией и уровнем общего сывороточного IgE. *PHF11* ассоциирован с БА тяжелого течения. Ген *DPP10* вовлечен в метаболизм цитокинов и хемокинов [12].

В последнее время был достигнут значительный прогресс в идентификации генетических локусов, а также генов-кандидатов, ассоциированных с БА. Гены можно классифицировать на четыре основные группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2); гены иммунитета слизистых оболочек; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов [2]. Тем не менее ни один из генов, ассоциированных с развитием БА, в отдельности не определяет развитие определенного фенотипа. Данное обстоятельство еще раз подтверждает, что развитие БА является результатом комплексного взаимодействия генетических факторов, факторов окружающей среды и не может в полной мере быть определено только первичной структурой ДНК (см. табл. 8.1).

Большинство пациентов с БА имеют специфический паттерн воспаления, который характеризуется дегрануляцией ТК, инфильтрацией эозинофилов и увеличением количества активированных клеток Th2.

Полиморфные варианты генов *IL-4*, *-5*, *-9*, *-4R* вносят небольшой (до 5–10%), но статистически значимый вклад в изменчивость количественных, патогенетически и клинически значимых для БА признаков: показатели легочной функции, уровни иммуноглобулинов, БГР. Описана ассоциация полиморфизма $-703C/T$ гена *IL-5* с БА. Полиморфизм в 3'-UTR гена *IL-4*, находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с транзицией $-589C/T$, может иметь прогностическое значение в отношении степени тяжести атопической БА [14].

Исследовалась также связь между аллельными вариантами *C-589T* гена *IL-4* и стероидорезистентной БА. Показано, что повышенная экспрессия аллеля $-589T$ гена *IL-4* чаще встречается в группе больных стероидорезистентной БА по сравнению с гормоночувствительной БА [15].

IL-13 играет немаловажную роль в регуляции аллергического воспаления посредством активации и влияния на миграцию воспалительных клеток, а также ключевую роль в сокращении гладких мышц дыхательных путей, развитии гиперреактивности и ремоделировании дыхательных путей.

Таблица 8.1. Генетические исследования фенотипов бронхиальной астмы [13]

Фенотип	Локус	Хромосома	Популяция
УКЛ-40 levels	<i>CHI3L1</i>	1q32	European
Гиперреактивность бронхов			
Количество эозинофилов в крови	<i>SH2B3</i>	12q24	European
	<i>GATA2</i>	3q21	
	<i>IL1RL1</i>	2q12	
	<i>IL5</i>	5q31	
	<i>IKZF2</i>	2q34	
	<i>WDR36</i>	5q22	
	<i>MHC</i>	6p21	
	<i>IL33</i>	9p24	
Уровень общего IgE _{сыв}	<i>FCER1A</i>	1q23	European
	<i>RAD50</i>	5q31	
	<i>STAT6</i>	12q13	
Уровень спецIgE (домашняя пыль, шерсть кошки, миксты трав)	<i>C11orf30/LRRC32</i>	11q13	European
	<i>FNDC3A</i>	13q14	European
Функция легких (FEV1 и FVC)	<i>GSTO2</i>	10q25	European
Функция легких (FEF25–75)	<i>IL6R</i>	1q21	
Функция легких (FEV1 и FEV1/FVC)	<i>HHIP</i>	4q31	European
	<i>GSTCD</i>	4q24	
	<i>AGER</i>	6p21	
	<i>THSD4</i>	15q23	
	<i>TNS1</i>	2q35	
	<i>HTR4</i>	5q32	
	<i>DAAM2</i>	6p21	
	<i>HHIP</i>	4q31	European
	<i>AGER/PPT2</i>	6p21	
	<i>HTR4</i>	5q32	
	<i>ADAM19</i>	5q33	
	<i>GPR126</i>	6q24	
	<i>FAM13A</i>	4q22	
<i>PTCH1</i>	9q22		

Отмечено, что при ночной астме количество клеток, экспрессирующих мРНК *IL-13* в БАЛ, также повышено. Повышение альвеолярных макрофагов ассоциировано с повышенной экспрессией ГРβ, которая была уменьшена при введении АТ к IL-13 [16].

Выявлено, что экспрессия гена *IL-13* также повышена в биоптатах легочной ткани у больных БА. Уровень IL-13 снижался при проведении аллергенспецифической иммунотерапии, а также на фоне терапии ГК и коррелировал с выраженностью клинических симптомов заболевания [17].

С помощью GWAS локус с вариантом *Rad50* гена *IL-13* на хромосоме 5q31.1 был определен как предиктор БА. IL-13 является важным регулятором аллерген-индуцированной БА у мышей, а также ассоциирован с тяжелой БА [18].

Фармакогенетика

Генетические исследования, оценивающие влияние вариантов гена на положительный или отрицательный ответ фармакотерапии, называют *фармакогенетическими исследованиями*. Фармакогенетические исследования глюкокортикоидных, лейкотриеновых и β₂-адренергических рецепторных путей направлены на изучение генов-кандидатов в рамках этого профиля и, наряду с небольшим числом QWAS-исследований, обнаружили генетические локусы, связанные с ответной реакцией на терапию [19].

Накоплено множество примеров, показывающих, что различия ответа на лекарственную терапию обусловлены вариантами нуклеотидной

последовательности генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, молекулы-переносчики лекарств и рецепторы, взаимодействующие с лекарствами. Около 70–80% варибельности индивидуального ответа на терапию может иметь генетическое обоснование [20].

Известно несколько генов, ассоциированных с ответом на противоастматические препараты. В первую очередь это касается генов лекарственных мишеней — их рецепторов: ген *NR3C1* кодирует ГР и, соответственно, ассоциирован с ответом на ГК; ген *ADRB2* кодирует β_2 -адренорецепторы, ассоциирован с ответом на β_2 -агонисты; ген *CHRM1-3* кодирует мускариновые рецепторы, ген арахидон-5-липоксигеназы (*ALOX5*) кодирует рецепторы к ингибиторам *ALOX5*, ген *LTC4S* — лейкотриены С4 синтазы. Объектами пристального внимания стали гены рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (*CYSLTR1*, *CYSLTR2*). Вариантные последовательности с влиянием на ответ ИГК обнаружены в гене кортикотропин рилизинг гормона 1 (*CRHR1*); ген цитохром P450 1A2 (*CYP1A2*) отвечает за фармакокинетику метилксантинов (теофиллин) [21].

Глюкокортикоиды

Фармакогенетические исследования ГК были первоначально основаны на исследовании генов-кандидатов, кодирующих путь биосинтеза ГК, рецепторного гетерокомплекса и белковшаперонов (табл. 8.2).

Широкогеномные исследования показали, что до 20% генов регулируются ГК, причем половина из них на позитивный манер, т.е. активируют противовоспалительные гены [22].

Г. Hawkins у больных БА идентифицировал полиморфные варианты гена *NR3C1* с 1-го по 9-й экзон на хромосоме 5q31, а также новую мутацию *Ala229Thr* [23].

Мутации гена *NR3C1* редко встречаются у пациентов с БА и, вероятно, имеют минимальное значение в восприимчивости к заболеванию. Однако

некоторые аллельные варианты гена *NR3C1* могут иметь большое значение в формировании терапевтической резистентности у больных БА. У детей с БА, несмотря на то что частота аллелей *647BclI* и *T1111* гена *NR3C1* не отличалась от распределения в контрольной группе и в европейской популяции, наблюдалась ассоциация между гомозиготным носительством мутантного аллеля *647BclI* с выраженным эозинофильным воспалением и неконтролируемым течением БА. У 8,3% детей с непрерывно-рецидивирующим течением БА был выявлен аллельный вариант *R23K* гена *NR3C1* [24].

При исследовании генов-кандидатов, кодирующих глюкокортикоидный гетерокомплекс, обнаружено три SNPs гена белка теплового шока (*STIP1*), ассоциированных с ответом функции легких во время терапии ИГК [25].

Ген, кодирующий ГК-индуцированный транскрипт 1 (*GLCCI1*), ассоциирован с ответом на терапию ИГК по изменению ОФВ₁ [21].

Предполагается, что существует связь между ответом на терапию ИГК и полиморфизмом гена рецептора кортикотропин-рилизинг гормона 1 (*CRHR1*) [27]. В исследовании на knockout-мышьях выдвинута гипотеза о том, что ген *CRHR1* вовлечен в модуляцию продукции эндогенных ГК и в усиление аллерген-индуцированного воспаления дыхательных путей и дисфункции легких [28]. При исследовании гена *CRHR1* у 1117 пациентов с БА, рандомизированных по терапии ИГК, были выявлены два SNPs, связанных с функцией легких [27].

Полиморфные варианты гена *TBX21*, кодирующего транскрипционный фактор T-bet, могут быть связаны с эффективностью ИГК при БА. Вариант *His33Glu (rs2240017)* гена *TBX21* ассоциирован с обратимостью гиперреактивности бронхов или бронхопротекцией во время лечения ИГК [30, 31].

У больных стероидорезистентной и стероидочувствительной БА был проведен анализ уровня экспрессии 11 812 генов в мононуклеарах периферической крови с использованием провоспалительных цитокинов и дексаметазона. Исследование

Таблица 8.2. Фармакогенетические гены-кандидаты для ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме [29]

Класс лекарства	Ген	Ассоциированный локус	Дизайн исследования	Фенотип оценки ответа на препарат
Ингаляционные глюкокортикоиды (флутиказон, будесонид, флунизолит, триамцинолон)	<i>CRHR1</i>	rs242941, rs1876828	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>STIP1</i>	rs2236647, rs6591838, rs1011219	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>TBX21</i>	rs2240017 (His ³³ Gln)	Исследование генов-кандидатов	Бронхопротекция
	<i>GLCCI1</i>	rs37972=rs37973	GWAS	FEV ₁ -ответ
	<i>T gene</i>	rs3127412, rs6456042, rs3099266, rs2305089	GWAS	FEV ₁ -ответ
	<i>ADCY9</i>	rs2230739 (Met ⁷⁷² Ile)	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>CYP3A4</i>	CYP3A4*22 allele	Исследование генов-кандидатов	Контроль симптомов

было построено на оценке предиктивной способности профилей генной экспрессии в отношении предсказания категории чувствительности к ИГК. Для 15% генов аккуратность предсказания составила 84%. Эти исследования выглядят многообещающими с точки зрения генетических подходов к стратифицированию пациентов по чувствительности к ИГК, направленных на персонализированную терапию БА [32, 33].

Исследование кандидатных генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* у 413 детей с БА, получающих ИГК, выявило генотип *CYP3A4*, связанный с улучшением контроля симптомов заболевания, предполагая, что этот локус важен для фармакокинетики ИГК и может служить в качестве биомаркера для оценки терапевтического ответа [34].

С использованием GWAS были выявлены локусы rs37972 гена *GLCC11*, rs3127412 и rs6456042 гена *T*, связанных с изменением функции легких во время лечения ИГК [35, 36]. Ген *GLCC11* важен для регуляции апоптоза в ответ на лечение ГК и в сочетании с другими локусами гена *T* служит биомаркером генетических профилей в будущем [19].

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты ингибируют действие метаболитов арахидоновой кислоты и используются в качестве вспомогательных средств терапии для лечения персистирующей БА. В терапевтической практике используются ингибиторы 5-липооксигеназы и антагонисты цистеинилового лейкотриенового рецептора (табл. 8.3).

Мутации генов *ALOX5*, *LTC4S*, *CYSLTR2* ассоциированы с частотой обострений БА в ответ на терапию монтелукастом, зафирлукастом [26, 37].

Индивидуальная вариабельность уровня монтелукаста в плазме крови частично может зависеть от органического анионного транспортера, коди-

руемого геном *SLCO2B1*, опосредующего транспорт препарата в кишечнике. В некоторых этнических группах вариант *Arg312Gln* (*rs12422149*) гена *SLCO2B1* ассоциирован с уровнем монтелукаста в плазме крови и с контролем симптомов БА у больных, получающих указанную выше терапию [38].

β₂-Адреноблокаторы

В настоящее время известно три типа β-адренорецепторов: β₁-, β₂-, β₃-адренорецепторы, из которых в легочной ткани доминируют β₂-адренорецепторы. Важно подчеркнуть, что β₂-адренорецепторы гладких мышц бронхов более устойчивы к десенситизации, чем аналогичные рецепторы других клеток. Кратковременное воздействие β₂-агонистов может транзиторно повысить экспрессию генов и увеличить синтез рецепторных белков.

Ответ на терапию β₂-агонистами ассоциирован с полиморфизмом гена *ADRB2*. Известно около 49 однонуклеотидных замен этого гена.

Генотип *16ArgArg* гена *ADRB2* может рассматриваться в качестве маркера для выявления пациентов с риском развития побочных эффектов от регулярной терапии β₂-агонистами [39], а сами пациенты в некоторых популяциях могут быть кандидатами для назначения альтернативной терапии, например тиотропия бромида* [40], кроме того, эти больные адекватно отвечают на терапию длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА) [41]. Гомозиготы по *16Arg* гена *ADRB2* демонстрируют десенситизацию β₂-адренорецепторов, и в популяции около 15% пациентов могут иметь риск клинического ухудшения на фоне регулярного приема β₂-агонистов [42]. Аллельные варианты гена аргиназы 1 (*Arg1*), гена *GSNOR* также ассоциированы с ответом на сальбутамол. Межгенные взаимодействия (ассоциация не-

Таблица 8.3. Фармакогенетические гены-кандидаты для модификаторов лейкотриеновых рецепторов при бронхиальной астме [29]

Класс лекарства	Ген	Ассоциированный локус	Дизайн исследования	Фенотип оценки ответа на препарат
Модификаторы лейкотриеновых рецепторов: ингибиторы 5-липооксигеназы (АВТ-761 и <i>zileuton</i>)	<i>ALOX5</i>	Promoter repeat, rs892690, rs2029253, rs2115819	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>LTC4S</i>	rs272431	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>MRP1</i>	rs215066, 119774	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
Цистеинил-антагонисты лейкотриенов (монтелукаст)	<i>ALOX5</i>	Promoter repeat, rs2115819	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>LTC4S</i>	rs730012	Исследование генов-кандидатов	Риск обострений
	<i>LTA4H</i>	rs266845	Исследование генов-кандидатов	Риск обострений
	<i>MRP1</i>	rs119774	Исследование генов-кандидатов	FEV ₁ -ответ
	<i>SLCO2B1</i>	rs12422149 (<i>Arg</i> ³¹² <i>Gln</i>)	Исследование генов-кандидатов	Контроль симптомов

скольких генов *ADRB2* полиморфизм в 16-й, 27-й, 3-й позиции, *CPS1*, *GSNOR* позволяют с 70% вероятностью прогнозировать сниженный ответ на прием бронходилататоров [43].

Генетика фармакокинетики лекарственных препаратов

Использование фармакокинетических исследований и регистрация наследственных вариантов метаболизма лекарств позволяют в настоящее время внедрять в медицинскую практику результаты фундаментальных исследований в области фармакогенетики и стать основой для выбора лекарственной терапии. В геноме человека обнаружено более 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Около 5–15% генома контролирует мембранный транспорт. Транспортные белки играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств.

В последние годы активно изучается связь фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств с полиморфизмом генов-транспортеров: переносчиков органических анионов (*OATP-C*, *OAT-1*, *OAT-3*), органических катионов (*OCT-1*) и транспортного белка Pgp-170, кодируемого геном *MDR1*. Гены *SLCO2B1*, *OATP2B1* отвечают за транспорт белков, включая органические анионы, ассоциированы с фармакокинетикой, фармакодинамикой монтелукаста и определяют терапевтический ответ на препарат [12]. Выделяют также группу генов, кодирующих ферменты биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферменты цитохрома P450 (*CYP2E1*, *CYP1A1*, *CYP2C19*) и ферменты II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). Ген *GSTP1*, кодирующий глутатион S-трансферазу $\pi 1$, является наиболее привлекательным геном-кандидатом для БА и атопии, так как более всего экспрессируется в легочной ткани и расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками. В работах исследователей из Санкт-Петербурга и Новосибирска была установлена ассоциация «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1*, приводящих к отсутствию ферментов, с БА [44, 45]. Установлено, что тяжесть течения БА ассоциирована с полиморфизмом по «нулевому» и нормальному аллелю гена *GSTT1*. Ферменты, контролируемые этими генами, важны для метаболизма всех ксенобиотиков, включая различные фармпрепараты.

Метилксантины

Теofilлин в основном метаболизируется цитохромами P450 (*CYP1A2*) и *CYP2E1*. В корейском исследовании у некурящих пациентов с БА проводилась оценка взаимосвязи различий в кли-

ренсе теofilлина с полиморфными вариантами генов *CYP1A2* и *CYP2E1*. Повышенный клиренс теofilлина был ассоциирован с полиморфизмом $-3860G > A$ гена *CYP1A2* [26].

Ген множественной лекарственной устойчивости *MDR1*

Известно около 40 генов, которые кодируют транспортные белки из большого семейства ABC-транспортеров (ATP-binding cassette transporters), они подразделены на 7 подсемейств (от ABCA до ABCG).

Ген *MDR1* относится к семейству ABCB1, располагается на хромосоме 7 (q21–q23), кодирует белок Pgp-170, представляющий собой основу поры, через которую осуществляется эффлюкс (выведение) липофильных соединений, к которым относятся ГК, функционируя как энергозависимый насос. Ген *MDR1* ассоциирован не только с выведением ксенобиотиков, но и оказывает влияние на регуляцию апоптоза и иммунологических процессов. Белок Pgp-170 может играть роль защитника лимфоидных клеток от апоптоза, индуцированного ГК [46]. Согласно базе данных SNPs, созданной и ежегодно обновляемой Национальным информационным центром биотехнологий, известно более чем 50 SNPs в кодирующей части гена *MDR1*. Мутации этого гена ассоциированы с повышенной экспрессией P-гр. При назначении ГК гормон, пройдя через мембрану, не успевает связаться с ГР и за счет повышенной экспрессии Pgp-170 быстро выводится из клетки, тем самым приводя к снижению противовоспалительного эффекта ГК.

В аспекте терапевтически резистентной БА особый интерес представляет оценка роли генетических факторов в детерминации ответа на лекарственные средства. Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов, с которыми взаимодействуют лекарственные препараты. Аллели генов, ассоциированных с чувствительностью к лекарственным препаратам, подобны аллелям риска при мультифакторных заболеваниях и могут иметь непосредственное отношение к лечению заболеваний.

На кафедре госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведено исследование (дизайн «случай–контроль»), целью которого было оценить значение фармакогенетических факторов в терапии ГК и β_2 -агонистами у больных терапевтически резистентной БА и разработать критерии прогнозирования терапевтической резистентности с учетом генетических маркеров. Был выполнен анализ 10 SNP в 5 генах: *MDR1* (OMIM 171050); *IL-4* (OMIM 147780); *IL-13* (OMIM 147683); *ADRB2* (OMIM 109690); *NR3C1* (OMIM 138040). При совокупной оценке данных клиниче-

ского и молекулярно-генетического обследования было выявлено, что наряду с факторами внешней среды носительство комбинаций вариантов генов лекарственных мишеней (изоформ глюкокортикоидного рецептора α/β , образующихся в результате альтернативного сплайсинга и кодируемых геном *NR3C1*; гена *ADRB2*; гена детоксикации — *MDR1*; генов Th2 — *IL-4* и *IL-13*) детерминирует развитие терапевтической резистентности у больных БА. При анализе исследуемых параметров нами было впервые выявлено, что генотип *3435CC* гена *MDR1* является прогностическим маркером, ассоциированным с терапевтической резистентностью, вплоть до развития фатальных осложнений у больных БА и, что немаловажно, определяет стратегию назначения высоких доз системных ГК. Развитие терапевтической резистентности у больных БА обусловлено снижением стероидочувствительности вследствие генетической детерминированности (вклада аллельных вариантов *3435C* гена *MDR1*, *27Glu* гена *ADRB2*, *-589T* гена *IL-4*, гена *NR3C1* и повышенной экспрессии *mPHK* изоформы *GPβ*) при отсутствии первичной (семейной) стероидорезистентности, поскольку у этих пациентов не было выявлено мутаций *Ile559Asn*, *Val729Met*, *Ile747Met* гена *NR3C1*. «Генетические ансамбли», т.е. сочетания аллельных вариантов различных генов, каждый с относительно малым изолированным эффектом, в определенной комбинации способны существенно увеличивать свое влияние на фенотип, детерминировать степень тяжести заболевания и определять эффективность проводимой терапии. Результаты исследования подтверждают необходимость проведения комплексного обследования пациентов с терапевтически резистентной БА, которое наряду со стандартным обследованием должно включать и молекулярно-генетические исследования, для оценки терапевтической резистентности и прогнозирования эффективности терапии [47].

Наиболее перспективными в понимании патогенетических механизмов развития БА, особенно терапевтически резистентной БА, а также в поиске новых диагностических тестов, обладающих высокой степенью чувствительности и специфичности, новых методов лечения БА, являются геномные технологии.

С открытием механизма РНК-интерференции (РНКи) перед исследователями открылись принципиально новые возможности изучения вопросов этиологии и патогенеза, а также поиска новых терапевтических подходов в отношении такого мультифакторного заболевания, как БА. РНКи представляет собой фундаментальный механизм регуляции экспрессии генов и широко используется в качестве эффективного метода подавления экспрессии генов (сайленсинг). В настоящее время «золотым стандартом» геномных технологий является РНК-интерференция (RNA interference, RNAi, РНКи), широко используемая в качестве

метода скрининга с применением малых интерферирующих РНК (small interfering RNA, siRNA) для определения, подтверждения и отбора новых терапевтических мишеней, на которые лекарственные средства воздействовали бы непосредственно [48].

В последнее время появляется все больше публикаций по экспериментальному использованию малых интерферирующих РНК (миРНК), направленных против генов, ассоциированных с atopической БА. В качестве мишеней для действия миРНК можно отметить TNF- α и GM-CSF, IL-3, IL5R β , участвующих в патогенезе БА [49].

Транскрипционный фактор NF- κ B, являясь ключевым транскрипционным фактором для генов иммунного ответа, заслуженно привлекает внимание исследователей в качестве мишени для действия миРНК. Ген *RELA* (11q13) кодирует транскрипционный фактор NF- κ B-p65. МиРНК, направленные против субъединицы p65 NF- κ B (*miPHK p65*) и трансфицированные в эпителиальные клетки респираторного тракта в экспериментах *in vitro*, приводили к значительному снижению TNF- α -индуцированного высвобождения IL-6, IL-8 [50].

Еще одной мишенью для действия миРНК является ген *STAT6*, локализованный на хромосоме 12q13 и кодирующий Th2-ответ, принадлежит к семейству цитокин-активируемых, тирозин-фосфорилируемых транскрипционных факторов. Специфические миРНК к *STAT6* демонстрировали блокирование высвобождения эотоксина-3 в эпителиальных клетках человека, в условиях активации IL-4 и TNF- α , в то время как EGF-опосредуемое высвобождение IL-8 оставалось активным [51].

МиРНК, направленные против транскриптов Syk (Spleen tyrosine kinase), высокий уровень экспрессии которой обнаруживается в клетках респираторного эпителия, приводит к нокауту iNOS и снижает продукцию NO. Данный эффект опосредуется через β_1 -интегрины. Снижение экспрессии Syk с помощью миРНК приводило к ингибированию TNF-индуцируемого p38 и p44/42 MAPK фосфорилирования и ядерной транслокации p65-NF- κ B. Дальнейшее исследование роли Syk с использованием технологии РНКи в эпителиальных клетках легких может предоставить новые возможности в отношении поиска мишеней для терапевтического воздействия с помощью технологии РНКи [52].

МикроРНК — это семейство эндогенных некодирующих РНК молекул, которые модулируют физиологические и патологические процессы путем посттранскрипционного ингибирования генов экспрессии. У пациентов с БА наблюдается down-регуляция *miR-133a*. Считается, что IL-13 может модулировать активность гладкомышечных клеток бронхов с помощью down-регуляции *miR-133a* и, как следствие, повышать экспрессию белка RhoA. RhoA — это ключевой белок, участву-

ющий в сокращении гладкомышечных клеток, и его up-регуляция ассоциирована с усиленным сокращением гладкомышечных клеток бронхов. Гипоэкспрессия *miR-1* также может вносить вклад в ремоделирование бронхов за счет гипертрофии гладкомышечных клеток при БА. На модели астмы у мышей при сенсibilизации клещами домашней пыли (КДП) была отмечена гиперэкспрессия *miR-16*, *miR-21* и *miR-126*, а назначение ингибиторов *mir-145* снижало выработку IL-13 и IL-5 и уменьшало симптомы БА, причем противовоспалительный эффект был сопоставим с ГК. В некоторых исследованиях показано, что увеличение активности *miR-146* снижало продукцию IL-6 и IL-8 гладкомышечными клетками дыхательных путей и альвеолоцитами у больных БА [53].

Изучение роли микроРНК в патофизиологии БА, а также использование антагомиров — искусственно синтезированных олигонуклеотидов, блокирующих действие микроРНК, открывает новые перспективы не только в понимании фундаментальных процессов формирования БА, но и в разработке новых терапевтических подходов, в основе которых может лежать подавление чрезмерной экспрессии микроРНК с помощью антагомиров либо введение искусственно синтезированных микроРНК, экспрессия которых снижена [54].

Перспективным направлением фармакогенетики является модификация экспрессии генов на посттранскрипционном уровне с помощью новых антисенс-молекул. С развитием геномики и протеомики в качестве мишени для терапевтической интервенции на уровне мРНК могут выступать различные мембранные и внутриклеточные рецепторы, межклеточные каналы, белковые транспортеры, ферменты, структурные белки, нуклеиновые кислоты, различные молекулы-регуляторы, такие как цитокины, хемокины, факторы роста, транскрипционные факторы и др. Теоретически любой белок, представляющий определенный интерес в патофизиологии БА, может выступать в качестве мишени для терапевтического применения антисенс-технологий. Большое внимание в фармакологии в настоящее время привлекают антисмысловые олигонуклеотиды RASON (respirable antisense oligonucleotide), а также использование рибозимов для подавления экспрессии генов, ассоциированных с Th2- и Th1-ответом у больных БА.

Современные молекулярно-генетические технологии позволят в скором будущем произвести достаточно полное выявление маркеров риска многих мультифакторных заболеваний, в том числе БА, которые наряду с экзогенными факторами риска дадут возможность усовершенствовать молекулярную диагностику, оптимизировать подходы для прогнозирования и разработать рациональную терапию, что является перспективным направлением персонализированной медицины.

Это позволит прогнозировать ответ на действие лекарственных препаратов и назначать персонализированную терапию больным БА с оптимальным соотношением «эффективность-безопасность».

Список литературы

См. [9]⁺

8.2. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы

Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева

Введение

БА является хроническим воспалительным заболеванием, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Исследования последних лет, касающиеся эпидемиологии, естественной истории развития заболевания, патогенеза, наглядно продемонстрировали гетерогенность БА, которая проявляется разными клиническими и патобиологическими фенотипами заболевания. Умение распознавать эти фенотипы БА, а также понимание молекулярно-биологических различий между ними имеют решающее значение для разработки терапевтических стратегий, которые будут эффективны для различных фенотипов астмы.

Эпидемиология

БА относится к одному из давно известных (более 3000 лет) и наиболее распространенных заболеваний человека. По оценке ВОЗ, около 300 млн человек в мире в настоящее время страдают БА [1]. Особенно резкий рост заболеваемости астмой произошел во второй половине прошлого века, с начала 60-х годов. Крупные международные эпидемиологические исследования БА на основе стандартизированных методик-вопросников: ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) и ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), выполненные в период 1996–1997 гг., обобщили данные о распространенности БА среди детей в 56 и взрослых в 22 странах [2, 3]. В исследовании ISAAC, изучавшем распространенность различных аллергических заболеваний (в том числе астмы) у детей 6–7 лет и подростков 13–14 лет, первоначально в 1994–1995 гг. анкеты заполнили 463 801 ребенок в возрасте 13–14 лет из 56 стран и 257 800 родителей детей в возрасте 6–7 лет из 38 стран [2]. Считали, что БА имеется у респондента в случае положительного ответа на вопрос «Были ли у вас хрипы или свисты в груди за последние 12 мес?» В возрастной группе 13–14-летних распространенность симптомов БА варьировала более чем в 15 раз, начиная с 2,1–4,4% в Албании,

Китае, Греции, Грузии, Индонезии, Румынии и России до 29,1–32,2% в Австралии, Новой Зеландии, Республики Ирландия и Соединенного Королевства. Другие страны с низкой распространенностью симптомов БА были отмечены в основном в Азии, Северной Африке, Восточной Европе и Восточном Средиземноморье, с высокой распространенностью — в Юго-Восточной Азии, Северной и Латинской Америке. Тенденции распространенности симптомов БА у 6–7-летних детей были такими же, как у более старших детей с преобладанием свистящего дыхания и колебаниями в разных странах от 4,1 до 32,1% [2]. Такое же исследование было выполнено спустя 5–10 лет в 56 странах у детей 13–14 лет и в 37 странах у детей 6–7 лет. Это исследование получило название ISAAC III и прежде всего было предназначено для оценки изменений в распространенности астмы на протяжении времени [4]. В целом, отмечено только небольшое увеличение распространенности астмы с 13,2 до 13,7% у 13–14-летних и с 11,1 до 11,6% у 6–7-летних детей [4]. Наиболее ярким изменением было снижение распространенности астмы в англоговорящих странах, в которых ранее был отмечен самый высокий показатель распространенности астматических симптомов. Другие области, такие как Латинская Америка, Восточная Европа и Северная Африка, которые уже имели среднюю или высокую распространенность симптомов БА, по-прежнему демонстрировали ее увеличение. За исключением Индии, все остальные страны с прежде низкой распространенностью симптомов БА (в ISAAC I) продемонстрировали рост распространенности в ISAAC III [4].

Таким образом, различия в распространенности симптомов астмы, выявленные в исследовании ISAAC I, уменьшились, возможно, вследствие урбанизации и внедрения «западного» образа жизни в развивающихся странах, что подтверждает «гигиеническую» гипотезу, объясняющую рост заболеваемости БА и другими аллергическими заболеваниями за последние 50 лет.

Международная оценка распространенности астмы у взрослых — исследование ECRHS было проведено в период с 1991 по 1994 г. Данные по распространенности симптомов астмы были получены у 138 565 субъектов 20–44 лет из 22 стран, в основном европейских, но также включавших Океанию и Северную Америку [3]. В 17 странах были выполнены оба исследования: ISAAC и ECRHS. Анализ этих данных продемонстрировал сильную корреляцию между результатами обоих исследований [5]. Так, подобно исследованию ISAAC, в ECRHS нашли высокую распространенность симптомов астмы в англоязычных странах, а также в Западной Европе и низкую распространенность астматических симптомов в странах Восточной и Южной Европы [3, 5]. В целом, распространенность свистящего дыхания у взрослых варьировала от 4,1 до 32% [3].

В США общая распространенность астмы возросла с 1980 по 2011 г., даже после учета изменений в определении «текущей», т.е. присутствующей в настоящий момент, астмы [6]. С 2001 г. оценка распространенности астмы в США была основана на следующих вопросах: «Вам когда-нибудь говорил врач или другой медицинский работник, что у вас астма?», чтобы оценить общую распространенность БА в течение жизни, а следующий вопрос «У вас все еще есть астма?», чтобы оценить настоящую/текущую распространенность БА. В исследовании 2012 г. в США общая распространенность астмы составила 13,0%, а текущая распространенность астмы — 8,3% [6]. По данным исследования 2012 г., распространенность астмы была очень высокой у афроамериканцев (11,9%), выходцев из Пуэрто-Рико (18,8%) и среди тех, кто живет за чертой бедности (12,4%). Распространенность «текущей» астмы также была выше среди детей (9,3%), чем взрослых (8,0%), и среди женщин (9,5%), чем мужчин (7,0%) [6].

В России первые исследования по программе ISAAC были выполнены в 1993–1998 гг. в Москве, Новосибирске, Иркутске, Наро-Фоминске [7–11] и к настоящему времени проведены во многих регионах страны [12]. Результаты эпидемиологических исследований с использованием стандартизированных вопросников и единой методологии убедительно показали высокую распространенность БА в России среди детей как младшего возраста, так и подростков, сопоставимую с общемировыми показателями, и в частности северо-восточноевропейскими странами. Так, частота текущих признаков БА (свистящее затрудненное дыхание за последние 12 мес) в популяции школьников 13–14 лет составила в среднем 9,7%, варьируя в разных регионах более чем в 2 раза [12]. Сравнение в динамике эпидемиологических данных, полученных в РФ и вошедших в результаты ISAAC III, возможно только в двух регионах [12]. В Москве за период с 1993 по 2002 г. зафиксирован рост распространенности текущих симптомов БА почти в 2,5 раза, особенно ночных симптомов. В Новосибирске сравнение результатов 1996 и 2002 гг. свидетельствует о стабильной частоте признаков БА у старших и младших школьников.

Распространенность БА среди взрослого населения в России позволяет оценить эпидемиологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и Иркутске с использованием вопросников ECRHS и по унифицированной методологии [11, 13–15]. На 1-м этапе исследования в случайных выборках взрослого населения этих городов проводился анкетный скрининг. Ответившим положительно хотя бы на один из вопросов скринингового вопросника на 2-м этапе проводилось клинико-функциональное исследование, включающее оценку ФВД и обратимости бронхиальной обструкции при ее наличии, в сомнительных случаях — 2-недельную

пикфлоуметрию и/или тест на БГР, аллергологическое обследование [11, 14].

Результаты анкетного скрининга показали, что астмоподобные симптомы, и в частности свистящее дыхание, отмечают 15–16% российских респондентов. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований по программе ECRHS, согласно которым симптомы БА среди взрослого населения большинства европейских стран выявляются в 12–17% случаев, а их частота ниже в России только по сравнению с такими странами, как Англия, Австралия и Новая Зеландия [16].

Недавно в РФ было выполнено эпидемиологическое исследование по международному протоколу GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases — Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) [17]. Исследование GARD — эпидемиологическое, выполненное в 2010–2011 гг., в котором использовался специализированный опросник, включающий вопросы о симптомах бронхиальной астмы, АР и ХОБЛ у пациентов 18 лет и старше из 12 регионов России (в таких городах, как Казань, Красноярск, Кемерово, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов и др.). Цель исследования заключалась в оценке распространенности симптомов хронических респираторных заболеваний у респондентов и частоты основных факторов риска для хронических респираторных заболеваний в России. Спирометрическое исследование выполнялось у респондентов с подозрением на наличие хронического респираторного заболевания. В результате исследования количество заполненных анкет составило 7164 (средний возраст респондентов — 43,4 года; 57,2% женщин). Распространенность симптомов астмы составила 25,7%, АР — 18,2% и хронического бронхита — 8,6%. Основываясь на самооценке пациента, диагноз БА имели 6,9%, АР — 6,5% и хронический бронхит — 22,2% респондентов. Распространенность ХОБЛ на основании выполненной спирометрии у пациентов с респираторными симптомами была оценена как 21,8% [17]. Основным выводом исследования заключается в том, что распространенность хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска оказалась высокой в России по сравнению с ранее имеющимися данными. Для бронхиальной астмы и АР распространенность текущих симптомов оказалась выше, чем самооценка на основании предыдущего диагноза.

Несмотря на то что показатель распространенности симптомов астмы является важным популяционным параметром заболевания, позволяющим проводить сравнительную оценку между отдельными странами и регионами, для полной эпидемиологической характеристики БА он недостаточен, так как астмоподобные симптомы могут быть обусловлены и другими бронхообструктивными заболеваниями, в частности ХОБЛ и

сердечно-сосудистой патологией. Такому подходу наиболее полно соответствует известный клинический постулат о том, что «все, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать астмой до тех пор, пока не будет доказано обратное» [18]. Поэтому наиболее точно о распространенности астмы в изучаемой популяции можно судить по таким показателям, как «текущая» и/или «диагностированная» БА [19], что, собственно, и показало российское исследование GARD, в котором пациентов с диагностированной БА оказалось 6,9%. Критериями текущей БА в эпидемиологических исследованиях являются: 1) сочетание одного из симптомов БА с БГР, подтвержденной в гистаминовом или метахолиновом тесте; 2) сочетание свистящего дыхания с ночными эпизодами астмы, или приступами удушья либо с приемом противоастматических препаратов.

Во многих странах, включая Россию, частота симптомов персистирующей БА, фиксированных с помощью вопросников, в 1,5–6 раз превышает число диагностированных случаев БА. По данным Российского респираторного общества (РРО), по результатам эпидемиологических исследований в России распространенность БА среди детей в нашей стране составляет от 5,6 до 12,1%, а среди взрослых — 5,6–7,3%. По экспертной оценке акад. А.Г. Чучалина, в России БА страдают около 7 млн человек. Однако данные официальной статистики значительно ниже: количество официально зарегистрированных больных БА на территории РФ составляет 1 283 921 (данные 2007 г.) или 0,9% [20]. Однако, даже по данным официальной статистики, за последние 15–20 лет заболеваемость БА среди населения РФ выросла более чем в 3 раза и составила 902,8 на 100 000 населения (данные 2007 г.), при диапазоне показателей от 98,7 на 100 000 населения (Чеченская республика) до 1444,5 (Ярославская область), что обусловлено различными климато-географическими и социально-экономическими условиями регионов. По статистическим данным Министерства здравоохранения РФ, число больных астмой ежегодно увеличивается в среднем на 7% [20]. Безусловно, эти показатели не отражают истинного уровня распространенности данной патологии в России, так как статистическая оценка заболеваемости базируется на показателях, определенных на основе обращаемости населения за медицинской помощью. Существует проблема плохой осведомленности населения о симптомах БА и низкого уровня выявляемости заболевания врачами общей практики в учреждениях здравоохранения. Одной из причин гиподиагностики БА является недооценка легких и редких эпизодов БА, что приводит к поздней постановке диагноза, когда отмечается уже среднетяжелое или тяжелое течение болезни. Как показывает практика, среди больных, наблюдаемых в поликлиниках, преобладает БА среднетяжелого и тяжелого течения (до 90%). Однако

в структуре БА легкая форма болезни занимает ведущее место: от 50 до 75% больных страдают легкой БА [21, 22]. Своевременная диагностика астмы у этих пациентов и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование болезни, а знание распространенности заболевания среди популяции позволяет определить потребность в медицинских ресурсах, рационально планировать использование лекарственных средств, провести экономическое обоснование затрат.

Причины роста распространенности и факторы риска бронхиальной астмы

Существует несколько причин, объясняющих рост заболеваемости БА в последние 50 лет (табл. 8.4).

Таблица 8.4. Причины роста распространенности бронхиальной астмы

Прямые	Косвенные
<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение контактов с бактериальными агентами в раннем детстве. • Изменение диеты и ожирение. • Уменьшение физической активности. • Сокращение времени пребывания на свежем воздухе. • Стресс. • Аэрополлютанты 	<ul style="list-style-type: none"> • Совершенствование знаний медицинских работников о БА. • Совершенствование диагностики БА. • Образование пациентов

Высокая распространенность БА в высоко-развитых западных странах по сравнению с развивающимися странами чаще всего объясняется

так называемой *гигиенической гипотезой*. Суть этой гипотезы, предложенной Strachan в 1989 г. [23], заключается в том, что контакт с бактериальными агентами, наблюдающийся в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют Th1-иммунный ответ. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран (так называемый *западный образ жизни*) привели к сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации в сторону Th2-иммунного ответа, который определяет развитие аллергических реакций (рис. 8.1) [24, 25]. В поддержку данной концепции свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные защитному эффекту в отношении развития респираторных проявлений аллергии, раннего контакта (внутриутробно и/или в раннем детстве) с сельскохозяйственными животными, а также употребление в пищу необработанного молока. Протективный эффект «фермерского образа жизни» связывают с высокой концентрацией эндотоксина из грамотрицательных бактерий и муравьиной кислотой — компонента протеогликана клеточной стенки бактерий, найденных в жилых помещениях и постельных принадлежностях жителей ферм [26, 27]. Маленькие дети, посещающие детские дошкольные учреждения или имеющие братьев и сестер, чаще вступают в контакты с бактериальными и вирусными агентами и меньше рискуют заболеть аллергическими респираторными заболеваниями. Подтверждение данной гипотезы было продемонстрировано в исследовании, выполненном в Германии, в котором было показано, что дети, выросшие в Западной Германии, имели значи-

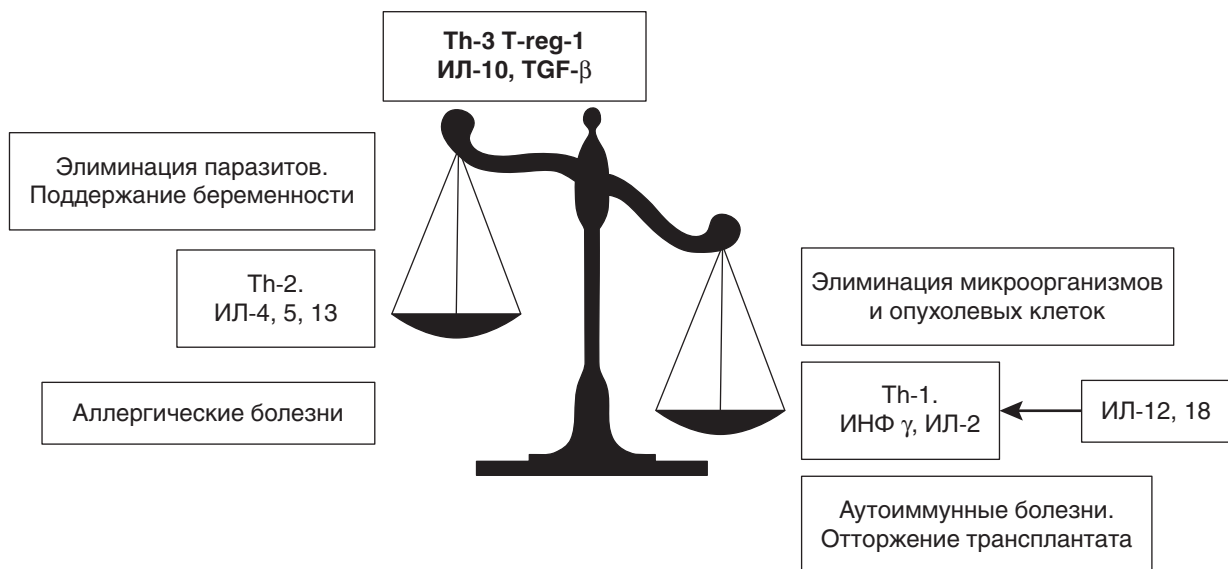


Рис. 8.1. Баланс между Th1- и Th2-иммунными ответами (по John O. Warner/ Clinical Asthma/ editors: Mario Castro, Monica Kraft, 2008)

мо более высокий уровень заболеваемости БА и поллинозом по сравнению с детьми, выросшими в Восточной Германии, несмотря на существенно худшие окружающие условия, в том числе более высокий уровень поллютантов в Восточной Германии [28, 29]. Аналогичные различия в распространенности атопии и атопических заболеваний, в том числе астмы, были получены при их изучении среди жителей финской и российской Карелии. Несмотря на одинаковые климато-географические условия, распространенность атопии, атопических заболеваний и астмы была в несколько раз выше среди популяции финской Карелии по сравнению с российской ее частью [30]. Примечательно, что в исследовании, проведенном спустя 10 лет, в 2007 г. эти различия сохранились [31].

В недавнем исследовании двух когорт детей было обнаружено, что живущие в сельской местности и имеющие контакт с сельскохозяйственными животными подвергаются экспозиции с большим разнообразием микроорганизмов и имеют более низкие показатели распространенности БА и атопии, чем дети в референтных группах. Оказалось, что разнообразие микробного воздействия обратно пропорционально риску развития БА [32].

Микрофлора человека

Одна из потенциальных связей между изменениями в гигиене современного человека и аллергическими заболеваниями заключается во влиянии «улучшенной» гигиены на врожденную микробиоту человека и на роль, которую эта микробиота играет в формировании нашей иммунной системы [33–35, 37–38]. Наиболее часто цитируемым объяснением этой взаимосвязи является то, что раннее воздействие факторов, способствующих Th1-иммунитету, является необходимым, чтобы сдерживать активность Th2-иммунных реакций, характерных для внутриматочной среды и плода, особенно у людей, имеющих отягощенную наследственность по атопии. Исследования на животных подтверждают эту гипотезу [39–42]. Применение антибактериальных препаратов у мышей в период младенчества приводило к изменению иммунного ответа в сторону преобладания Th2-ответа. Систематический обзор и метаанализ исследований по изучению влияния антибактериальных препаратов, применяемых в период младенчества у детей, на дальнейший риск развития синдрома свистящего дыхания и БА показали наличие этой взаимосвязи по крайней мере в половине исследований [43]. Недавно опубликовано популяционное исследование, проведенное в США ($n=62\ 576$), в котором оценили связь между воздействием антибиотиков в течение первого года жизни детей и последующим развитием трех фенотипов БА: транзиторных хрипов (начались и разрешились до 3 лет), БА с

поздним началом (началась после 3 лет) и постоянной астмы (началась до 3 лет и продолжается в 4–7 лет) [44]. Результаты показали, что применение антибиотиков в первый год жизни приводит к повышению риска развития ранней, с дебютом до 3 лет, БА, а также синдрома транзиторных хрипов. Причем это был дозозависимый эффект: применение 5 курсов антибактериальных препаратов в первый год жизни ребенка приводило к удвоению риска развития БА [44]. Вероятным объяснением может быть нарушение нормальной микробиоты кишечника, а возможно, и респираторного тракта, в результате антибиотикотерапии в период младенчества, т.е. тогда, когда иммунная система ребенка еще незрелая и микрофлора кишечника играет важную роль в ее становлении и иммунорегуляции [45]. Вместе с тем исследования по применению бактерий с пробиотическими свойствами у детей показывают противоречивые результаты в отношении профилактики развития БА и других аллергических заболеваний [46–48]. Заключение недавнего метаанализа этих исследований свидетельствует, что пренатальное и/или в первые месяцы жизни применение пробиотика снижает риск атопической сенсibilизации и уменьшает общий уровень IgE у детей, но не уменьшает риск астмы/свистящего дыхания. Необходимы будущие исследования для определения возможности профилактики астмы, для которых следует тщательно выбирать пробиотический штамм и рассмотреть более длительный период наблюдения [49].

Изменение образа жизни и диеты населения, особенно крупных индустриальных городов, также рассматривается как одна из причин роста распространенности БА. Повышенное потребление продуктов высокой степени обработки и сниженное — антиоксидантов (в виде фруктов и овощей), а также избыточное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты (маргарин, растительные масла, мясные и молочные продукты) и сниженное — омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы) могут быть факторами риска развития бронхиальной астмы и других аллергических болезней [50, 51]. *Уменьшение физической активности* приводит к увеличению массы тела и снижению функции легких [51]. Сокращение времени пребывания на свежем воздухе и *преобладание времени пребывания внутри помещений*, обычное для жителей крупных городов, приводит к увеличению экспозиции с бытовыми аллергенами. Существенна роль *стресса* как дополнительного адъювантного фактора в развитии БА [52], а также значение *техногенных аэрополлютантов* (озон, двуокись азота и серы, продукты сгорания дизельного топлива и др.), которые вызывают повреждение респираторного эпителия, повышение БГР, облегчают проникновение аллергенов через слизистые оболочки респираторного тракта [53, 54].

Факторы риска бронхиальной астмы

Аллергия

Отягощенный по атопии семейный анамнез является одним из сильных факторов риска БА [55, 56]. Атопия — это генетическая предрасположенность к синтезу IgE-АТ в ответ на низкие дозы аллергенов, как правило, белковой природы, причем большая часть популяции не развивает IgE-сенситизацию в ответ на воздействие этих естественных экзоаллергенов. Атопия — полигенное состояние, выявлены ассоциации атопии примерно с 80 генами-кандидатами. Определенный набор генов, который передается по наследству, составляет основу развития атопии. Однако эта наследственная предрасположенность приводит к клиническим проявлениям [астме, риниту, конъюнктивиту, атопическому дерматиту (АтД), анафилаксии] только под воздействием соответствующих факторов внешней среды, а именно аллергенов. Наличие атопии увеличивает риск развития АР в 5 раз, а риск астмы в 3–4 раза [57]. У детей от 3 до 14 лет положительные кожные тесты с аллергенами и повышенный общий IgE в сыворотке крови тесно связаны с БА [58, 59]. Хорошо известно, что сывороточный IgE строго коррелирует с БГР [60]. У взрослых шансы развить БА возрастают с увеличением числа положительных кожных проб с наиболее распространенными аллергенами [61].

Спектр причинно-значимых аллергенов колеблется в разных регионах. К наиболее распространенным внешним аллергенам относятся пыльца растений (деревьев, злаковых и сорных трав) и споры непатогенных плесневых грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*). Содержание спор этих грибов в воздухе, равно как и пыльцы, носит строго сезонный характер: с ранней весны до поздней осени. Споры исчезают с первыми морозами и практически отсутствуют в воздухе в зимнее время. К аллергенам помещений, вызывающим атопические заболевания и БА, относятся аллергены домашней пыли, аллергены животных, аллергены тараканов, а также плесневые и дрожжевые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Rizopus*). Домашняя пыль — многокомпонентный аллерген: она включает в себя эпидермис человека и домашних животных, споры грибов, пыльцу растений, личинки, экскременты домашних насекомых, неорганические компоненты. Однако основным сенситизирующим компонентом домашней пыли являются клещи — пироглифиды (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*), которые являются главными этиологическими факторами атопической БА у подавляющего большинства больных [62].

Среди больных атопической БА сенситизация к дерматофагоидным клещам в разных популяциях колеблется от 35 до 86% [62–65]. По данным отечественных авторов, частота клещевой аллергии при БА составляет 46–76% у детей и

53–84% у взрослых [62, 65–68]. Акарологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Иркутске, Владивостоке, показали, что в абсолютном большинстве квартир больных БА обнаруживаются в большом количестве пироглифидные клещи, среди которых доминируют *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* [69, 70]. Между численностью клещей и концентрацией их аллергенов в пыли имеется высокая корреляция. В половине московских квартир концентрация главного аллергена Der p I составила от 2 до 10 мкг/г пыли, а в 14% превысила 10 мкг/г, что более рекомендуемого ВОЗ предела клинической безопасности концентрации клеща (до 10 мкг/г) [71]. Хорошо известна связь между уровнем экспозиции аллергена, развитием БА и степенью ее тяжести [72]. При содержании в домашней пыли аллергена Der p I выше 10 мкг у 50% детей отмечается сенситизация, а к 11-летнему возрасту БА развивается почти в 5 раз чаще, чем в контрольной группе [73]. И наоборот, уменьшение концентрации аллергенов клещей значительно снижает клинические проявления БА и БГР, что особенно ярко продемонстрировано при наблюдении за детьми с БА в горных альпийских санаториях [74]. Вид сенситизации может влиять на тяжесть БА, показано увеличение частоты сенситизации к непатогенным плесневым грибам (*Alternaria alternata* и/или *Cladosporium herbarum*) с возрастанием тяжести БА [75]. Сенситизация к *Dermatophagoides pteronyssinus* была также взаимосвязана с тяжестью БА. В исследовании M.R. Sears и соавт. [76] сенситизация к КДП и кошачьим аллергенам была ассоциирована с высоким риском развития БА: в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами, не имеющими такой сенситизации.

Аллергены домашних животных, прежде всего кошки и собаки, являются частой причиной сенситизации у пациентов с атопической БА. С другой стороны, в последнее время обсуждается защитная роль экспозиции с домашними животными (домашнее содержание кошек и собак) в отношении формирования астмы и ринита. Метаанализ 32 исследований показал, что домашнее содержание кошек обладает некоторым превентивным влиянием в отношении БА, причем этот эффект более очевиден в когортных исследованиях [77]. Наоборот, домашнее содержание собак, по результатам этого метаанализа, слегка повышало риск развития астмы [77]. Другой систематический обзор продольных когортных исследований, выполненных на городской популяции детей, показал, что контакт с домашними животными (особенно домашнее содержание собак) в перинатальный период может уменьшить развитие аллергических заболеваний у ребенка без отягощенного по аллергии наследственного анамнеза [78]. В настоящее время не до конца понятен механизм этой толерантности к аллергенам, однако показано наличие IgG и IgG4-АТ к аллергенам

кошки у этих детей [79, 80]. Также ясно, что у детей с IgG и IgG4-АТ, но без IgE-АТ не развивается БА (рис. 8.4). В России эпидермальная аллергия при БА является достаточно распространенной и колеблется в пределах 22–58%, в зависимости от региона, возраста пациентов, методов диагностики [11, 21, 81]. Отличительные особенности аллергена кошек — их длительная персистенция и чрезвычайно широкая распространенность. Показано, что даже после удаления животного из квартиры аллерген Fel d I определяется в ее воздушной среде от нескольких месяцев до нескольких лет [82]. Примечательно, что около половины пациентов, имеющих гиперчувствительность к аллергену кошек, никогда не держали их в своих квартирах, что указывает на возможность сенсибилизации вне собственного дома [83]. Высокие уровни Fel d I определяются в различных общественных заведениях: яслях, детских садах, школах, торговых центрах, кинотеатрах и даже в лечебных учреждениях. Доказано, что аллергены кошек и собак могут переноситься на одежде [84]. Особое внимание обращается на школы, где нередко содержание аллергена кошек сопоставимо с таковым в квартирах школьников или учителей, имеющих этих животных дома. В результате кошачьи аллергены в школах могут играть роль триггера для детей и подростков, больных астмой.

Актуальной проблемой является также бытовая инсектная аллергия в связи с высокой степенью заселения жилых и общественных помещений тараканами. Наиболее распространенными видами являются американский (*Periplaneta americana*) и обитающий преимущественно в Европе немецкий (*Blattella germanica*) тараканы. Показана высокая связь между численностью больных БА с сенсибилизацией к аллергенам таракана и уровнем главного аллергена таракана в домашней пыли

[72, 85]. Частота сенсибилизации к аллергенам тараканов у больных БА колеблется в популяциях разных стран в пределах 11–84%. В России среди больных БА аллергия к таракану определяется в 19–63,7% случаев [81, 85].

Следует отметить, что большинство пациентов, страдающих атопической астмой, сенсибилизированы к комбинации аллергенов. Исследование, проведенное несколько лет назад, показало, что половина взрослых больных атопической БА, проживающих в Московском регионе РФ, имеют сочетанную сенсибилизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсибилизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных [21]. Среди пыльцевых аллергенов доминировала аллергия по частоте сенсибилизации к пыльце деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в том числе для Московского региона. На рис. 8.2 представлена максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет, по данным пыльцевого мониторинга (www.allergology.ru). Как видно из графика, самая высокая концентрация пыльцы березы в Москве наблюдалась в конце апреля 2012 г., когда в течение 3 дней она была экстремально высокой (от 15 066 до 20 634 пыльцевых зерен в 1 м³ воздуха). Жители Москвы оказались свидетелями «пыльцевого шторма» — появления над городом желто-зеленых облаков, которые оказались скоплением пыльцы. Появление симптомов пыльцевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пыльцевых зерен в 1 м³. Закономерно, что чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы, поэтому в апреле 2012 г. в Москве отмечалось резкое увеличение обра-

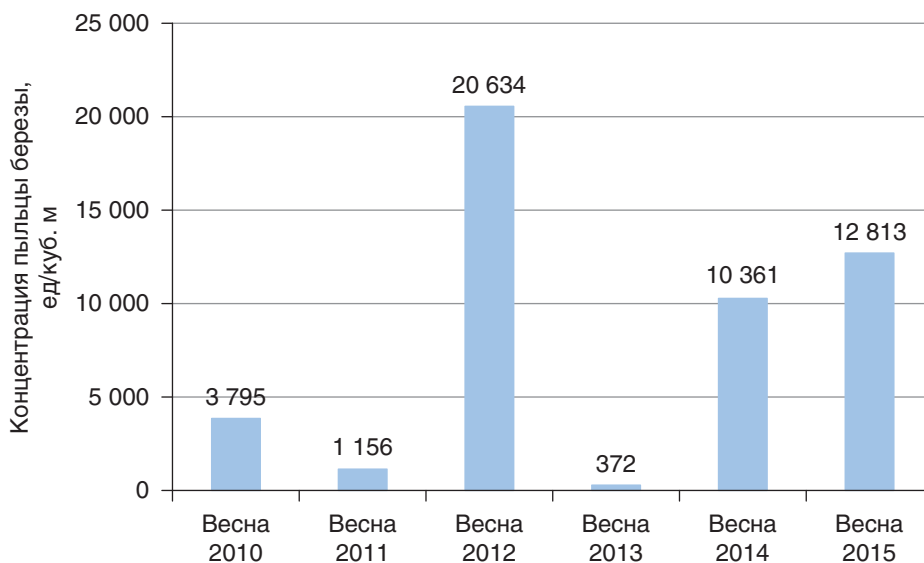



Рис. 8.2. Максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет, по данным пыльцевого мониторинга (www.allergology.ru)

щений пациентов за медицинской помощью и госпитализаций по поводу обострения пыльцевой БА и аллергического риноконъюнктивита. Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромном количестве и легко разносится ветром. Размеры ее обычно составляет от 10 до 50 мк, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов [86–88], а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности березы [86, 88] и злаковых трав [87]. Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдаемое на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя, зачастую коррелирующее с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА, а также тяжелые приступы астмы, связанные с грозой во время сезона палинации [89]. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и, собственно,

являются причиной тяжелой астмы, связанной с сезоном пыления. На рис. 8.3 (см. ) представлен процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na₂CO₃, полученном с помощью фазово-контрастной микроскопии [90]. Авторами этого исследования было отмечено, что примерно 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна [90].

Паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, для средней полосы РФ наиболее значимым сезонным аллергеном является пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов — пыльца сорных трав, и прежде всего амброзии и полыни. Хорошо известным фактом является существенно большая распространенность пыльцевой сенсibilизации и БА среди жителей больших городов по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопные газы, озон, оксид азота и диоксид серы, табачный дым [68]. Атмосферные поллютанты могут увеличивать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные функции слизистых оболочек дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (ринита и астмы) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, могут стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление. На рис. 8.4 представлена схема экспозиции с аллергенами и другими

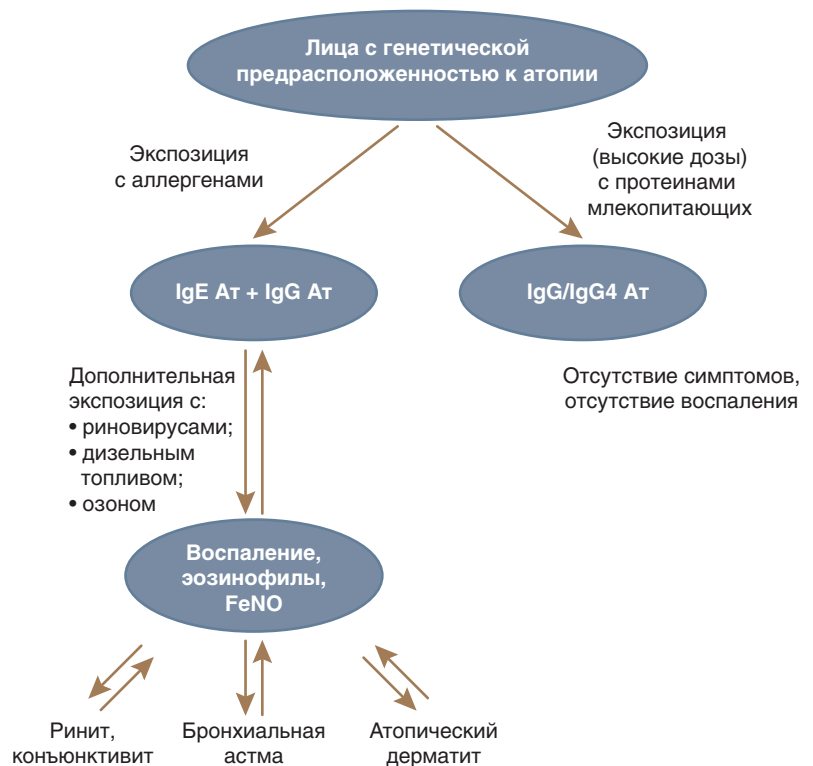


Рис. 8.4. Схема экспозиции с аллергенами и другими факторами риска в развитии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, адаптированная из WAO White Book on Allergy, 2011 [91]

факторами риска в развитии БА и других аллергических заболеваний, адаптированная из WAO White Book on Allergy [91].

Аэрополлютанты

Большая частота БА среди жителей промышленных городов связывается с высоким уровнем загрязнения воздушной среды техногенными поллютантами (рис. 8.5). Окись углерода (CO), диоксид азота (NO₂), SO₂ и полициклические ароматические углеводороды являются основными поллютантами, поскольку они непосредственно выбрасываются в атмосферу, в то время как озон (O₃), который производится с помощью реакции солнечного света с воздухом, содержащим углеводороды и NO₂, классифицируется как вторичный поллютант. O₃ реагирует непосредственно с некоторыми углеводородами, такими как альдегиды, и таким образом начинает их удаление из воздуха, однако все эти продукты сами по себе являются ключевыми компонентами смога. Твердые частицы могут непосредственно поступать в воздух (первичные твердые частицы) или быть сформированы в атмосфере из газообразных источников (вторичные твердые частицы) в основном из SO₂, оксидов азота (NO), аммиака и неметановых летучих органических соединений (рис. 8.5).

При нарастании суммарного загрязнения атмосферного воздуха до средней интенсивности в 2 раза увеличивается распространенность аллергических заболеваний органов дыхания [8]. Близкие

результаты получены при сравнении распространенности БА среди жителей сельской местности (отсутствие промышленных предприятий) и промышленного города. Распространенность БА среди городского населения (как детского, так и взрослого) оказалась в 1,6–1,8 раза выше, чем в сельской местности [68]. Многие исследования демонстрируют корреляцию между повышенной концентрацией внешних/внедомашних поллютантов и обострениями БА [92, 93]. Воздействие поллютантов приводит к усилению оксидативного стресса и воспаления в нижних дыхательных путях, повреждает мелкие бронхи, повышает чувствительность к аллергенам, а сами аллергены делает более агрессивными, нарушает нормальное развитие легких у детей. Недавние исследования, сфокусированные на влиянии аэрополлютантов на заболеваемость астмой, показали, что близкое проживание к автотрассам и вероятное воздействие респираторных твердых частиц и NO₂ связаны с высоким риском развития БА в будущем, причем как у детей, так и у взрослых [93–96].

В крупном промышленном регионе, безусловно, возникает необходимость изучения влияния аэрополлютантов на частоту развития симптомов астмы и распространенности БА. С этой целью в Уральском гидрометеорологическом центре (Екатеринбург) определялась загрязненность атмосферного воздуха по концентрации примесей NO₂, SO₂, CO, формальдегида и фенола [97]. Оценивали среднесуточные и максимальные ча-

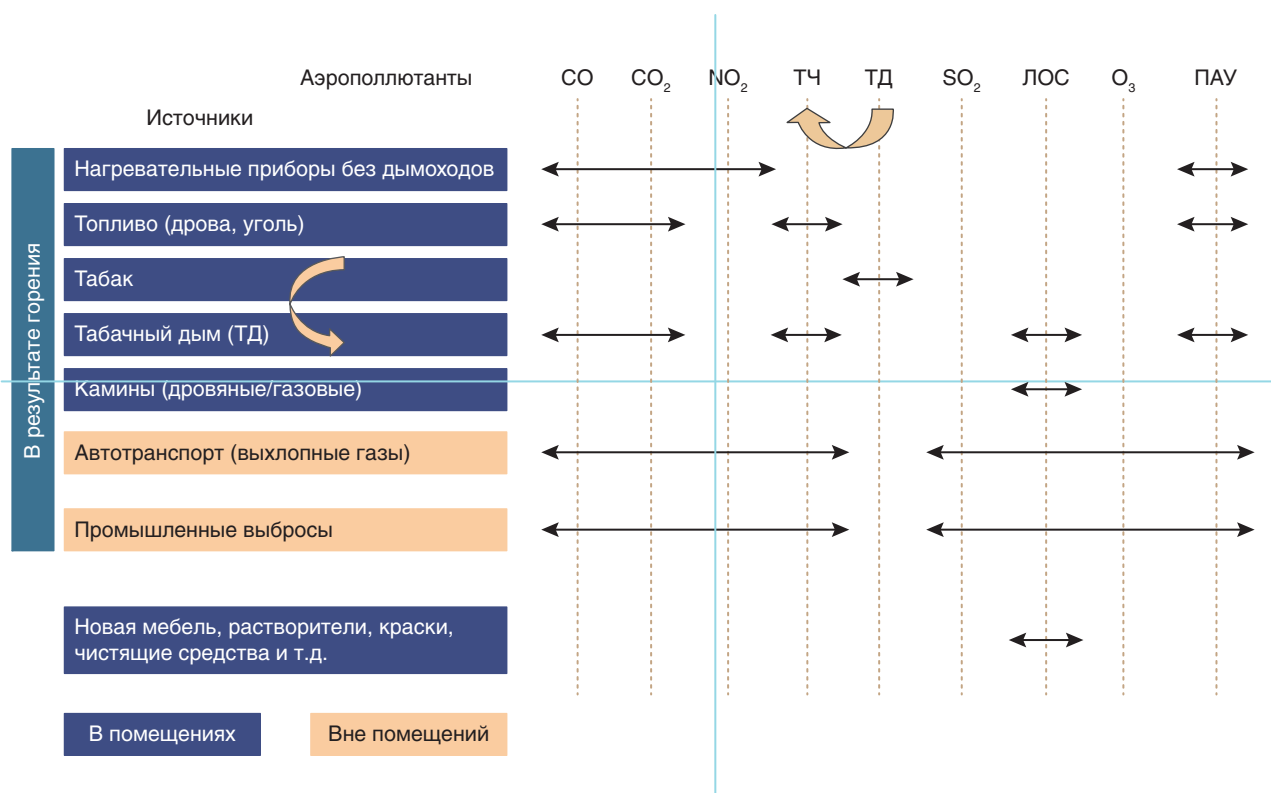


Рис. 8.5. Наиболее частые антропогенные аэрополлютанты и их источники (адаптировано из WAO White Book on Allergy, 2011) [91]

Таблица 8.5. Взаимосвязь факторов риска с хроническими респираторными заболеваниями

Заболевание	Риск возникновения симптомов (ОШ 95% ДИ), <i>p</i>		
	Профессиональные вредности	Курение	Продукты горения биотоплива
Бронхиальная астма	1,979 (1,737–2,254) <0,0001	1,116 (0,992–1,255) 0,0633	1,431 (1,268–1,614) <0,0001
Хронический бронхит	2,584 (2,168–3,080) <0,0001	2,617 (2,189–3,129) <0,0001	1,677 (1,415–1,988) <0,0001
Аллергический ринит	1,327 (1,167–1,509) <0,0001	0,760 (0,671–0,860) <0,0001	0,979 (0,871–1,10) 0,7161

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; *P* — статистическая значимость.

совые концентрации аэрополлютантов и их предельно допустимые концентрации. Данное исследование показало, что одним из провоцирующих факторов в развитии астматических приступов у больных является выброс в атмосферу вредных примесей (максимальные концентрации аэрополлютантов), а не общий фон загазованности воздуха. Установлено, что средние и максимальные концентрации двуокиси азота и максимальные концентрации двуокиси серы способствуют развитию симптомов БА [97].

В российском исследовании GARD изучалась взаимосвязь факторов риска, и прежде всего таких аэрополлютантов, как табачный дым, профессиональные вредности (пыль на рабочем месте) и продукты горения биотоплива, с развитием хронических респираторных заболеваний (табл. 8.5) [17]. Как видно из табл. 8.5, контакт с профессиональными вредностями увеличивает риск развития БА в 2 раза, а контакт с продуктами горения биотоплива — в 1,4 раза.

Курение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% случаев [98, 99]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных астмой составляет от 22 до 43% [99, 100], общее число курящих больных БА достигает почти половины всех взрослых пациентов. Патологическое воздействие табачного дыма на дыхательные пути человека многообразно. Прежде всего это токсическое действие аммиака, диоксида серы, диоксида азота, цианистого водорода и акролеина на эпителий бронхов с развитием оксидативного стресса [101]. Кроме того, курение приводит к существенному снижению двигательной активности ресничек и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация химических соединений, и прежде всего токсичных веществ табачного дыма, клетками Клара. Табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (IL-8, -6, лейкотриен В₄, простагландин Е2, эотаксин-1 и др.), приводит

к повышению проницаемости эпителия и увеличению количества нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов. Все эти изменения приводят к формированию преимущественно нейтрофильного типа воспаления слизистой оболочки дыхательных путей у курящих больных БА [102, 103]. Сигаретный дым и оксидативный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагах курящих пациентов с БА. Этот механизм, по-видимому, является наиболее важным в развитии сниженного ответа на глюкокортикоидные препараты или даже стероидной резистентности у курящих больных БА, так как молекулярной основой торможения глюкокортикоидами экспрессии воспалительных генов является активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции [104, 105].

Множество исследований абсолютно бесспорно демонстрируют плохой контроль БА и большую частоту обострений у курящих пациентов [106–108]. Клиническое исследование, включившее 147 больных БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов по сравнению с некурящими или бросившими курить больными, при этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов БА [109]. В исследовании отечественных авторов [110], проведенном среди подростков, показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (55 против 44,3% в среднем у подростков). У курящих подростков с БА достоверно чаще определялись респираторные жалобы, повышенный уровень оксида углерода в выдыхаемом воздухе и котинина в моче. Не только активное курение влияет на течение БА, но и пассивное курение оказывает негативное действие на астму. Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации [111]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной

помощи [112, 113]. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю БА и сокращению визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [114].

В одном из исследований сравнили течение БА у 100 взрослых больных, имеющих выраженную экспозицию с табачным дымом вследствие пассивного курения, и у 100 пациентов, не имеющих такой экспозиции. Оказалось, что частота визитов в отделение неотложной помощи, обострения БА, потребность в глюкокортикоидах и число пропущенных рабочих дней были существенно ($p < 0,01$) выше у пассивных курильщиков, страдающих астмой [115].

Существует большая доказательная база исследований, касающихся влияния курения женщины во время беременности на развитие БА у ребенка. Доказано, что курение беременных приводит к снижению функции легких у детей, связано с заболеваниями, сопровождаемыми свистящим дыханием у детей, как в первые годы жизни, так и после 16-летнего возраста [116–119]. Эти дети значимо чаще заболевают БА и респираторными инфекционными болезнями. Курение матери во время беременности приводит к гиперпродукции IgE, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и лимфопролиферативный ответ у новорожденного [120]. Это влияние может быть обусловлено развитием оксидативного стресса в дыхательных путях ребенка в результате пассивного курения в раннем постнатальном периоде [121]. Поэтому мерами первичной профилактики аллергических заболеваний у детей, имеющих высокий риск их развития, являются:

- предупреждение патологического течения беременности;
- сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес жизни;
- исключение влияния табачного дыма.

Курение является бесспорным фактором риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых. Обширное проспективное исследование, включившее 2609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что дети и подростки с анамнезом курения 300 и более сигарет в год имели в 3,9 раза выше риск развития БА по сравнению с некурящими. Среди куривших подростков более высокий риск заболеть БА имели «не аллергики» по сравнению с детьми с аллергией. Было еще раз отмечено, что у регулярных курильщиков, имевших контакт с табачным дымом *in utero* и в раннем детстве (курящие матери), отмечался самый высокий риск (ОШ 8,8 ДИ 3,2–24,0) развития БА [122].

В популяционном исследовании Piipari и соавт. [123] изучили влияние активного курения в настоящем и в прошлом (бывшие курильщики) на развитие БА у взрослых. Как оказалось, случаи заболевания БА у активных курильщиков встречались значимо чаще (ОШ 1,33 ДИ 1,00–1,77) по сравнению с людьми, никогда не курившими.

Среди бывших курильщиков заболеваемость астмой была тоже в 1,5 раза выше (ОШ 1,49 ДИ 1,12–1,97). Примечательно, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще более значимым: частота развития астмы в 2,43 и 2,38 раза больше у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу, что курение может быть причиной БА у взрослых, с особым риском развития у женщин.

Интересной является выявленная взаимосвязь курения, в частности возраста его начала, с разными фенотипами БА. Показано, что астма, развившаяся до начала курения, как правило, является атопической, а БА, развившаяся после начала активного курения, чаще ассоциирована с низкими показателями функции легких [124].

Таким образом, как активное, так и пассивное курение способствует заболеваемости астмой, увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию.

Респираторные вирусы

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (риновирусы, метапневмовирусы, РС-вирусы, грипп и парагрипп), служат наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома у детей. В одном из популяционных исследований было показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхоолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, является предиктором повышенной БГР и атопии в последующие годы [125]. В проспективном долгосрочном исследовании детей, рожденных от родителей-«аллергиков», были отмечены инфекции верхних дыхательных путей за 1–2 мес до начала аллергического заболевания у ребенка [126]. Дети, которые перенесли инфекции нижних дыхательных путей, вызванные РС-вирусом, имеют, по крайней мере, в 3–4 раза выше риск развития синдрома свистящего дыхания (wheezing) в течение младшего школьного возраста [127–129]. Интересно, что наличие риновирусов в период эпизодов свистящего дыхания является еще более сильным предиктором развития последующей астмы [130, 131]. В некоторых исследованиях ассоциация между вирусным заболеванием нижних дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предполагая, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь атопии с инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение [130].

Вместе с тем одним из факторов, осложняющих понимание взаимосвязи свистящего дыхания в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей с последующей БА, являются

противоречивые результаты долговременных когортных исследований, изучающие связь между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием астмы. Дети, которые развивают синдром свистящего дыхания в возрасте до 3 лет, продолжают иметь эти проявления и к 6 годам. Однако не все дети развивают персистирующий синдром свистящего дыхания, есть те, которые развивают синдром свистящего дыхания к 6-летнему возрасту и которые не имели его раньше в возрасте до 3 лет. Стало быть, склонность к свистящему дыханию может быть переходящей и причины бывают различные в разные возрастные периоды [132]. Например, факторы, связанные с развитием синдрома свистящего дыхания в возрасте до 3 лет, включают маленький калибр дыхательных путей и курение матери, тогда как факторы, ассоциированные с свистящим дыханием, развившимся после 3-летнего возраста, включают повышенный уровень IgE в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери [133]. Кроме того, вполне возможно, что вирусные инфекции нижних дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а, скорее, демаскируют предрасположенность к Th2-иммунному ответу, уже присутствующему в период инфекции, который позже манифестирует в виде БА [134, 135]. На рис. 8.6 представлена вероятная схема развития свистящего дыхания и БА в результате вирусной респираторной инфекции. Недавно появившаяся возможность специфического лечения и профилактики РС-вирусной инфекции в раннем детском возрасте может служить инструментом для будущих исследований этиологической роли

респираторных вирусов в развитии синдрома свистящего дыхания и БА [136].

Атипичные бактерии

Бактериальные инфекции, вызванные типичными возбудителями, не связывают с развитием БА, в отличие от атипичных бактериальных инфекций, вызывающих атипичную пневмонию и связанных с *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Оба возбудителя поражают эпителий дыхательных путей, приводя зачастую к хроническому воспалению и активации локальных воспалительных реакций. Существуют доказательства, полученные с помощью ПЦР, что микоплазма и хламидия *pneumoniae* значительно чаще находятся в эпителии дыхательных путей у пациентов с персистирующей стабильной БА по сравнению с здоровыми субъектами, причем их наличие у больных астмой связано с увеличением ТК в слизистой оболочке дыхательных путей [137]. Другие исследования нашли связь атипичных инфекций с обострением БА [138]. Оба этих возбудителя чувствительны к макролидным антибактериальным препаратам, что во многом обуславливает продолжающиеся исследования эффективности этих препаратов при БА. Надо сказать, что результаты таких исследований противоречивы. Рандомизированное исследование кларитромицина для лечения больных БА с субоптимальным контролем не продемонстрировало улучшения в контроле заболевания, независимо от наличия или отсутствия *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, определяемых с помощью ПЦР в эндобронхиальной биопсии [139]. Другое исследование показало, что азитромицин не уменьшает частоту обострений у всех больных тяжелой БА, однако субанализ выявил больных с фенотипом незозинофильной БА, у которых был получен эффект в результате терапии азитромицином [140]. Эти результаты оставляют открытым вопрос об эффективности макролидов при БА, равно как и вопрос о том, за счет какого свойства (антибактериального или противовоспалительного) они оказывают эффект у больных БА. В настоящее время применение макролидных антибактериальных препаратов не рекомендуется для лечения БА.

Другие факторы риска

К этим факторам риска БА относятся факторы, действующие во внутриутробный, перинатальный периоды и в период раннего детства. Внутриутробные факторы риска включают аномальные темпы роста плода (как высокий, так и низкий) [141, 142], диетические факторы, связанные с дефицитом витаминов D и E [143, 144], воздействие микробных продуктов [145], курение родителей [146] и стресс родителей [147]. К перинатальным факторам риска БА относят преждевременные роды [148] и хориоамнионит [149]. Наконец, факторы риска, связанные с БА в

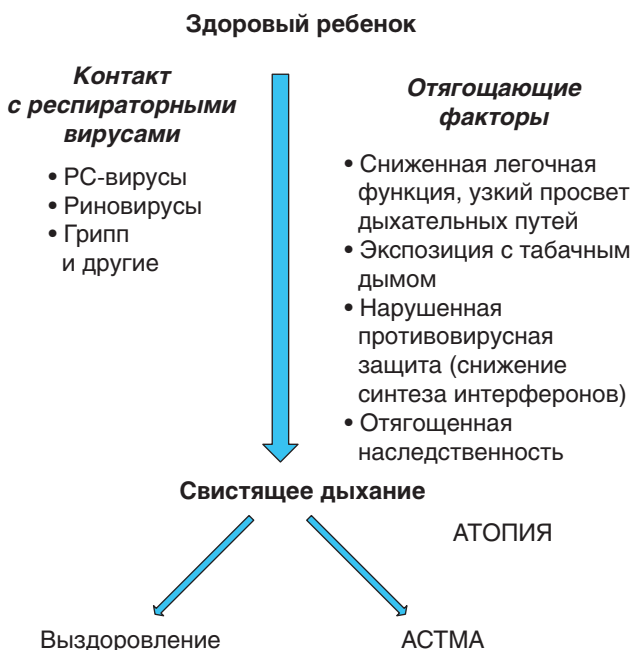


Рис. 8.6. Вероятная схема развития свистящего дыхания и бронхиальной астмы в результате вирусной респираторной инфекции

ранний детский период, включают отсутствие или короткий период грудного вскармливания [150, 151], ожирение [141], отсутствие старших братьев или сестер либо посещения дошкольных детских учреждений [152], бактериальную колонизацию дыхательных путей в раннем детстве [153], применение антибактериальных препаратов [154] и ацетаминофена [155].

Профессиональные факторы

Профессиональные вредности являются важными факторами риска БА для некоторых определенных группы пациентов. Астма, индуцированная экспозицией с профессиональными вредностями, составляет до 17% всех случаев БА, начавшейся во взрослом возрасте [156]. Во многих случаях профессиональная БА относится к IgE-опосредованной аллергической БА, так как большинство профессиональных сенсибилизаторов являются аллергенами, способными вызвать специфический IgE-ответ. Профессиональные агенты, простые химические вещества с низкой молекулярной массой являются ирритантами (соли никеля, платины, изоцианаты, формальдегид и др.) и могут вызывать развитие БГР и формирование БА, индуцированной ирритантами. Однако, как и во всех других случаях, повышенный риск развития БА, связанной с профессиональными вредностями, имеют пациенты с атопией.

Смертность

Одной из важнейших проблем эпидемиологии астмы является вопрос, касающийся смертности при БА. И хотя для астмы смертельные исходы редки, тем не менее, по данным ВОЗ, ежегодно в мире насчитывается 250 000 случаев смерти по причине БА [157]. Смертность от БА

исторически увеличилась параллельно с увеличением распространенности БА во многих странах, однако, по данным ВОЗ, страны с высоким уровнем смертности от БА не обязательно являются странами с высоким уровнем распространенности заболевания. Логично предполагать, что доступность и уровень лечения, а также обеспеченность фармакологическими препаратами существенно влияют на уровень смертности от БА. На период 2010 г. самый высокий уровень смертности от БА отмечался в Океании, в странах Южной, Юго-Восточной и Центральной Азии, Центральной, Восточной и Северной Африки, а наиболее низкий уровень смертности отмечался в Австралии, странах Европы, Северной и Южной Америки [158]. Драматический подъем смертельных исходов от БА (в 2–10 раз) наблюдался в 1960-х годах в Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и Норвегии [159]. Как выяснилось впоследствии, этот подъем был связан с бесконтрольным использованием в высоких дозах неселективного β_2 -агониста изопротеренола. После удаления препарата с фармацевтического рынка уровень смертности от БА упал. Следующий подъем смертельных исходов от БА наблюдался в Новой Зеландии в 1970-х и также был связан с бесконтрольным применением β_2 -агониста [160].

За последние два десятилетия общая смертность от БА существенно снизилась: в 1990 г. глобальный уровень смертности от астмы (скорректированный по возрасту) был около 25/100 000 у мужчин и 17/100 000 — у женщин, к 2010 г. эти показатели упали до примерно 13/100 000 у мужчин и до 9/100 000 для женщин (рис. 8.7) [162]. Смертность от БА в России в 1980–1990-х годах составляла 4–4,8 на 100 000 больных, а в 2007 г. — 535 случаев (0,25 на 100 тыс. больных), что соот-

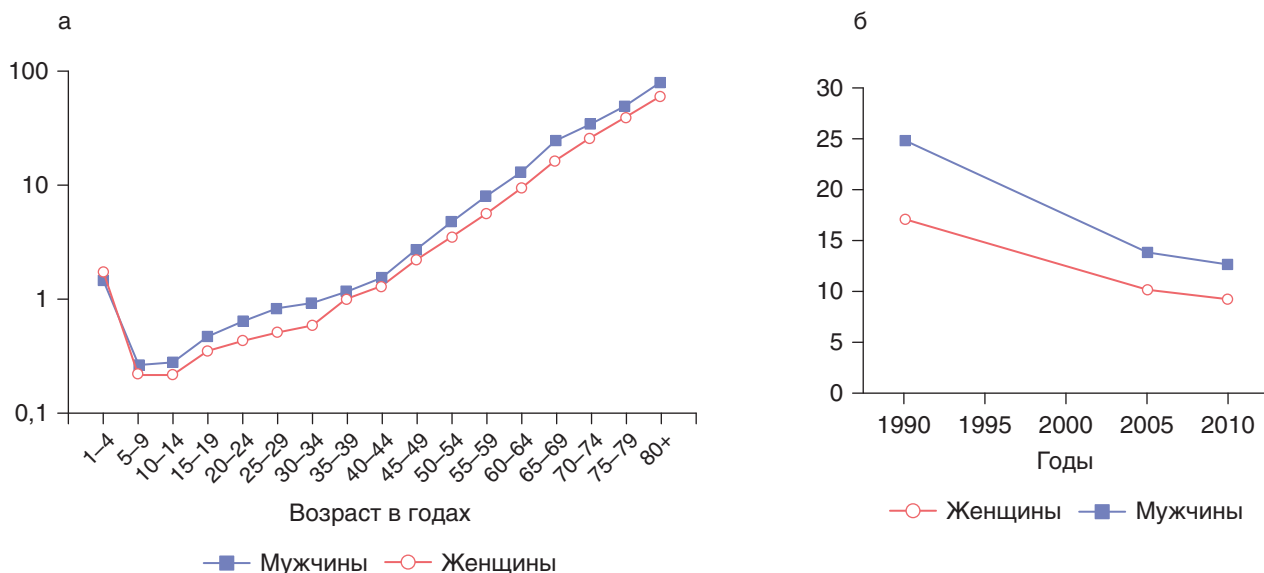


Рис. 8.7. Глобальные тренды в смертности от бронхиальной астмы: а — глобальные показатели смертности от астмы/100 000 в 2010 г. в зависимости от возраста [161]; б — общее снижение смертности от бронхиальной астмы за последние две декады в зависимости от пола [162]

ветствует тенденциям последнего десятилетия в отношении смертности от БА.

Основными факторами, изменившими течение БА и приведшими к снижению частоты смертельных исходов, являются: противовоспалительная терапия ИГК и внедрение международных и национальных руководств по диагностике и лечению астмы. Подтверждением этого служит анализ причин смертельных исходов от астмы, проведенный Королевским колледжем врачей Великобритании (Royal College of Physicians) и опубликованный на одноименном сайте [163]. Анализ 195 случаев смертельных исходов от БА у пациентов разного возраста (от 4 до 97 лет), произошедших за год (с 02.2012 по 01.2013) показал, что основными причинами смерти больных были: злоупотребление КДБА и недостаточная противовоспалительная терапия БА, т.е. недостаточное применение ИГК. Кроме того, отмечено, что 19% умерших были активными курильщиками, а 25% имели отягощающие психосоциальные факторы. Оценка врачебной помощи выявила недостаточное знание современных национальных и международных руководств по БА.

Таким образом, несмотря на сложившуюся общую тенденцию снижения смертности от БА, риск смертельного исхода от астмы по-прежнему остается высоким, особенно в случае отсутствия адекватной противовоспалительной терапии ИГК и наличия у больных факторов риска.

Возрастная эволюция бронхиальной астмы

БА может развиваться в любом возрасте на протяжении жизни человека, но все же максимальная частота дебюта заболевания отмечается в детстве, подростковом и юношеском возрасте, т.е. в первые две декады жизни [164]. Сведения о прогнозе БА у детей, о возможности и частоте персистенции ее в БА взрослых достаточно противоречивы. Однако совершенно понятно, что течение БА различается у разных категорий пациентов, в том числе в зависимости от возраста.

Как уже упоминалось выше, паттерн синдрома свистящего дыхания у детей интенсивно изучался в продолжительных когортных исследованиях [116, 165]. В длительном Тусонском исследовании были выделены пациенты с транзиторным синдромом свистящего дыхания и ранним (до 3 лет) дебютом, у которых не отмечались симптомы после 6 лет, пациенты с персистирующими симптомами свистящего дыхания и дети с поздним началом (к 6 годам) симптомов свистящего дыхания. Фенотипы раннего и транзиторного «визинга» были связаны с РС и риновирусными инфекциями и/или курением матери, тогда как синдромы персистирующего и позднего свистящего дыхания были связаны с атопией [116, 165].

Наблюдение показало, что дети, относящиеся к двум последним фенотипам (персистирующее свистящее дыхание и поздний дебют свистящего дыхания), имеют большую вероятность проявлять эти симптомы и иметь диагностированную БА в последующие годы.

Наличие атопии определяет формирование такого феномена, как «атопический/аллергический марш», представляющий собой типичную последовательность развития клинических симптомов атопической болезни в младенческом и детском возрасте. Наиболее характерный образец атопического марша начинается с АтД на первом году жизни, часто связанного с пищевой аллергией или непереносимостью, затем появляются симптомы риноконъюнктивита и/или астмы.

Таким образом, эволюция атопического заболевания, как правило, следует определенному паттерну органоспецифического развития, предполагающему стереотипный набор основных клеточных и молекулярных механизмов, знание которых позволит влиять на естественное развитие болезни [166].

Как известно, в *детском возрасте* БА чаще развивается у мальчиков, однако после пубертатного возраста демография пациентов с БА меняется в сторону преобладания женщин, что предполагает связь дебюта БА у девочек с специфическими гормональными факторами, в частности с половыми гормонами [167, 168].

Симптомы БА могут исчезать у некоторых пациентов, особенно детского и подросткового возраста, приводя к формированию спонтанной ремиссии. Длительное наблюдение за когортой детей (более 1000 детей), родившихся в Данидин (Новая Зеландия) в течение 12-месячного периода в 1972–1973 гг., которые обследовались ежегодно до 26-летнего возраста, позволило представить ясную картину эволюции болезни [76]. Чуть более половины детей (51%) сообщили о наличии повторяющихся эпизодов свистящего дыхания, что подтверждает высокий уровень распространенности БА в Новой Зеландии. Симптомы свистящего дыхания персистировали до взрослого возраста у 15%, а у 27% они появились и исчезли, но эта ремиссия была неустойчивая, и к возрасту 26 лет примерно у половины больных симптомы свистящего дыхания вновь появились [76]. Эти результаты перекликаются с данными других исследований, демонстрирующих, что около 50% взрослых, которые имели симптомы БА в детстве, продолжают страдать от астмы и во взрослом возрасте [169]. Результаты исследований отечественных авторов также демонстрируют аналогичные исходы [170–172]. Факторы риска, связанные с большей вероятностью персистенции астмы во взрослом возрасте, включают: сенсibilизацию к КДП, низкий ОФВ₁, наличие БГР, женский пол и курение к возрасту 21 год [76].

Случаи ремиссии БА (полное отсутствие симптомов и потребности в лечении на протяжении, по крайней мере, 12 мес) чаще отмечаются в *подростковом возрасте*, их частота в этот период варьирует от 30 до 65% [173]. Ремиссия чаще отмечается у мужчин, что обусловлено интенсивным физическим ростом и нормализацией диаметра бронхов относительно легочных объемов, противовоспалительным влиянием мужских половых гормонов, возрастным снижением IgE. Однако даже в период ремиссии у пациентов выявляется повышенная БГР [21, 171], а исследование биопсии бронхов демонстрирует эозинофильную инфильтрацию, повышенное содержание Т-клеток, ТК и выраженность субэпителиального фиброза [174]. Обследование пациентов мужского пола с БА спустя 10 лет после верификации и оценки подростковой БА показало, что у 1/3 отмечается прогрессирование БА [175]. Среди факторов, значимо влияющих на прогрессирование тяжести БА у этой категории пациентов, выявлены: отягощенная наследственность по БА и/или атопии; наличие персистирующей формы АР; наличие нереспираторных проявлений аллергии; расширение спектра клинически значимых аллергенов и снижение ОФВ₁.

Таким образом, прогноз БА в детском и подростковом возрасте определяется многими факторами, и к понятию «выздоровление» при БА следует относиться с большой осторожностью, так как ремиссия заболевания может нарушиться в любое время под влиянием самых различных триггеров.

БА у *взрослых* в большинстве случаев является персистенцией детской и подростковой астмы, поэтому все мероприятия, направленные на лечение и профилактику БА в детском и подростковом возрасте, будут закономерно влиять на распространенность БА у взрослых. Вместе с тем у взрослых могут развиваться новые случаи БА, не имеющие истоков в детстве и подростковом возрасте. Некоторые из этих пациентов имеют четкие признаки атопии и формируют атопическую БА, тогда как другие развивают неатопическую астму. Примером таковой может быть аспириновая БА, обусловленная гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и НПВС и проявляющаяся зачастую не только астматическими симптомами, но и полипозным риносинуситом. Существуют доказательства, что патологическая реакция на ацетилсалициловую кислоту и НПВС при аспириновой астме обусловлена генетически детерминированным нарушением обмена арахидоновой кислоты, что в конечном итоге приводит к избыточной продукции цистеиниловых лейкотриенов, обладающих мощным провоспалительным и бронхоконстрикторным действием, которые по сути и формируют эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях [176]. Аспириновая БА чаще развивается у женщин в возрасте от 20

до 40 лет, хотя иногда возможен более поздний дебют заболевания.

Закономерно, что БА у взрослых персистирует и в *пожилом возрасте*, но и новые случаи заболеваемости БА не являются редкостью в этот возрастной период. В одном из ретроспективных когортных исследований жителей Рочестера в Миннесоте было выявлено, что частота новых случаев БА у лиц старше 65 лет составляет 95/100 000 [177]. Безусловно, диагноз «бронхиальная астма» в этой возрастной группе представляет определенные трудности и часто является ошибочным, что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний у пациентов. Для БА пожилых характерна как гипо-, так и гипердиагностика, а наибольшую сложность вызывает дифференциальный диагноз БА с ХОБЛ, особенно у курящих пожилых пациентов. Кроме того, пожилые пациенты с БА более склонны к формированию фиксированной обструкции бронхов, что еще больше затрудняет диагноз астмы [178]. Существуют некоторые данные, свидетельствующие о более высокой смертности от БА у пожилых пациентов по сравнению с таковой лиц других возрастов. Так, в США в 2002–2003 гг. смертность от БА среди пациентов старше 65 лет составила 10,5/100 000, тогда как для всех других возрастных групп оказалась меньше чем 2,2/100 000 [179]. Эти данные находятся в противоречии с результатами упоминавшегося выше исследования в Миннесоте, в котором не было отмечено повышения смертности от БА у пожилых пациентов [177]. Кроме этого, Британский анализ причин смертельных исходов от БА показал, что возраст умерших был от 4 до 97 лет, а наибольшее число из них составили люди в возрасте от 45 до 64 лет и лишь затем люди старше 75 лет [163]. Термин «эндогенная БА» [180] часто используется для описания неатопической и неаспириновой БА, и именно этот вариант заболевания традиционно ассоциирован с БА пожилых, при этом более 60% пожилых пациентов отметили первые астматические симптомы после респираторной инфекции [177]. Вместе с тем в одном из исследований было показано, что почти 2/3 пожилых больных астмой имели положительные кожные тесты с одним и более аллергенами [181], что еще раз подтверждает высокую распространенность атопической астмы у людей всех возрастов.

Генетика бронхиальной астмы

Существует много свидетельств участия генетических факторов в развитии БА. В метаанализе, включившем 33 исследования, показано, что дети, рожденные от матерей, страдающих БА, имеют в 3 раза выше шанс заболеть БА по сравнению с детьми, рожденными от здоровых матерей [182]. Влияние наличия БА у отца чуть менее значимо (ОШ 2,5). Меньше данных существует о влиянии генетической предрасположенности на форми-

рование БА во взрослом возрасте, но они также подтверждают ее наличие [183]. В современной генетике в течение последних десятилетий достигнуты большие успехи в понимании структуры и функции человеческого генома. Значительный прогресс наблюдался и в определении роли генетических факторов в развитии фенотипов астмы. Установлено, что отсутствует конкретный и единственный «ген астмы» — в 2008 г. были перечислены более 30 кандидатных генов, и этот список только растет. БА возникает в результате взаимодействия генов между собой, а также генов, факторов окружающей среды и эпигенетических модификаций. БА — сложное гетерогенное заболевание, проявляемое различными клиническими фенотипами и эндотипами, в основе которых лежат разные биологические механизмы, которые, в свою очередь, включают действие разных генов. Например, *STAT6*, ген, кодирующий транскрипционный фактор, вовлеченный в дифференцировку Th2-клеток, был описан как связанный с общим уровнем IgE в сыворотке. Как уже обсуждалось выше, атопия служит важным компонентом БА, вместе с тем она не является обязательным и достаточным компонентом, чтобы объяснить БА; стало быть, различные варианты гена *STAT6* будут только объяснять часть генетической основы заболевания. Полиморфизм гена *ADAM33* (ген дисинтегрин и металлопротеиназы) дает другой пример, связанный с уменьшением легочной функции, выраженной БГР, обусловленными развитием гипертрофии гладких мышц бронхов и формированием ремоделирования бронхиальной стенки, события, имеющие отношение к иной части патогенеза БА [184]. Мутации в гене, кодирующем экспрессию белка филаггрин, являются главным предрасполагающим фактором в развитии АтД, однако связаны и с повышенным риском развития БА у пациентов, страдающих АтД [185]. Таким образом, множество разных генов могут участвовать в формировании БА; они могут быть сгруппированы в соответствии с функциональными категориями (табл. 8.6) [186]. Важно понимать, что наличие какого-то одного гена или его полиморфизма у конкретного субъекта не может определить, разовьется ли БА или нет. Варианты сочетания различных заинтересованных генов, их взаимодействие, усиление или ослабление действия друг друга имеют значение для развития БА. Например, в когортном исследовании, проведенном в Германии, было показано, что отдельное влияние полиморфизма генов *IL-4*, *-13*, *-4RA* и *STAT6* имеет лишь умеренный эффект на риск развития БА у детей, однако комбинация этих полиморфных генов повышает риск развития БА в 16,8 раза [187].

Генетические исследования при БА идентифицировали гены, ответственные за варианты индивидуального ответа на лекарственные препараты, применяемые для терапии БА. Хорошо

Таблица 8.6. Функциональные категории генов, связанных с бронхиальной астмой

Th2-обусловленный ответ	GATA3 TBX21 IL-4 IL-4RA STAT6 IL-12B IL-13 FcεR1
Воспаление	IL-18 IL-18R1 TNF-α ALOX-5 Лейкотриен C4 синтаза
Врожденные иммунные рецепторы к микроорганизмам	CD14 TLR-2 TLR-4 TLR-6 TLR-10 NOD1/CARD4 класс генов HLA II
Ремоделирование бронхов	ADAM33 COL6A5 DPP10 GPRA
Бронхоконстрикция	CHRNA3/5 PDE4D NOS1
Дисфункция эпителиального барьера	FLG (Филаггрин) DEFB1 CC16 Хемокины CCL-5,11,24,26

известно, что полиморфизм гена β_2 -адренорецептора (ген *ADRB2*) в 46-й позиции, определяемый как Gly16Arg, приводит к снижению ответу на КДБА, и до сих пор дискутируется вопрос и имеются противоречивые работы о влиянии данного полиморфизма на ответ на ДДБА и их сочетание с ИГК [188, 189]. Кроме того, важен вопрос безопасности длительного применения β_2 -агонистов у этих пациентов. Другие гены, такие как *CRHR1* (рецептор 1 кортикотропин-высвобождающего гормона) или *GLCCI1* (глюкокортикоид-индуцированный транскрипционный ген 1) могут изменять ответ на глюкокортикоидные препараты [190]. Полиморфизм нескольких генов связывают с измененным терапевтическим ответом на антилейкотриеновые препараты: *ALOX5*, ген, кодирующий 5-липооксигеназу; *CYSLTR1*, ген цистеинилового лейкотриенового рецептора 1; *CYSLTR2*, ген Цис-ЛТ-рецептора 2; *LTA4H*, лейкотриеновая гидролаза A4; *LTC4S*, лейкотриеновая синтаза C4 и др. Совсем недавно было показано, что однонуклеотидные полиморфизмы в гене *MRPP3* (митохондриальная рибонуклеаза P) и в гене *GLT1D1* (гликозилтрансфераза 1 домен 1) были также связаны с ухудшением ответа на монтелукаст и zileuton[®] [191].

Еще один важный аспект заключается во влиянии окружающей среды на генетическую составляющую. Хорошо изученным примером является влияние микробного окружения (контакт с сельскохозяйственными животными, кошками во время беременности) на экспрессию генов *CD14* (рецептор эндотоксина) или *TLR2*, проявляемые в снижении риска развития АтД у детей [192].

Эффект воздействия окружающей среды имеет долгосрочные последствия на иммунные реакции, связанные с аллергическим заболеванием, и даже пренатальная экспозиция может изменить развитие атопических заболеваний в детском возрасте.

Недавние данные свидетельствуют, что эпигенетические механизмы, такие как модификации в метилировании геномной ДНК, могут объяснить такие явления [193].

(Подробнее см. главу о генетике бронхиальной астмы.)

Молекулярные и клеточные основы патогенеза бронхиальной астмы

В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой — факторы внешней среды. Собственно взаимодействие этих факторов приводит к формированию БА. Доминирование Th2-иммунного ответа, развиваемое в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в абсолютном большинстве случаев БА. Как известно, Th1- и Th2-иммунный ответы различаются запускающими факторами, а также клетками и медиаторами, которые их реализуют. Так, например, Th1-иммунный ответ направлен против внутриклеточных бактерий, вирусов и простейших и опосредован Th1 CD4⁺-клетками, цитотоксическими CD8⁺-Т-клетками и IgG-АТ. Этот тип ответа может быть «ошибочно» направлен против собственных антигенов организма и участвует, таким образом, в аутоиммунном процессе. Th2-иммунный ответ обычно возникает в ответ на инвазию гельминтами и паразитами и обусловлен Th2 CD4⁺-клетками и IgE-АТ. Кроме этого, Th2-ответ может возникать в ответ на аллергены окружающей среды у пациен-

тов с атопией. Th2 CD4⁺-клетки характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и секрецией цитокинов Th2-профиля (интерлейкины IL-4, -5, -9, -13). Эти цитокины участвуют в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки [194]. Этот каскад воспалительных событий, вызванных Th2-цитокинами, объясняет многое в патологии, лежащей в основе ключевых клинических проявлений БА: БГР, обструкции бронхов и гиперсекреции слизи.

Аллергический/Th2-обусловленный механизм в патогенезе бронхиальной астмы

Выше уже неоднократно обсуждалось, что триггерные факторы окружающей среды, действующие в раннем детстве, активируют эпителиальные клетки дыхательных путей, стимулируя начало аллергического ответа и БА у людей с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям. Причем, помимо аллергенов, существенна роль респираторных вирусов и аэрополлютантов (рис. 8.6, 8.7). Ключевым фактором в развитии БА является взаимодействие эпителиальных клеток слизистой оболочки нижних дыхательных путей с клетками в подлежащем мезенхимальном/подслизистом слое [195] (рис. 8.8). Эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют разнообразные распознающие рецепторы для ответа на триггеры, такие как пато-

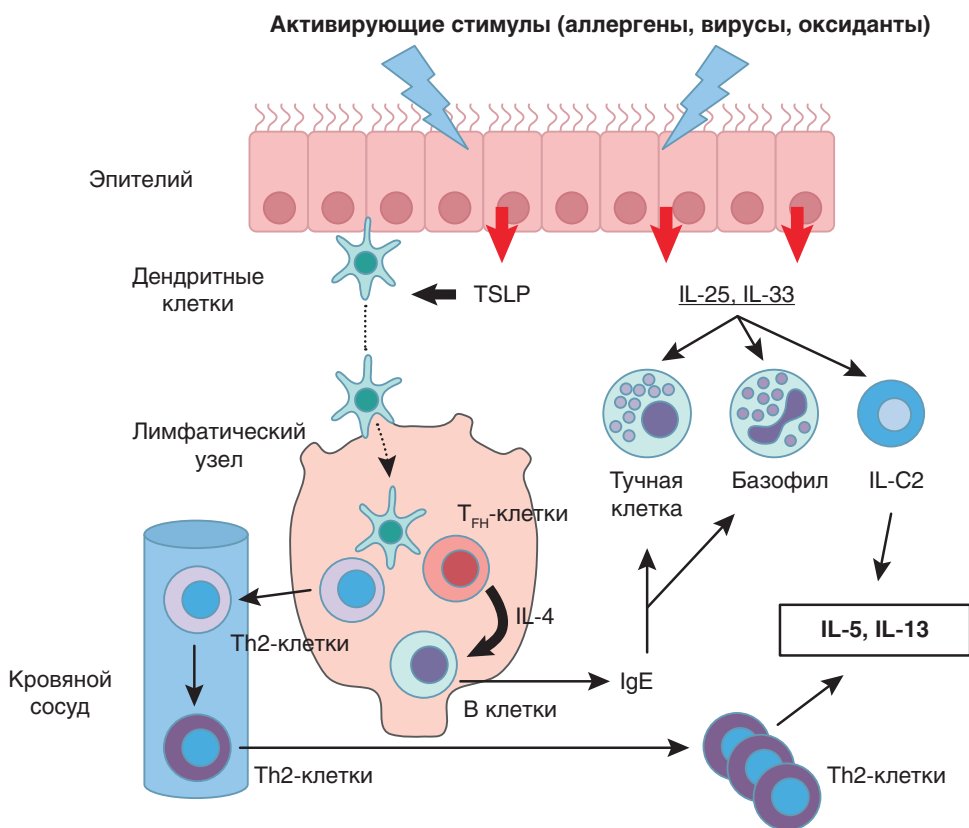


Рис. 8.8. Развитие Th2-иммунного ответа в нижних дыхательных путях (адаптировано из [194]). (TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; IL — интерлейкины; IL-C2 — врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; T_{H1} — фолликулярные хелперные Т-клетки, детали — в тексте)

ген-ассоциированные молекулярные структуры на микробах (PAMP) или молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением (DAMP), высвобождаемые эдogenous клетками в период воспаления или клеточного стресса. Другие паттерн-распознающие рецепторы на эпителиальных клетках дыхательных путей включают TLR и рецепторы тревоги, такие как мочевая кислота и аденозинтрифосфат, которые являются эндогенными молекулами, сигнализирующими о повреждении. Активация определенного паттерна распознающих молекул на эпителиальных клетках дыхательных путей может запускать высвобождение различных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов, липидных медиаторов, оксида азота и реактивных форм кислорода. Действие этих медиаторов приводит к рекрутменту лейкоцитов из циркулирующей крови в дыхательные пути, регуляции тонуса дыхательных путей и секреции слизи, промотирует антимикробную и противовирусную активность [132]. Высвобождение эпителиальных цитокинов, особенно таких как IL-25, -33 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин), является ключевым событием в запуске Th2-ответа и аллергического воспаления при БА [194, 196] (см. рис. 8.8). В частности, IL-25, -33 и TSLP, высвободившиеся из эпителиальных клеток в результате воздействия аллергенного стимула, нацелены на резидентные гемопоэтические клетки, чтобы индуцировать приток воспалительных клеток и активацию и мобилизацию ДК. ДК представляют собой специализированные иммунные клетки, которые экспрессируют молекулы МНС-II, используя их для осуществления Th2-ответа на чужеродные белки, такие как ингаляционные аллергены. ДК необходимы для дифференцировки наивных Т-клеток в Т-хелперы, в том числе в Th2-клетки. Незрелые ДК из костного мозга направляются в дыхательные пути также под влиянием сигналов эпителиальных клеток. Оказавшись в слизистой оболочке дыхательных путей, ДК своими отростками интегрируются между эпителиальными клетками и формируют плотные соединения с ними, поддерживая целостность эпителиального барьера. В такой позиции ДК захватывают ингаляционные аллергены, процессируют их до линейных пептидов и представляют на своей поверхности как часть гетеродимерного комплекса МНС-II. Эпителиальные цитокины, особенно TSLP, способствуют мобилизации ДК в локальные лимфатические узлы, где они активируют наивные CD4⁺-Т-клетки в IL-4-компетентные. Эти IL-4-компетентные Т-клетки в лимфатическом узле мигрируют в В-клеточные зоны, где они дифференцируются в T_{FH}. Кроме того, они попадают в циркуляцию для завершения созревания как Th2-клетки (см. рис. 8.8). В то время как IL-4-секретирующие развивающиеся T_{FH}-клетки в парафолликулярных В-клеточных зонах и зародышевых центрах обуславливают переключение

на синтез IgE в В-клетках, Th2-клетки, которые мигрируют в эпителий слизистой оболочки дыхательных путей и подслизистые ткани, секретируют IL-5 и -13, таким образом обуславливая характерные патологические черты астмы, включая эозинофильное воспаление и ремоделирование в эпителии и подслизистом слое [132, 196].


Большинство ингаляционных аллергенов являются «слабыми» аллергенами и должны вызывать иммунную толерантность. В настоящий момент не до конца понятен механизм нарушения этой толерантности у пациентов с БА, однако этот процесс может зависеть и от свойств аллергенов. Некоторые аллергены меняют свои физические свойства и размеры, что способствует прониканию их в нижние дыхательные пути, некоторые — обладают протеолитической активностью, помогающей преодолеть слизистый барьер, другие — обладают свойствами молекулярной мимикрии и способны активировать рецепторы врожденного иммунитета на эпителиальных клетках и других антиген-презентирующих клетках. Например, аллергены КДП имеют папаиноподобные цистеиновые протеазы и связывающий липиды и обладающий мимикрией пептид MD-2, способный усиливать TLR4-сигналы [197], тогда как многие другие аллергены содержат хитин, вызывающий лейкотриен-индуцированную инфильтрацию эозинофилами и базофилами, и приводит к альтернативной активации макрофагов [198]. Нормальная толерантность в дыхательных путях также может быть нарушена из-за изменения функции регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg). T-reg могут вызвать периферическую толерантность к аллергенам через прямое взаимодействие с ДК или в результате конкуренции с наивными Т-клетками за факторы роста и дифференцировки [199]. Другим возможным механизмом является секреция Treg таких цитокинов, как IL-10 и TGFβ, которые обладают толерантной активностью, проявляющейся синтезом невоспалительных изотипов IgG4 и IgA, регуляторным влиянием на Т-клетки и ДК. Хотя конкретных доказательств для дисфункции Treg-клеток при БА недостаточно, тем не менее их центральная роль в регуляции иммунного ответа хорошо известна [200].

Вирусные инфекции — одни из самых важных триггеров, участвующих в инициации астмы. Эпителиальные клетки дыхательных путей рассматриваются как активные стражи и координаторы противовирусного ответа в легких. Они являются основными клетками, продуцирующими IFN, и экспрессируют сотни IFN-стимулированных генов в ответ на вирусную инфекцию. IFN-гены кодируют белки, которые ингибируют вирусную продукцию прямо или косвенно путем активации иммунных клеток, убивая пораженные вирусом клетки, а STAT1 является ключевым регулятором экспрессии этих генов [201]. Функциональный уровень противовирусного ответа коррелирует со

степенью защиты организма, поэтому возможно, что дефицит в интерфероновом ответе делает некоторых людей восприимчивыми к вирус-индуцированному дебюту БА и/или вирус-индуцированному обострению уже существующей астмы. Данные, полученные из экспериментальных исследований на животных и из эпидемиологических исследований, свидетельствуют, что более тяжелые вирусные инфекции с большей вероятностью приводят к формированию БА [202]. Хотя в некоторых исследованиях был показан дефицит в продукции IFN β и λ эпителиальными клетками больных БА в ответ на риновирусную инфекции дыхательных путей [203, 204], тем не менее пока нельзя определенно сказать, что дефект в IFN-зависимом контроле вирусной репликации является механизмом, запускающим БА или инициирующим ее обострение [201, 205].

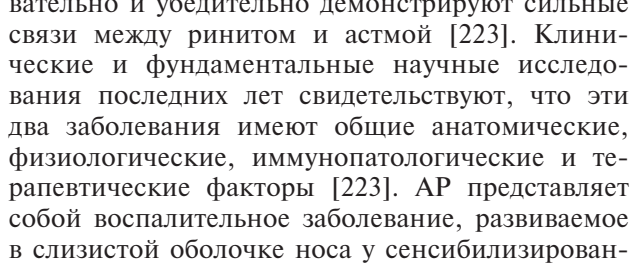
IL-33, цитокин эпителиальных клеток, относящийся к семейству IL-1 цитокинов, является ключевым медиатором Th2-ответа при БА. Главной цитокиновой активностью IL-33 является содействие Th2-воспалению через высвобождение Th2-цитокинов ST2 (высокоаффинный рецептор IL1RL1)-несущими клетками. ST2 экспрессируется на широком спектре иммунных клеток, относящихся как к врожденному, так и адаптивно-иммунитету: CD4⁺-Т-клетки, ТК, базофилы и IL-C2. Хотя CD4⁺-Т-клетки являются основным источником Th2-цитокинов в дыхательных путях, но IL-C2-клетки получают все большее признание в качестве редкого, но потенциально важного источника цитокинов [206]. Акцент на IL-33 в качестве ключевого посредника между клетками эпителия и Th2-иммунным ответом при астме проистекает из нескольких генетических исследований, которые последовательно нашли ассоциацию между астмой и генетическими полиморфизмами на IL-33- и ST2-локусе [207–210]. Интересно, что генетические полиморфизмы в ST2 связаны с низким уровнем циркулирующего sST2 (растворимая форма ST2, действующая как мощный негативный регулятор внеклеточной активности IL-33) и большим числом эозинофилов в периферической крови [161], стало быть, относительный дефицит в sST2 может быть одним из механизмов Th2-воспаления.

Как было описано выше, продукция аллерген-специфических IgE требует, чтобы аллергены, захваченные дендритными или другими антиген-презентирующими клетками, были представлены в присутствии IL-4 антиген-наивным Т-клеткам, что приводит к дифференцировке последних в Th2-лимфоциты. IL-4 также вызывает переключение В-клеток на продукцию IgE-АТ [211]. Примечательно, что IL-4-продуцирующие клетки, которые взаимодействуют с В-клетками во вторичных лимфоидных органах, являются T_{H1}-клетками, а не Th2-лимфоцитами [212]. Существуют два вида рецепторов к IgE — FcεRI

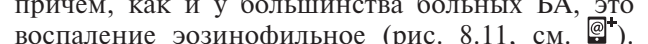
и FcεRII. FcεRI — высокоаффинный рецептор с преимущественной локализацией на тучных клетках и базофилах; FcεRII (CD23) — низкоаффинный рецептор, локализованный на эпителиальных клетках, В-клетках и миелоидных клетках [213, 214]. Аллерген-специфические IgE-АТ, образующиеся в избытке при контакте с аллергеном у предрасположенных к атопии людей, фиксируются на высокоаффинных рецепторах к ним, локализованных на тучных клетках. Это приводит к сенсibilизации клеток и слизистой оболочки дыхательных путей. Последующий контакт с аллергеном и вызванная им агрегация IgE на поверхности клетки приводят к активации тучной клетки и высвобождению из нее биологически-активных медиаторов (рис. 8.9, см. ). Преформированные медиаторы, содержащиеся в цитоплазматических гранулах клетки, включают: гистамин, серотонин, триптазу, протеазы и гепарин. Другие продукты синтезируются *de novo* и включают липидные медиаторы (лейкотриены В4 и С4, простагландин D2, фактор активации тромбоцитов) и цитокины. Надо отметить, что высвобождение преформированных и вновь образованных медиаторов происходит очень быстро, в течение минут после контакта с аллергеном. Воздействие медиаторов на эндотелиальные клетки сосудов и нейрорецепторы слизистой оболочки дыхательных путей приводит к возникновению клинических симптомов БА или АР. Это ранняя фаза аллергического ответа, разрешающаяся в течение 1–3 ч. Однако спустя 2–6 ч развивается более или менее выраженная поздняя фаза аллергической реакции, для которой не требуется дополнительного контакта с аллергеном и которая продолжается 24–48 ч. Поздняя фаза аллергического ответа обусловлена эозинофилами и Т-лимфоцитами. В этот период увеличиваются количество эозинофилов в слизистой оболочке, их активация и выживаемость. Изменения в клеточном составе во время поздней аллергической реакции, вызванные поступлением и активацией эозинофилов, базофилов, Th2-лимфоцитов, поддерживают активность ТК и приводят к развитию хронического воспаления и формированию специфической и неспецифической ГДП [215, 216]. Надо сказать, что IgE-обусловленные реакции составляют основу патогенетического механизма в большинстве случаев БА.

Бронхиальная астма и другие атопические болезни

Для атопической БА характерна взаимосвязь с АтД и АР. И хотя рост заболеваемости БА был отмечен раньше, увеличение заболеваемости АтД и АР имело аналогичную динамику. Распространенность АтД увеличилась в 2–3 раза за последние 30 лет и в настоящее время достигает уровня 10–20% детской популяции [217]. АтД предвещает развитие БА и АР и является отправной точкой для последующего формирования респираторной аллергии. Анализ 13 проспектив-

ных когортных исследований, включавших в том числе исследования по наблюдению за детьми с рождения, показал, что дети с АтД в раннем детстве имеют в 2,14 раза выше шанс развития БА по сравнению с детьми без АтД [218]. В другом исследовании распространенность АР и БА у 2270 детей с диагностированным врачом АтД составила почти 66%, т.е. к 3-летнему возрасту эти дети имели симптомы АР или БА либо обоих заболеваний, причем наличие этих заболеваний коррелировало с плохим контролем АтД [219]. По данным исследований, приблизительно 45% больных АтД развивают в дальнейшем БА, а 30–40% — АР [220]. Известное Тасманское исследование, оценившее влияние АтД на развитие астмы на протяжении длительного периода от детства до взрослой жизни, обнаружило, что наличие АтД в детстве в значительной степени связано с впервые выявленной астмой в разные возрастные этапы жизни: в период до подросткового возраста (ОР 1,70; 95% ДИ 1,05–2,75), подростковый возраст (ОР 2,14; 1,33–3,46) и взрослая жизнь (отношение рисков 1,63; 1,28–2,09), а в целом в возрасте от 8 до 44 лет (ОР 1,73; 1,42–2,12) [221]. Это исследование наводит на мысль, что атопический марш прогрессирует и после детства. Степень тяжести АтД является фактором риска развития респираторной аллергии. Результаты исследований показывают, что при тяжелом АтД риск развития БА составляет 70%, при легком — 30%, а в целом среди всех детей — 8–10%. Выше уже говорилось, что наибольший риск развития БА среди пациентов с АтД имеют люди с мутациями в гене филагрина, белка, который играет ключевую роль в формировании корнифицированного эпителия и образовании эпидермального барьера, защищающего организм от действия различных токсичных соединений [185]. Приблизительно у половины больных АтД выявляются мутации в гене филагрина. Отмечено, что мутации филагрина-гена ассоциированы с повышенным риском развития БА, но только у пациентов с АтД (рис. 8.10, см.  [222]. Лечение и профилактика АтД должны быть направлены не только на предотвращение обострений кожного процесса, но и на то, чтобы предупредить развитие аллергического марша. Своевременная диагностика и правильное лечение АтД могут предотвратить дальнейшую гиперпродукцию IgE АТ и развитие аллергических реакций в коже, легких и носу.

Эпидемиологические исследования последовательно и убедительно демонстрируют сильные связи между ринитом и астмой [223]. Клинические и фундаментальные научные исследования последних лет свидетельствуют, что эти два заболевания имеют общие анатомические, физиологические, иммунопатологические и терапевтические факторы [223]. АР представляет собой воспалительное заболевание, развиваемое в слизистой оболочке носа у сенсibilизирован-

ных пациентов в ответ на контакт с аллергенами, причем, как и у большинства больных БА, это воспаление эозинофильное (рис. 8.11, см. .

Важность проблемы АР обусловлена высокой распространенностью заболевания, существенным влиянием на качество жизни пациентов, на профессиональную деятельность и способность к обучению, а также его тесной связью с БА. Большинство пациентов с БА отмечают сопутствующий ринит, подтверждая концепцию «одни дыхательные пути — одна болезнь». По результатам исследований, более 80% больных астмой страдают от симптомов ринита и от 10 до 40% больных ринитом имеют БА [223]. Многие пациенты с АР имеют повышенную БГР, а особенно высокий риск развития астмы имеют пациенты с тяжелыми, персистирующими симптомами ринита и синусита. В целом, как показывают исследования, пациенты, страдающие АР, имеют по крайней мере в 3 раза больше шанс заболеть астмой по сравнению со здоровыми лицами, и, как правило, ринит предшествует формированию астмы (у 32–49% больных) [65, 223, 224]. Неконтролируемый АР влияет на течение БА. Улучшение симптомов ринита сопровождается улучшением симптомов сопутствующей бронхиальной астмы, и наоборот: ухудшение симптомов ринита ассоциировано с утяжелением и персистенцией астматических симптомов. Эта взаимосвязь происходит от единства триггерных и патогенетических факторов АР и БА, особенно если речь идет об атопической природе болезни, а также от внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями (рис. 8.12) [225].

Несколько механизмов могут участвовать в формировании дисфункции нижних дыхательных путей при АР (см. рис. 8.12): блокада носового дыхания, приводящая к увеличению контакта нижних дыхательных путей с сухим, холодным воздухом и аллергенами, легочная аспирация назального содержимого, назобронхиальный рефлекс и поступление провоспалительных клеток и медиаторов в системный кровоток. Вероятно, индукция локального воспаления через системный кровоток наиболее значима. Аллергенная провокация, вызванная в каком-либо органе у пациента с аллергическим заболеванием, вызывает продукцию провоспалительных клеток в костном мозге. После высвобождения и дифференциации клеток-предшественников эозинофилы, базофилы и ТК рекрутируются в ткани, обеспечивая развитие и поддержание в них аллергического воспаления [226–229]. Понимание молекулярных основ сигнальных процессов, которые приводят к этим системным ответам между органом-мишенью, особенно дыхательными путями, и костным мозгом, может открыть новые возможности в терапии аллергических воспалительных заболеваний.

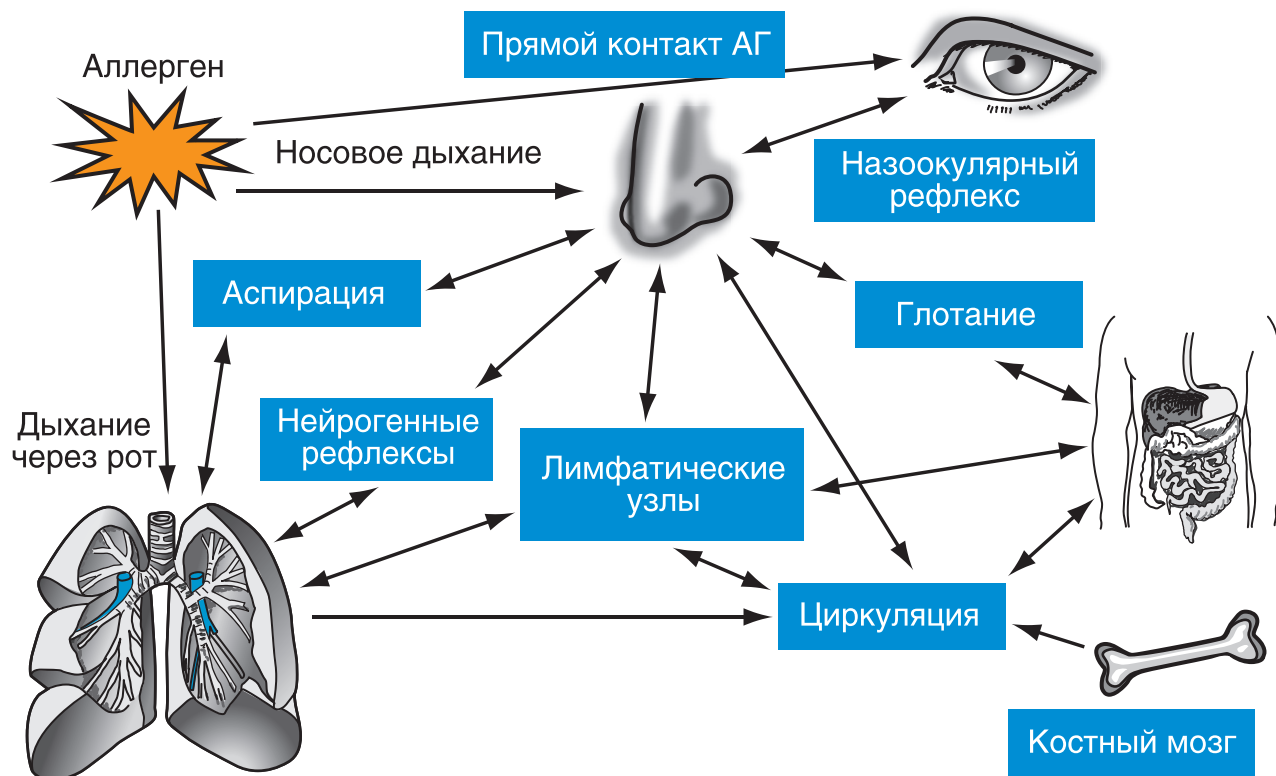


Рис. 8.12. Системные взаимосвязи аллергических болезней (адаптировано из [225])

Механизмы хронического воспаления при бронхиальной астме: клетки и медиаторы

Механизмы персистенции Th2-иммунного ответа при БА не до конца понятны. Возможно, что генетически запрограммированный аномальный иммунный ответ становится фиксированным вследствие того, что устанавливается он в течение критического временного окна, в раннем детском возрасте, когда иммунная система пластична. В этот период эпителиальные клетки особенно чувствительны к эпигенетическому воздействию, приводящему к стойким изменениям в поведении клеток. Эпигенетические изменения включают метилирование ДНК или посттрансляционную модификацию аминокислотных хвостов гистонов путем ацетилирования, фосфорилирования, метилирования, сумоилирования или убиквитинирования [230, 231]. Поэтому эпигенетические изменения сохраняются в делящихся клетках, они обеспечивают механизм, посредством которого факторы окружающей среды могут вызвать устойчивые изменения в фенотипе без изменений генотипа. Большинство эпигенетических изменений происходит внутриутробно и вскоре после рождения, т.е. в период, который совпадает с периодом наибольшей восприимчивости к триггерам окружающей среды, вызывающим БА. Надо сказать, что, хотя эпигенетическая гипотеза является привлекательной, все же пока существует мало прямых доказательств воплощения ее при БА [132].

Согласно современным концепциям, считается, что начальные события в эпителии дыхательных путей с участием таких регуляторов, как IL-33, resultируются в повышении активности Th2-цитокинов в слизистой оболочке дыхательных путей, секретируемых главным образом CD4⁺-Т-клетками, приводящими к каскаду последующих событий, включая IgE-опосредованную гиперчувствительность, активацию эпителиальных клеток дыхательных путей, хемоаттракцию эффекторных клеток (мастоцитов, эозинофилов, базофилов) и ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса (см. рис. 8.13) [232].

CD4⁺-клетки

CD4⁺-Т-лимфоциты — популяция лимфоцитов, классифицируемых на основании их функций и секретируемых специфических цитокинов (IL-4, -5, -9, -13). CD4⁺-Th2-лимфоциты вовлечены в иммунный ответ против гельминтов и паразитов и определяют основной механизм формирования атопических заболеваний и БА, а IL-4 является наиболее мощным Th2-поляризационным фактором [233]. Существуют свидетельства, что при БА в дыхательных путях отмечается избыток CD4⁺-Th2-лимфоцитов. Жидкость БАЛ, полученная от больных БА, содержит повышенное число Т-клеток, экспрессирующих мРНК для IL-4 и -5 (но не IFN γ) [234]. Последующие исследования также подтвердили либо повышение числа Th2-лимфоцитов или повышенную транскрипцию Th2-цитокинов,

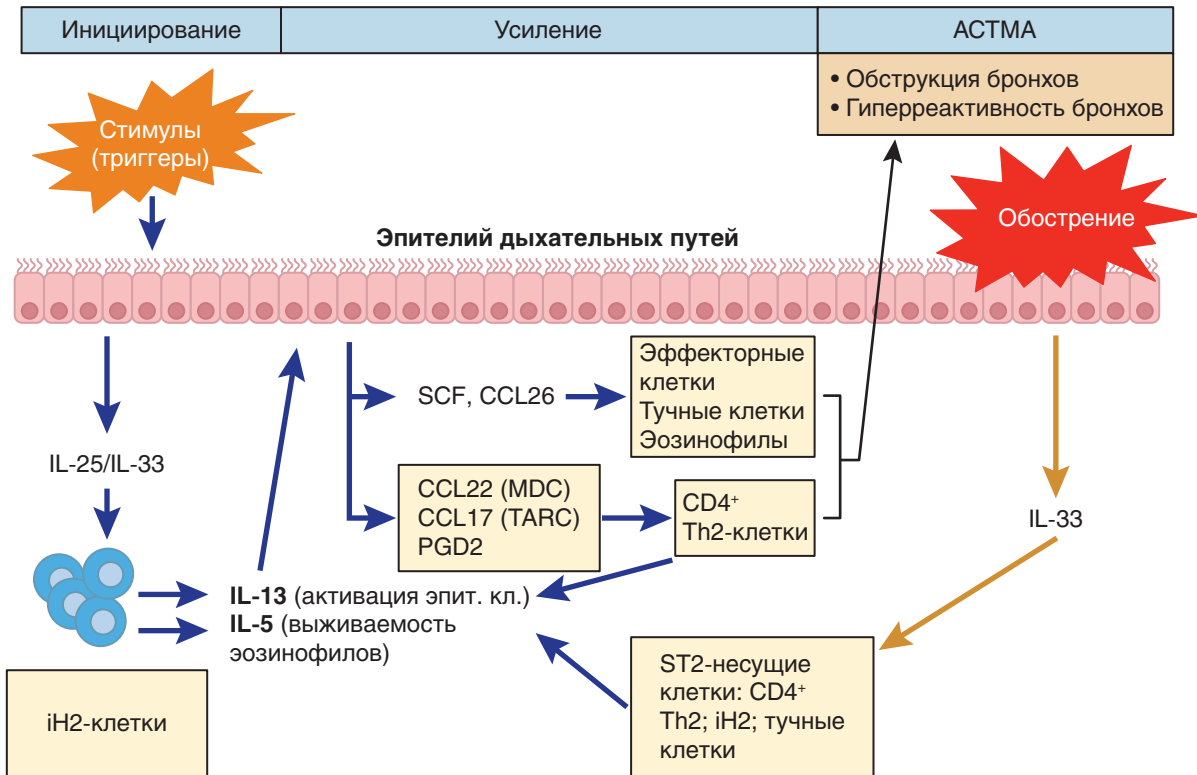


Рис. 8.13. Схематическая роль эпителия дыхательных путей в инициации и усилении Th2-иммунного ответа (CC — хемокины и другие медиаторы; SCF — фактор стволовых клеток; PGD2 — простагландин D2; iH2 — врожденные хелперные клетки 2-го типа; ST2 — высокоаффинный рецептор IL-1RL1), адаптировано из [232]

либо их активность в дыхательных путях больных БА [235, 236]. CD4⁺-Th2-клетки не единственный источник цитокинов Th2-профиля, поскольку ТК, базофилы и IL-C2-клетки также секретируют эти цитокины, но CD4⁺-Т-лимфоциты все же являются основными источниками и играют главную роль в хроническом течении заболевания. CD4⁺-Th2-клетки являются носителями хемокинового рецептора CCR4⁺ и отвечают на CCL17 (также называемый тимусом и активацией регулируемый хемокин (TARC)), который производят эпителиальные клетки и который важен для аккумуляции Th2-клеток в дыхательных путях (см. рис. 8.13).

CD4⁺-Th2-клетки имеют множество других рецепторов, включая CRTH2, ST2, TSLPR и IL-17BR, это означает, что они могут отвечать на PGD2, IL-33, TSLP и IL-25 соответственно [237]. Как известно, IL-5, секретируемый Th2-клетками, обуславливает тканевую эозинофилию, IL-9 — гиперплазию ТК, а IL-13 вызывает активацию эпителиальных клеток, о чем уже говорилось выше.

Эпителиальные клетки дыхательных путей

Объективные исследования экспрессии генов в эпителиальных клетках дыхательных путей показывают генетический профиль, соответствующий активации IL-13 [238]. Генные транскрипты для IL-13, собственно, в эпителии дыхательных путей редки, и их легче обнаружить в подслизистой ткани или в клетках мокроты [235]. Стало быть, кле-

точный источник IL-13 находится в подслизистом или в супрамукозальном слизистом слое. Эти IL-13-продуцирующие клетки представляют собой в основном CD4⁺-Т-клетки, но ILC2-клетки и ТК также участвуют. IL-13 имеет множество эффектов на эпителиальные клетки дыхательных путей [232]. Активируемые IL-13 гены включают эотаксину (особенно эотаксин-3, также называется CCL26), CCL17 (TARC) и фактор стволовых клеток, которые обеспечивают хемотаксис или выживание для эозинофилов, CD4⁺-Th2-клеток, ТК соответственно. Также IL-13 является активатором iNOS, периостина и некоторых генов муцина. iNOS катализирует продукцию NO из L-аргинина и NO в выдыхаемом воздухе, может таким образом использоваться в качестве маркера IL-13 активации в эпителии дыхательных путей [239]. Вследствие того что iNOS стероидочувствительный ген, у пациентов с БА, принимающих глюкокортикоидные препараты, уровень NO в выдыхаемом воздухе обычно низкий [240].

Периостин является секретируемым белком из семейства фасциклинов (витамин К-зависимые протеины), который взаимодействует с интегринами, TGFβ и матричными белками, чтобы инициировать множество биологических эффектов, включая пролиферацию и миграцию клеток, регулирование Treg-клеток и модуляцию биомеханических свойств коллагена [241]. Ген периостина имеет высокую экспрессию в эпителиальных клет-

ках дыхательных путей, но сам белок периостин практически не определяется в эпителиальных клетках, так как быстро секретируется в базальном направлении, где в субэпителиальном матриксе предполагается, что он связывает и уплотняет коллаген [241]. В этом месте периостин является также доступным для системной циркуляции через субэпителиальные бронхиальные венозные сплетения. Таким образом, периостин может быть полезным биомаркером IL-13 обусловленной активации эпителиальных клеток дыхательных путей, определяемым в крови [242]. Биологические последствия повышенной регуляции периостина при астме пока до конца не определены. Хотя исследования *in vitro* показывают, что периостин мощно активирует TGF β в эпителиальных клетках, вызывая эпителиально-мезенхимальную трансформацию [241], однако не существует доказательств, что эпителиально-мезенхимальная трансформация имеет место *in vivo* при БА. Мыши, дефицитные по периостину, имеют преувеличенный ответ на ингаляционные аллергены, что позволяет предполагать протективную функцию периостина в дыхательных путях, возможно, через его влияние на TGF β и функцию Treg-клеток [243]. Функция различных других белков в дыхательном эпителии нарушается под влиянием IL-13, в том числе генов муцина [235, 244]. Обобщая, надо сказать, что, хотя такие эпителиальные цитокины, как IL-33, являются важными для инициации и, возможно, персистенции БА, активация эпителиальных клеток с помощью IL-13 является необходимым усиливающим механизмом в патофизиологии БА (см. рис. 8.13) [132].

Эозинофилы

Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях — отличительный признак БА [245]. Еще в 1992 г. J. Vousquet и соавт. показали, что эозинофильное воспаление в дыхательных путях коррелирует с тяжестью БА [246]. Эозинофилы — основные эффекторные клетки, ответственные за воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхов, которые они реализуют с помощью мощных цитоплазматических белков, содержащихся в их гранулах, и благодаря способности вырабатывать цитокины. Эозинофильные белки включают главный основной протеин (МВР), эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильную пероксидазу (ЕРО) и эозинофильный нейротоксин (EDN) [245]. МВР проявляет цитотоксичность в отношении гельминтов и может нарушить целостность липидного бислоя в клетках млекопитающих, таким образом вызывая повреждение эпителия [245]. Он также является антагонистом М2-мускариновых рецепторов дыхательных путей, которые обеспечивают отрицательную обратную связь, ограничивающую нейротрансмиссию и бронхоконстрикцию, вызванную ацетилхолином [245, 247]. ЕСР и EDN имеют рибонуклеазную

активность, которая обуславливает нейротоксические эффекты, и оба протеина обладают антивирусной активностью [246]. Цитотоксичность ЕСР продемонстрирована в отношении эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Кроме того, ЕСР обладает иммуномодулирующими свойствами, так как воздействует на лимфоциты и стимулирует иммунный ответ Th2-типа [245, 247]. Активные формы кислорода, генерируемые ЕРО эозинофилов, индуцируют окислительный стресс и последующую гибель клеток путем апоптоза и некроза [247]. Таким образом, действие протеинов эозинофильных гранул приводит к усилению нейрообусловленной бронхоконстрикции и активации и повреждению эпителиальных клеток дыхательных путей. Кроме этого, эозинофилы способны синтезировать многочисленные цитокины и факторы роста, которые обеспечивают взаимодействие эозинофилов с другими клетками иммунного ответа и воспаления. Это провоспалительные цитокины: IL-2, -4, -5, -10, -12, -13, -16, -18 и TGF α/β , хемокины (RANTES, эотаксин-1) и липидные медиаторы (фактор активации тромбоцитов и лейкотриен С4). Эозинофилы могут влиять на развитие тканей, гомеостаз и процессы репарации, регулируют иммунный ответ и проявляют провоспалительные эффекторные функции [247]. Цитокины эозинофилов, такие как TGF α и TGF β , участвуют в механизме секреции муцина и формировании фиброза бронхиальной стенки [248].

Эозинофилия мокроты коррелирует с выраженностью симптомов, тяжестью БА и снижением функции легких [249]. В исследовании, включившем 41 взрослого пациента с стабильной БА разной степени тяжести, выявлена связь между выраженностью эозинофилии мокроты, редуцированным апоптозом эозинофилов и клинической тяжестью БА [250]. В другом исследовании показана связь эозинофилии дыхательных путей с обострениями БА. Пациенты с частыми обострениями БА имели высокий уровень эозинофилов в мокроте (>25%), несмотря на высокие дозы получаемых ИГК (>2000 мкг беклометазона дипропионата[®]) [251]. Показана высокая корреляция между эозинофилией дыхательных путей и периферической крови при БА, это свидетельствует в пользу того, что эозинофилы крови могут быть маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях у больных БА [252].

Тучные клетки

ТК давно известны как центральные эффекторные клетки при БА (см. рис. 8.9), и многими исследованиями показано повышение числа ТК в слизистой оболочке бронхов и в секретах при БА [253–256]. Важность ТК недавно была еще раз подчеркнута результатами генетических микрочиповых исследований при астме и лучшим пониманием IL-33/ST2 биологии. В частности, показано, что гены ТК являются одними из наиболее активируемых генов при БА [238].

Иммунолокализационные исследования подтверждают повышенное число эпителиальных ТК, характеризующихся высокой экспрессией триптазы и карбоксипептидазы А3 и низкой экспрессией химазы [255]. Другие исследования отмечают подслизистую локализацию ТК, где они могут участвовать в гиперплазии гладких мышц и ГДП [256]. ТК конститутивно экспрессируют множество рецепторов на своей поверхности, в том числе и FcεRI и ST2. Как уже описывалось выше, связывание FcεRI IgE-антигенным комплексом приводит к дегрануляции ТК и высвобождению преформированных и вновь образованных медиаторов. Эта активация ТК хорошо известна, в отличие от ST2-обусловленной активации ТК, которая также, возможно, важна в патогенезе БА. В частности, IL-33 связывается с ST2 на тучных клетках, приводя к повышению их выживаемости и обеспечивая стимул к секреции IL-6, -8 и -13 [257]. IL-33-опосредованная активация ТК может иметь особое значение в патофизиологии обострений астмы, когда IL-33 высвобождается из эпителиальных клеток в качестве сигнала тревоги. Действительно, ТК могут быть клеточным источником высоких уровней IL-6 и -8, обнаруживаемых в секретах дыхательных путей при обострении тяжелой астмы [258, 259].

Базофилы

Базофилы — циркулирующие гранулоциты, которые отвечают на аллергические раздражители миграцией и накоплением в местах аллергического воспаления [260, 261]. Они содержат цитоплазматические гранулы с аналогичными уровнями гистамина на клетку, как и ТК. Напротив, количество триптазы в базофилах меньше 1% содержания в тучных клетках [261]. Связывание фиксированных на FcεRI IgE-АТ-аллергеном приводит к дегрануляции базофилов и высвобождению из них медиаторов, преимущественно гистамина. Кроме этого эпителиальные клеточные цитокины, включая IL-33 и TSLP, связываются с ST2-или TSLP-рецепторами на базофилах и вызывают секрецию ими цитокинов, особенно IL-4 [262]. В последнее время роль базофилов в иммунных реакциях 2-го типа становится более понятной [263]. Например, в мышинной модели эозинофильного эзофагита базофилы необходимы для эозинофильного и Th2-цитокинового ответов [264], однако аналогичная информация о центральной роли базофилов в иммунном ответе при астме в настоящее время отсутствует [132].

Макрофаги

Макрофаги находятся в избытке в легких и дифференцируются в разные фенотипы в зависимости от сигналов, которые они получают. Воздействие IFN γ, TNF-α или липополисахаридов приводит к дифференциации макрофагов в классический активированный (M1) фенотип

[265]. Этот фенотип макрофагов имеет важную роль в защите против внутриклеточных патогенов. Хотя M1-макрофаги вовлечены в неатопическую БА и некоторые подтипы тяжелой астмы, альтернативно активированные M2-макрофаги чаще связаны с БА. Иммунные реакции 2-го типа приводят легочные макрофаги к M2-фенотипу, который характеризуется повышенной экспрессией маннозных рецепторов и трансглутаминазы 2 у человека и мышей и активацией экспрессии аргиназы-1, хитиназы-3-подобного белка-3 (также известного, как YM1) и резистин-подобной молекулы-α (так же известной, как FIZZ1) только у мышей [266]. Маркеры M2-макрофагов найдены при БА в некоторых исследованиях [267], но в других — нет [268]. Легочные макрофаги способны секретировать большое количество воспалительных медиаторов, но их роль в патогенезе БА остается пока не ясной [132].

Продукты обмена арахидоновой кислоты: лейкотриены, простагландины и липоксины

Важными медиаторами, участвующими в патогенезе БА, являются *цистеиниловые лейкотриены* (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами и образующиеся в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному (5-ЛО) пути из ФЛ-клеточной мембраны под действием фосфолипазы А2 (см. рис. 8.14). Цистеиниловые лейкотриены (Цис-ЛТ) генерируются эозинофилами, базофилами, ТК, макрофагами и миелоидными ДК [211]. Ацетилсалициловая кислота и НПВС являются ингибиторами циклооксигеназы-1 — фермента, наряду с 5-ЛО участвующего в обмене арахидоновой кислоты и контролирующего образование простагландинов и тромбоксанов (см. рис. 8.14), поэтому при аспириновой БА, сопровождаемой непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и НПВС, особенно значим уровень Цис-ЛТ. Цис-ЛТ активируют, по крайней мере, два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов, причем в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме этого, данные медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза [269, 270]. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и АР, осуществляются через активацию специфических Цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках.

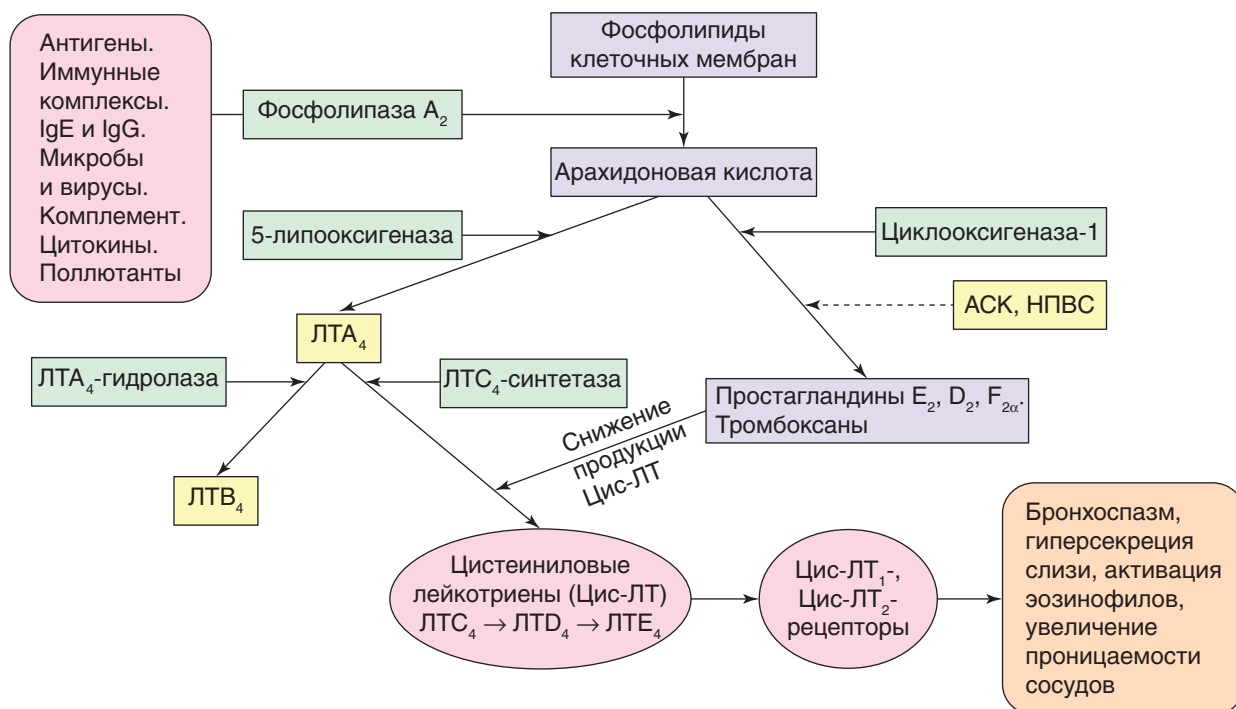


Рис. 8.14. Схема метаболизма арахидоновой кислоты (АСК — ацетилсалициловая кислота, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, Цис-ЛТ — цистеиниловые лейкотриены)

Препараты, ингибирующие продукцию Цис-ЛТ, включают zileuton[®] (ингибитор 5-липооксигеназы), монтелукаст и зафирлукаст (селективные антагонисты Цис-ЛТ₁-рецептора), эффективные в терапии БА, особенно у пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) и триадой Samter [непереносимость ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]), полипоз носа и астма].

Простагландины образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназным путем в результате действия простагландин-синтазных ферментов и циклооксигеназы. PGD2 является наиболее значимым в патогенезе астмы, а ТК — наиболее важные источники этого простааноида, хотя Th2-клетки, дендритные и эпителиальные клетки дыхательных путей также продуцируют PGD2 в относительно небольшом количестве [271, 272]. Доказано, что PGD2 участвует в бронхоспастическом ответе дыхательных путей на ингаляцию аллергенов у больных БА. Провокация специфическим аллергеном вызывает быстрое и значительное повышение уровня PGD2 в жидкости БАЛ [273], а ингаляция собственно PGD2 приводит к бронхоспазму и эозинофилии слизистой оболочки бронхов [274]. PGD2 реализует свои биологические эффекты, взаимодействуя с тремя типами рецепторов DP1/DP, TP и CRTH2/DP2, которые экспрессируются совокупно на гемопоэтических, дендритных, эпителиальных, бокаловидных, эндотелиальных клетках и на тромбоцитах [272]. В последние годы в клинических исследованиях активно изучаются низкомолеку-

лярные блокаторы рецепторов CRTH2 в качестве возможной терапии БА, АР и АтД.

Липоксины также являются продуктами обмена арахидоновой кислоты и ω-3 жирных кислот. Их роль в БА менее изучена по сравнению с другими липидными медиаторами, считается, что они являются регуляторными медиаторами, подавляющими воспаление и быстро инактивирующимися. Противовоспалительные их свойства включают подавление активации и продвижения гранулоцитов, стимулирование фагоцитоза апоптотических гранулоцитов макрофагами, блокаду высвобождения провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и цитокинов и хемокинов эпителиальными клетками. Липоксин А4 также предотвращает PGD2-стимулированное высвобождение IL-13 из IL-C2-клеток [132].

Нервы и нервные рецепторы в патогенезе астмы

Легкие являются высокоиннервируемым органом, и пептидергические, холинергические, адренергические и другие нейрогенные медиаторы и их рецепторы могут модулировать тонус и воспаление дыхательных путей [275].

Агонисты адренергических рецепторов и антагонисты холинергических рецепторов составляют основу бронхолитической терапии БА. Термин «нейрогенное воспаление» относится к воспалительным реакциям, вызванным тахикининами, которые активируют специфические рецепторы как часть неадренергической нехолинергической нервной системы (НАНХ) [276]. Возбуждающие НАНХ эффекты опосредованы высвобождением

тахикининов, таких как нейрокинин А и субстанция Р, действующими на NK1- и NK2-рецепторы. NK1-рецепторы опосредуют секрецию желез, экстравазацию плазмы, расширение кровеносных сосудов, адгезию лейкоцитов, в то время как NK2-рецепторы опосредуют сокращения гладких мышц дыхательных путей. Ингибирующие НАНХ эффекты, как полагают, опосредуются главным образом вазоактивным интестинальным пептидом и оксидом азота. Свидетельства участия НАНХ-системы при БА получены в исследованиях, показавших, что больные БА развивают бронхоспазм после ингаляции нейрокинина А или субстанции Р [277]. Отмечено, что, хотя антагонист рецептора NK1/NK2 защищает пациентов с БА против брадикинин-индуцированного бронхоспазма, селективный антагонист рецептора NK1 не обладает протективным эффектом в отношении кашля и бронхоспазма, вызванных ингаляцией гипертонического раствора [278].

Парасимпатическая нервная система составляет важную часть нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц, так как парасимпатические нервы иннервируют гладкую мускулатуру дыхательных путей. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы, три типа которых (M1, M2 и M3) существуют в дыхательных путях человека. Раздражение афферентных нервных окончаний в дыхательных путях в результате нарушения целостности эпителия под воздействием медиаторов эозинофилов (например, главного основного протеина) является важным механизмом ГДП, обусловленной блуждающим нервом, у больных БА [279]. Избыточная продукция слизи подслизистыми железами бронхов — один из патологических симптомов при БА, участвующий в формировании бронхиальной обструкции. Эти железы иннервируются парасимпатической нервной системой и экспрессируют M1- и M3-рецепторы. M3-рецепторы рассматриваются как основные рецепторы, регулирующие секрецию слизи [280]. Кроме того, активация мускариновых рецепторов приводит к активации рецептора эпидермального фактора роста, который регулирует гиперплазию бокаловидных клеток [281]. В течение последних 10–15 лет было показано наличие функционально активных мускариновых рецепторов на большинстве провоспалительных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, ТК и эозинофилы, что предполагает участие холинергических сигналов в модуляции воспалительных процессов с помощью паракринных и аутокринных механизмов [282]. Помимо всего эндогенный ацетилхолин, по-видимому, усиливает ремоделирование бронхиальной стенки, вызванное воздействием аллергена [283].

Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими

механизмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Дисфункция холинергической нервной системы, проявляемая в избыточных холинергических стимулах, принимает значимое участие в формировании патофизиологии БА, а стало быть вполне закономерны положительные эффекты от антихолинергических препаратов для лечения БА, причем обусловленные не только бронходилатационным эффектом. Действительно, результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что добавление длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия к терапии ИГК или ИГК+ДДБА у больных персистирующей неконтролируемой БА — эффективная и безопасная стратегия, улучшающая функцию легких и снижающая риск тяжелых обострений БА [284–286].

Не Th2-обусловленный механизм в патогенезе бронхиальной астмы

Th2-иммунный механизм наиболее хорошо изучен и составляет основу патогенеза большинства случаев БА. Однако, признавая клиническую и биологическую гетерогенность БА, следует отметить, что существует популяция больных БА, иммунологический механизм заболевания у которых не связан с активацией и доминированием Th2-воспаления [287, 288]. Этот тип иммунного ответа и воспаления определяют как Th2-низкий (Th2-low). В настоящее время сравнительно мало известно о механизме БА у этих пациентов, возможно, он обусловлен Th1-иммунными реакциями или IL-17-опосредованным воспалительным механизмом (рис. 8.15) [289]. Возможность существования подтипа БА, обусловленного воспалением, связанным с IL-17, и характеризующего нейтрофилией, представляет особый интерес [290].

Th17 и интерлейкин-17

Т-хелперы 17-го типа (Th17-лимфоциты) являются одной из субпопуляций CD4⁺-Т-хелперов, основная роль которых состоит в защите организма от бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Активированные Th17-лимфоциты продуцируют преимущественно провоспалительные интерлейкины, такие как IL-17, -21, -22, среди которых наибольшее значение имеет IL-17 (также обозначаемый как IL-17A). IL-17A является первым открытым членом семейства IL-17 цитокинов, в последующем были открыты IL-17B, -17C, -17D, -17E (также называемый IL-25) и IL-17F. Основное действие IL-17A заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности дру-

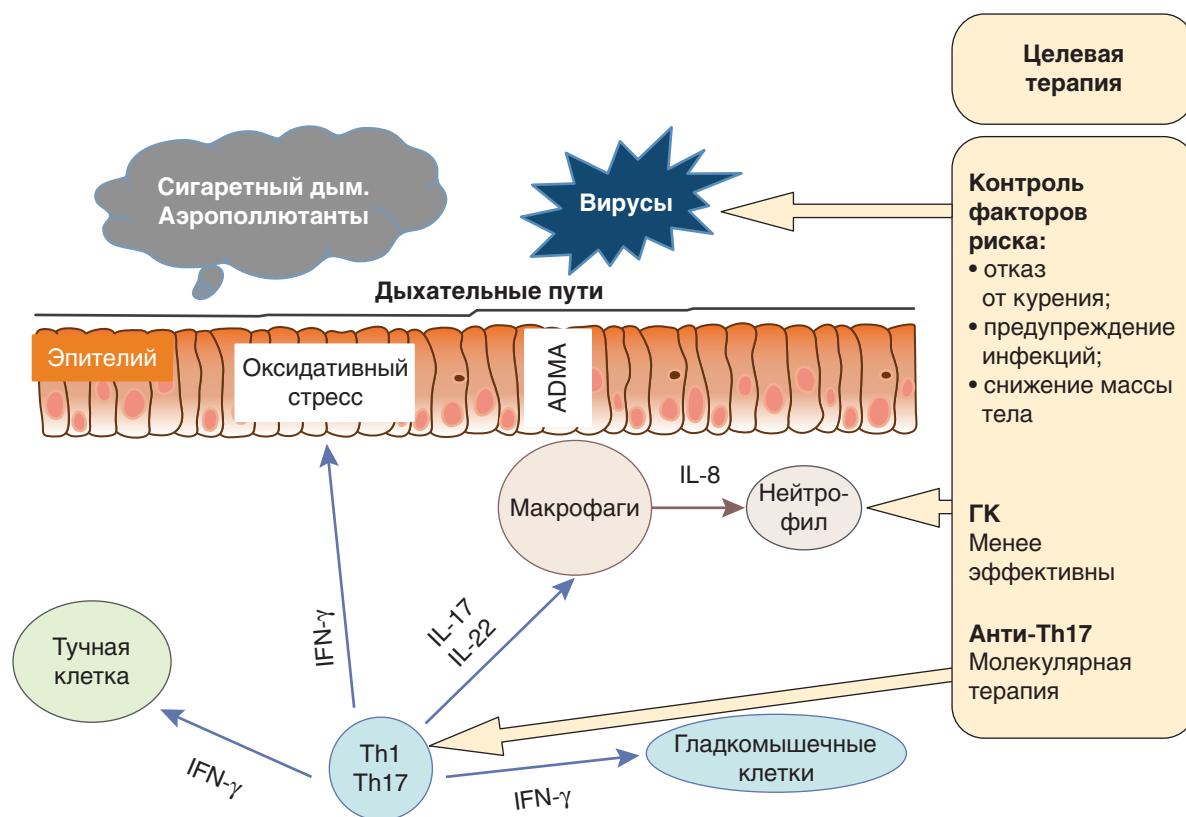


Рис. 8.15. Не Th2-обусловленный механизм в патогенезе бронхиальной астмы (ADMA — асимметричный диметил-аргинин; адаптировано из [289])


гих провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, -8 и др. Возможная патогенетическая роль IL-17 в БА включает участие в БГР и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей. Результаты экспериментальных исследований показывают, что IL-17A, синтезируемый Th17-лимфоцитами, участвует в аллерген-индуцированной БГР за счет прямого эффекта на гладкие мышцы дыхательных путей [291], однако существуют ограниченные свидетельства этого механизма у человека. Некоторые исследования предполагают центральную роль IL-17 при тяжелой БА, так как у некоторых пациентов с тяжелой БА, особенно с низким или отсутствием ответа на глюкокортикоиды, отмечают высокий уровень IL-17 в индуцированной мокроте и бронхиальной биопсии [292]. Несколько исследований показали, что IL-17F играет ключевую роль в аллергическом воспалении дыхательных путей и индуцирует несколько молекул, связанных с астмой, таких как CCL20. IL-17F-индуцированная CCL20 может, в свою очередь, привлечь Th17-клетки в дыхательные пути, приводя таким образом к усилению в них аллергического воспаления [293]. Продолжающиеся клинические исследования ингибиторов IL-17 при астме в ближайшее время должны разъяснить патогенетическое и терапевтическое значение цитокинов членов семейства IL-17.

Нейтрофилы

Нейтрофилы встречаются в избытке в секрете дыхательных путей как у здоровых людей, так и у больных БА [249, 258]. Как правило, при легкой и среднетяжелой БА число нейтрофилов в мокроте не повышается, тогда как при тяжелой БА [294] и в период обострений заболевания [258] более характерна нейтрофилия мокроты. Выраженность нейтрофилии дыхательных путей при БА коррелирует с низкой функцией легких больных [295, 296]. Причины этой связи до конца не понятны, возможные механизмы, с помощью которых нейтрофилы могут способствовать снижению функции легких при БА, включают: опосредованный нейтрофилами оксидативный стресс; обусловленную нейтрофильными протеазами активацию эпителиальных клеток или обусловленную нейтрофильными протеазами дегрануляцию бокаловидных клеток. Протеазы, секретируемые нейтрофилами, включают нейтрофильную эластазу, катепсин G и матриксные металлопротеиназы, особенно MMP9. Надо отметить, что нейтрофилы не всегда могут играть патогенную роль в БА. Например, число нейтрофилов может заметно увеличиваться в дыхательных путях при обострении БА, и в этом случае они будут играть положительную роль. В частности, постулируется, что нейтрофильная эластаза может расщепить полимерные цепочки муцина,

таким образом делая мокроту более жидкой, что способствует ее отхождению и является важным условием разрешения обострения БА [297].

Патологические изменения в дыхательных путях при бронхиальной астме

БА характеризуется структурными изменениями как в эпителиальном, так и подслизистом слое дыхательных путей. Эти изменения включают в себя аномальное отложение коллагена в подслизистой мембране (субэпителиальный фиброз) и изменения в структурных клетках, таких как бокаловидные клетки, клетки подслизистых желез, клетки гладких мышц и клетки кровеносных сосудов (рис. 8.16, см. )

Патологические изменения в эпителиальных клетках при астме

Десквамация эпителия — характерная черта тяжелого острого обострения БА, но не хронической стабильной БА. Плоскоклеточная метаплазия также не характерна для БА, а скорее черта легочных заболеваний, связанных с курением. Основные изменения в эпителиальных клетках, наблюдаемые при астме, это метаплазия и гиперплазия бокаловидных клеток, что проявляется увеличением количества гелеобразующих муцинов, которые хранятся в эпителии дыхательных путей [298].

Патологические изменения слизи дыхательных путей при астме

При БА слизь дыхательных путей изменена качественно, и это касается как клеточного, так и биохимического ее состава [299]. Например, число эозинофилов увеличивается в мокроте у большинства больных БА [300] и составляет в некоторых случаях бипирамидальные кристаллы (кристаллы Шарко–Лейдена), которые состоят из эозинофильных лизофосфолипидов [301]. Муциновые гликопротеины (муцины) являются преобладающим белком в мокроте, и концентрация муцина выше в мокроте больных астмой по сравнению с нормальным содержанием у здоровых [302]. Муцины слизи дыхательных путей являются белками, за продукцию которых отвечают два гена муцина — *MUC5AC* и *MUC5B*. Экспрессия гена *MUC5AC* увеличивается в эпителиальных клетках дыхательных путей при астме, в то время как экспрессия гена *MUC5B* снижается [235, 303], однако функциональное значение изменений экспрессии этих генов неизвестно. Альбумин — другой значимый белок слизи дыхательных путей при БА [258, 297], и его присутствие в слизи отражает повышенную проницаемость бронхиальных сосудов у больных БА, особенно в период обострения заболевания.

Таким образом, увеличение концентрации плазменных белков и муцинов может изменять вязкость и эластичность слизи дыхательных путей при БА, но такие изменения, как правило, гораздо

более выражены при обострении заболевания, чем при стабильной БА [297].

Субэпителиальный фиброз

Повышенные количества коллагена типов I, III, V, а также фибронектина и тенасцина откладываются непосредственно под эпителий при БА [304, 305]. Эти структурные белки отличаются от типичных белков базальной мембраны, таких как коллаген IV и ламинин, стало быть субэпителиальный фиброз при астме не истинное утолщение базальной мембраны, а, скорее, образование слоя интерстициальных коллагенов непосредственно под ней. Хотя клеточным источником этих протеинов могут быть лежащие выше эпителиальные клетки, но количество миофибробластов увеличивается при БА, и они могут быть более важным источником этих протеинов [306]. Субэпителиальный фиброз наиболее выражен у пациентов с эозинофилией и Th2-воспалением [235, 307]. Повышенные количества коллагена и других матриксных протеинов и аномальное их перекрестное сшивание увеличивают жесткость субэпителиального матрикса, а жесткий матрикс может влиять на рост, выживаемость, миграцию клеток, их тканево-специфическую дифференциацию [308]. Таким образом субэпителиальный фиброз может привести к персистирующей активации лежащих выше эпителиальных клеток, встроенных фибробластов и гладкомышечных клеток. Клинические исследования показывают ассоциацию бронхиальной обструкции и снижения эластичности дыхательных путей [309], но последствия субэпителиального фиброза для иммунной дисфункции при БА остаются неясными. Существует спекулятивное мнение, что фиброз представляет собой вторичный барьер, который препятствует прохождению аэроаллергенов в субэпителиальное пространство [310]. Другое мнение заключается в предположении, что наличие субэпителиального фиброза способствует сенсibilизации аэроаллергенами [196].

Гладкая мускулатура дыхательных путей

Гиперплазия гладких мышц дыхательных путей, наблюдаемая уже при легкой и среднетяжелой БА, является важным механизмом БГР [311]. При более тяжелой БА гладкие мышцы бронхов подвергаются выраженной гипертрофии и гиперплазии [312]. Довольно долго существовала гипотеза, что гладкомышечные клетки дыхательных путей при БА обладают врожденной склонностью к повышенной сократимости, однако эксперименты *in vitro* с созданием такого клеточного фенотипа не доказали, что гладкомышечные клетки обладают гиперсократимостью [313]. Изучение экспрессии генов также не показало такой фенотип гладкомышечных клеток [311]. Кроме этого измерение изометрического напряжения гладких мышц дыхательных путей при БА не продемонстрировало

убедительных доказательств его повышения, но показало повышенную сократимость [314]. Такое повышение изотонической сократимости может быть результатом нарушений в сократительном аппарате клеток [315], тканевой эластичности или в экстрацеллюлярном матриксе [316].

Кровеносные сосуды

Количество и размер бронхиальных сосудов увеличивается при БА, и эти сосуды могут иметь важную роль в регулировании калибра дыхательных путей, так как увеличение сосудистого объема и проницаемости приводит к отеку слизистой оболочки, таким образом сужая просвет дыхательных путей [317]. Как уже неоднократно упоминалось выше, многие медиаторы воспаления вызывают расширение кровеносных сосудов, что может сопровождаться повышением проницаемости посткапиллярных венул, экстравазацией плазмы и развитием отека слизистых оболочек дыхательных путей.

Изменения дыхательных путей при фатальной астме

Обострения астмы могут быть фатальными в результате выраженной тяжелой обструкции дыхательных путей, которая характеризуется тяжелым концентрическим сокращением гладких мышц и обширной закупоркой слизи дыхательных путей. Эти изменения были описаны в нескольких исследованиях в середине XX в., в которых подчеркивается обширная закупорка дыхательных путей слизистыми пробками в качестве ключевой патологической причины [318]. Тяжелые «почти фатальные» обострения БА также часто ассоциированы с сегментарным или субсегментарным ателектазом легких из-за слизистых пробок. Аутопсийные исследования показали, что степень утолщения стенки дыхательных путей, гипертрофии гладких мышц и подслизистых желез значительно больше у пациентов, умерших от обострения БА, по сравнению с умершими от других причин [319], причем увеличение гладкомышечной массы, гиперплазия бокаловидных клеток, слизистые пробки и воспаление присутствовали как в крупных, так и в мелких бронхах [320]. Эозинофилы доминируют в слизистой оболочке дыхательных путей при фатальной БА, но нейтрофилы могут превалировать в случае быстро развившегося фатального обострения БА [321]. Воспалительные клетки, как правило, равномерно распределены в проксимальных и дистальных отделах дыхательных путей умерших пациентов [321]. Относительно недавние исследования с использованием силиконовых слепков дыхательных путей умерших от БА пациентов подтвердили и расширили знание патологических изменений дыхательных путей при фатальной астме. Эти исследования показали драматическую потерю дыхательных путей из-за слизистых пробок и бронхоконстрикции [322].

Фенотипы бронхиальной астмы

Гетерогенность бронхиальной астмы и понятие «фенотип бронхиальной астмы» в истории

БА является гетерогенным заболеванием по своей природе и вариабельным заболеванием по своему течению. Важность гетерогенности БА ознаменована включением этого понятия в современное определение БА, представленное в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2014): «Астма является *гетерогенным* заболеванием, характеризуется, как правило, хроническим воспалением дыхательных путей...». Гетерогенность астмы проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений и ответа на терапию. Так, например, от 30 до 45% больных БА не отвечают на высокие дозы ИГК улучшением легочной функции [323, 324]. Поэтому персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является краеугольным камнем на пути оптимизации контроля, достижение и поддержание которого являются главной целью терапии.

Фенотип — видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Термин «фенотип», равно как и такие термины, как «ген», «генотип», были предложены одним из основателей современной генетики датским биологом Вильгельмом Йогансеном в 1909 г. Понятие «фенотип» распространяется на любые признаки организма, начиная от первичных продуктов действия генов — молекул РНК и полипептидов, и заканчивая особенностями внешнего строения, физиологических и патологических процессов (в том числе заболеваний), поведения и т.д. По сути, каждый пациент может иметь свой собственный специфический фенотип БА, но выделение «фенотипа БА» подразумевает группу или подгруппу больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, ибо персонализированная медицина, в эпоху которой мы вступили, не предполагает создание отдельного лекарственного препарата или метода диагностики либо профилактики для каждого отдельного пациента, но требует подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов/эндотипов БА), наиболее отвечающих на данный препарат или метод диагностики или профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине состоит в оптимизации диагностики, лечения и профилактике.

Довольно давно стало понятно, что БА — это гетерогенное заболевание, что не могло не найти отражения в классификациях заболевания. В начале XX в. Rackemann предложил выделять экзоген-

ную и эндогенную БА [325], основываясь на этиологической концепции, которая и в настоящее время используется для идентификации клинических фенотипов аллергической и неаллергической БА. В нашей стране достаточно долго популярной была классификация БА, предложенная А.Д. Адо и П.К. Булатовым [326], также основанная на этиологической концепции и выделяющая инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую (атопическую) БА. В конце 1970-х годов Turner-Warwick выделила субгруппы пациентов с БА, основываясь на концепции функциональных нарушений: «хрупкая астма» (brittleasthma); «необратимая астма» (irreversibleasthma) и «астма с выраженным утренним снижением легочной функции» (themoorningdipper) [327]. Однако наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА подошел Г.Б. Федосеев, который еще в 1979 г. представил клинико-патогенетические варианты БА и стратегию терапии заболевания с учетом этих вариантов [328]:

- атопический;
- инфекционно-зависимый;
- аутоиммунный;
- дисгормональный;
- дизовариальный;
- выраженный адренергический дисбаланс;
- холинергический;
- нервно-психический;
- аспириновый;
- астма физического усилия.

Следует отметить, что многие клинико-патогенетические варианты БА, предложенные Г.Б. Федосеевым, находят свое место и в настоящее время.

Способы идентификации фенотипов астмы

Существует два подхода к идентификации фенотипов БА: *классификация на основании клинико-биологических параметров* заболевания и *кластерный анализ*. Ограничения первого, наиболее распространенного, подхода заключаются в его существенной описательности, пристрастности и фокусировании только на одном аспекте заболевания. Это могут быть этиологический триггер, или тип функциональных нарушений, или тип воспаления, но это лишь одно проявление БА, выбранное автором классификации. Кластерный анализ представляет собой многомерную статисти-

ческую процедуру, предназначенную для разбиения совокупности объектов на однородные группы (кластеры) в целях их классификации. Кластерный анализ учитывает множество переменных, по которым оцениваются объекты в достаточно большой выборке, и с этой точки зрения данный подход имеет безусловные преимущества и является менее тенденциозным, хотя признать его полностью беспристрастным тоже невозможно, так как выбор переменных остается за авторами анализа.

Примером идентификации фенотипов на основании клинико-биологических параметров является классификация S. Wenzel (табл. 8.7) [329]. Многие из этих фенотипов БА давно и успешно идентифицируют врачи. Так, например, выделение фенотипов интермиттирующей, легкой, средней и тяжелой персистирующей БА проводится на основании выраженности и частоты симптомов, нарушении функции легких, объема требуемой терапии и ограничения активности пациента. Это рутинная практика врача — определить степень тяжести БА для начала адекватной терапии. Не представляет сложности выделение фенотипов на основании возраста дебюта БА или триггерных факторов, однако сложнее определить биофенотип заболевания.

Клеточные фенотипы астмы

Фенотипы, определяемые типом воспаления, отражают преимущественный тип клеток, вовлеченный в это воспаление. Исследования индуцированной мокроты, проведенные у взрослых больных БА, наиболее постоянно выявляют два типа воспаления: эозинофильное и неэозинофильное. По данным некоторых исследований, предлагается выделять четыре типа воспаления при БА: эозинофильное (эозинофилы >3% в индуцированной мокроте), нейтрофильное (нейтрофилы >61%), смешанное гранулоцитарное (эозинофилы >3% + нейтрофилы >61%) и малогранулоцитарное (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [9]. Эозинофильная БА — это наиболее известный фенотип. Существует множество исследований, выявивших преимущественно эозинофильный тип воспаления в дыхательных путях, по крайней мере у половины больных астмой. Вместе с тем ИГК эффективно подавляют эозинофилию мо-

Таблица 8.7. Классификация фенотипов бронхиальной астмы (Wenzel S., 2006) [329]

Клинические/физиологические фенотипы	Фенотипы, определяемые триггерами	Фенотипы, определяемые типом воспаления
Тяжесть Частота обострения Выраженность обструкции дыхательных путей Возраст начала БА Ответ на терапию	Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*) и другие НПВС Аллергены Профессиональные аллергены и ирританты Гормональные факторы Физические нагрузки	Эозинофильное Нейтрофильное Малогранулоцитарное

кроты, что может существенно искажать результаты исследований. Эозинофильное воспаление определяется у больных атопической, неатопической, аспириновой [330] и профессиональной [331] астмой, т.е. этиологический триггер, по-видимому, по крайней мере у взрослых, не определяет тип воспаления при БА. Персистирующее эозинофильное воспаление находят у больных тяжелой БА, и его наличие тесно связано с риском тяжелых обострений БА [332, 333]. Еще более значимо определение типа воспаления при БА в качестве ориентира для выбора терапии. Другой биологический фенотип БА характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением. Этот тип воспаления нередко находят при аутопсии пациентов, умерших в результате тяжелого обострения БА [321, 329]. Механизм нейтрофильного воспаления до конца не ясен, предполагают, что оно может развиваться в слизистой оболочке дыхательных путей в ответ на сигаретный дым, аэрополлютанты, профессиональные сенсибилизаторы (особенно мелкие корпускулярные частицы или изоцианаты), вирусы и бактерии. У курящих больных БА, пациентов с ожирением, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рецидивирующими бактериальными бронхитами и риносинуситами может определяться нейтрофильный тип воспаления в нижних дыхательных путях [334]. Нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровня ИЛ-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы 9, последнее свидетельствует о снижении активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [335–337]. Активация этих энзимов может модифицировать структуру дыхательных путей и обуславливать прогрессивное снижение функции легких. В любом случае нейтрофильное воспаление при БА связано с значительным уменьшением ответа на терапию ингаляционными и оральными глюкокортикоидами [307, 338]. Кроме того, сама терапия высокими дозами глюкокортикоидов, прежде всего системных ГК, может приводить к девиации воспаления в сторону преобладания нейтрофильного типа, так как ГК способны тормозить апоптоз нейтрофилов, что было показано в исследовании *in vitro* [339, 340]. В настоящее время не определен маркер нейтрофильного воспаления при БА, который мог бы служить критерием эффективности терапии, в отличие от эозинофильного биофенотипа астмы, при котором уровень эозинофилов в индуцированной мокроте, оксид азота в выдыхаемом воздухе и эозинофилия крови могут служить неинвазивными биомаркерами интенсивности воспаления в нижних дыхательных путях и эффективности проводимой терапии [252, 341]. Малогранулоцитарный биофенотип БА наименее изучен. Он характеризуется отсутствием значимого числа воспалительных клеток, таких как:

эозинофилы, нейтрофилы и лимфоциты в дыхательных путях больных БА. Существует несколько предположений относительно этого биофенотипа БА. Возможно, это просто результат отсутствия воспалительных клеток в биопсийном материале, в таком случае это «псевдомалогранулоцитарный биофенотип», а быть может, это нетрадиционное воспаление, которое формируется активацией резидентных клеток: тучных, эпителиальных и гладкомышечных [329]. Не исключено, что малогранулоцитарный тип воспаления может быть транзиторным и формироваться в ремиссию заболевания [342]. Не существует биомаркера этого фенотипа, выявляется он методом исключения эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления БА. Смешанный эозинофильный и нейтрофильный биофенотип БА может наблюдаться при резистентной тяжелой БА [343], возможно осложненной сопутствующей патологией (ГЭРБ, бактериальные бронхиты, риносинуситы, аллергические грибковые заболевания легких).

Клинические фенотипы астмы

Не менее важным и, самое главное, доступным является выявление этиологических фенотипов БА. В соответствии с номенклатурой аллергических болезней, предложенной ЕААСИ [344], астму, опосредованную иммунологическими механизмами, следует называть аллергической астмой. Если доказано участие IgE АТ в формировании астмы, то следует обозначать ее IgE-опосредованной аллергической астмой или с определенным допущением *атопической* («атопия» более строгое понятие, подразумевающее прежде всего генетическую предрасположенность к синтезу IgE-АТ). БА, основу патогенеза которой не составляют АТ IgE, является не IgE-обусловленной или неатопической. Объективные различия этих фенотипов (атопической и неатопической) БА — положительные результаты кожных и провокационных тестов с аллергенами и связь клинических симптомов атопической БА с контактом с этими аллергенами. Примером неаллергической БА служит аспириновая БА, основу патогенеза которой составляет неаллергическая неиммунная непереносимость ацетилсалициловой кислоты и НПВС. Еще один этиологический фенотип — профессиональная БА. В табл. 8.8 представлена сравнительная характеристика основных этиологических фенотипов БА.

В современных клинических руководствах представлен ряд основных клинических фенотипов БА и дана их основная характеристика.

- **Аллергическая БА** — чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, АР, пищевая и лекарственная сенсибилизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов — хороший ответ на ИГК.

Таблица 8.8. Сравнительная характеристика этиологических фенотипов атопической, неатопической и аспириновой бронхиальной астмы

Основные характеристики	Атопическая бронхиальная астма	Неатопическая бронхиальная астма	Аспириновая бронхиальная астма
Возраст начала	Детство-юношество	Чаще после 40 лет	20–40 лет (жен)
Семейный анамнез атопии	+	–	–
Другие проявления атопии	+	–	–
Ринит	+	+/-	–
Полипозный риносинусит	–	–	+
Непереносимость ацетилсалициловой кислоты / НПВС	–	–	+
Кожные тесты с аллергенами	+	–	–
Общий IgE	Повышен	Норма	Норма
АГ специфич. IgE	+	–	–
Эффективность ИГК	+	+	+
Эффективность антилейкотриеновых препаратов	+	+/-	+
Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ)	+	–	–
Эффективность анти ИГЕ-ат	+	–	–

- **Неаллергическая БА** — часть взрослых, страдающих БА, не имеют связи с аллергическими заболеваниями. Клеточный профиль мокроты содержит нейтрофилы, эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Эта часть пациентов хуже отвечает на терапию ИГК.
- **Астма с поздним началом** — часть взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Эти пациенты, как правило, не имеют связи с аллергией, часто требуются более высокие дозы ИГК, поскольку пациенты более рефрактерны к терапии ИГК.
- **Аспирин-чувствительная астма** — приблизительно у 5–10% всех взрослых астматиков встречается при неатопической астме, редко возникает у детей.
- **Астма с фиксированным ограничением воздухопотока** — у некоторых длительно болеющих пациентов развивается этот фенотип, который, как полагают, связан с ремоделированием дыхательных путей.
- **Поздняя астма с ожирением** — некоторые пациенты с избыточной массой, страдающие БА, имеют более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

Однако традиционный подход к определению фенотипов БА, как уже упоминалось выше, позволяет учесть лишь один параметр, приводит к односторонней характеристике и соответственно к формированию множества фенотипов (табл. 8.8), которые не совсем понятно как соотносятся друг с другом. Кластерный анализ дает более всеобъемлющую характеристику фенотипов. Два первых

и наиболее известных исследования фенотипов астмы с помощью кластерного анализа выявили 5 довольно сходных кластеров заболевания среди взрослых пациентов (см. рис. 8.17 и 8.18) [345, 346].

В обоих исследованиях (первое выполнено в Великобритании, второе — в США) были выделены три кластера аллергической БА с дебютом в детском возрасте, два из которых характеризовались легким или среднетяжелым течением и благоприятными исходами (кластеры 1 и 2 на рис. 8.18), и один кластер тяжелой аллергической БА (кластер 4 на рис. 8.18). Сходным оказался и фенотип БА, сочетающийся с ожирением (кластер 3 на рис. 8.18), представленный преимущественно женщинами с поздним дебютом БА. Больше общих, чем различных, характеристик оказалось и в фенотипе тяжелой БА с поздним дебютом и выраженным нарушением функции легких (кластер 5 на рис. 8.18). Недавно было выполнено аналогичное исследование в Корее, включившее две большие когорты пациентов с БА [347]. В Корейском исследовании было идентифицировано 4 кластера БА. Кластер А — курящие пациенты с БА; кластер В — пациенты, имевшие наиболее низкий ОФВ₁, многие из них имели атопию; С — включил наибольшее число больных с ранней атопической БА; в кластер D распределились больные с наиболее высоким ОФВ₁ и средним возрастом дебюта БА 50 лет. Кластеры БА, выделенные корейскими исследователями, несколько отличаются от кластеров, полученных в предыдущих английском и американском исследованиях. Данные различия вполне закономерны: корейское исследование было выполнено на азиатской популяции больных астмой, кроме того, иные характеристики, наиболее значимые в данной

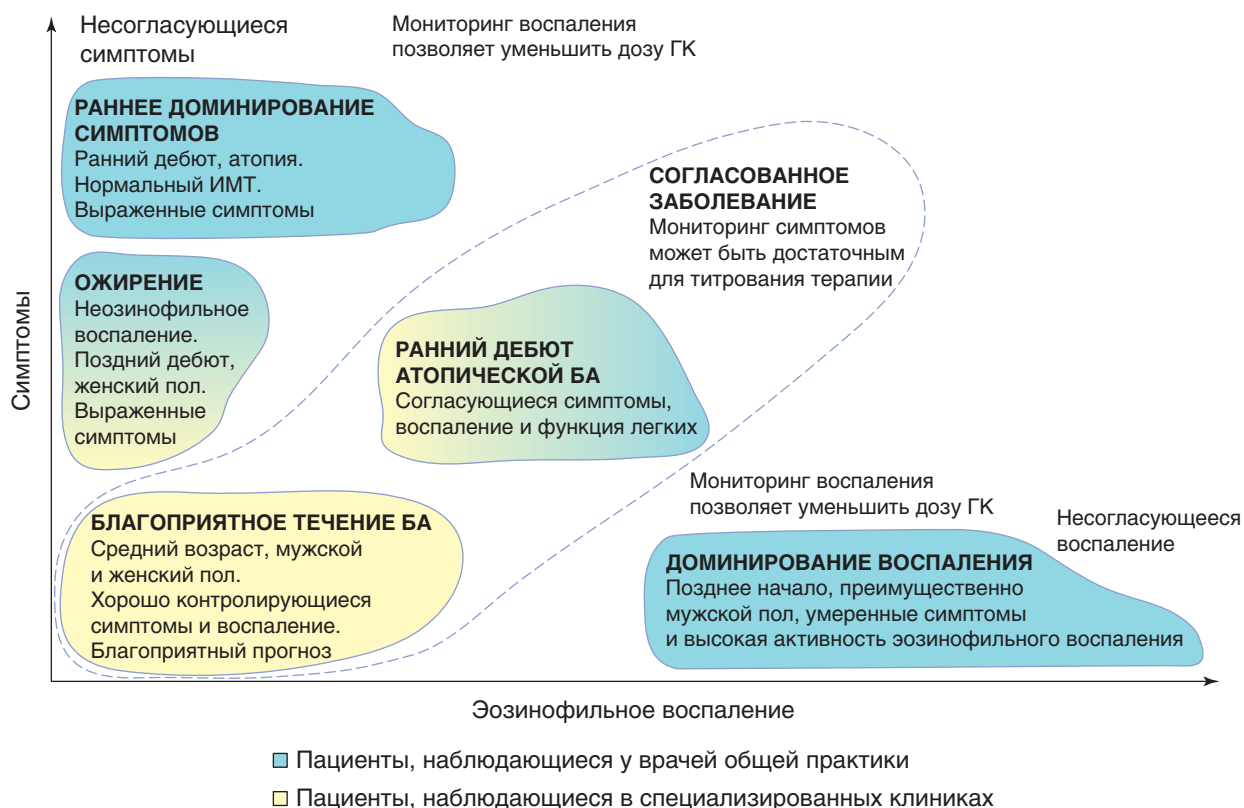


Рис. 8.17. Фенотипы бронхиальной астмы, полученные с помощью кластерного анализа P. Haldar и соавт. [345]

1. Легкая аллергическая БА	Раннее начало; 80% женщины; ФВД — норма; <2 препаратов для контроля; минимальная потребность в ресурсах ЗО; эозинофилы ↓
2. Легкая-среднетяжелая аллергическая БА с обострениями	Наиболее общий кластер; 67% женщины; пограничная ОФВ ₁ , нормальная после КДБА; <2 препаратов для контроля; низкая потребность в ресурсах ЗО, иногда курсы системных ГК; эозинофилы ↓
3. Среднетяжелая-тяжелая БА с поздним началом	Старший возраст, позднее начало, повышенный ИМТ, 71% женщины; редко атопия; среднее снижение ОФВ ₁ с некоторой обратимостью; высокие дозы ИГК; >3 препаратов для контроля; периодически курсы системных ГК; эозинофилы ↑
4. Тяжелая переменная аллергическая БА	Молодой возраст; ранее начало; 53% женщины; выраженное снижение ОФВ ₁ с высокой обратимостью; переменное течение с обострениями, требующими системных ГК; эозинофилы ↑
5. БА с тяжелой фиксированной обструкцией (ХОБЛ — подобная БА)	Пожилым возрастом; позднее начало и длительное лечение; 63% женщины; редко атопия; выраженное снижение ОФВ ₁ , малообратимое; системные ГК; часто повышен ИМТ, ГЭРБ; высокая потребность в ресурсах ЗО; нейтрофилы и эозинофилы ↑

Рис. 8.18. Кластеры бронхиальной астмы, выделенные в исследовательской программе по изучению тяжелой бронхиальной астмы (Severe Asthma Research Program) [346] (ФВД — функция внешнего дыхания; ЗО — здравоохранение; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; КДБА — короткодействующие β₂-агонисты; ГК — глюкокортикоиды; ИМТ — индекс массы тела; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)

стране, и, что особенно важно, которые возможно определить в реальной клинической практике, были взяты за основу кластерного анализа (ОФВ₁, ИМТ, возраст дебюта БА; атопический статус; статус курения; использование ресурсов здравоохранения при обострении БА).

К примеру, кластерный анализ Haldar и соавт. [345] учитывал атопию, тип воспаления в нижних

дыхательных путях, переменность ПСВ, контроль БА, пол, возраст дебюта БА и ИМТ, а анализ Мооге и соавт. [346] включал 34 характеристики. Оба предыдущих исследования не включали курящих пациентов с БА, лишь бывших курильщиков с историей курения менее 10 пачек/лет. Вместе с тем курящие пациенты с БА далеко не редкость, и в нашей стране их пропорция составляет до 32%,

причем среди людей молодого возраста [348]. За последние годы частота курения больных БА снизилась, особенно в США, но эта тенденция пока слабо выражена в нашей стране, поэтому фенотип астмы курильщика по-прежнему актуален для отечественной клинической практики.

Молекулярные фенотипы/эндотипы

Фенотипы, выделенные на основании кластерного анализа или клинических/биологических характеристик, не отражают патобиологического механизма, приводящего к их формированию, тогда как именно знание этого механизма позволяет создавать и проводить патогенетическую целевую терапию БА. Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА или так называемых *эндотипов* БА, является самой насущной задачей в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой астмы [349]. Согласно определению G.P. Anderson, *эндотип заболевания — это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным либо патофизиологическим механизмом* [350]. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип — это молекулярная основа фенотипов. Попытка выделения и характеристика эндотипов БА были сделаны в консенсусе PRACTALL (PRACTical ALLergy), созданном европейскими и американскими экспертами [351]. Авторы выбрали 7 параметров (клинические характеристики, биомаркеры, функция легких, генетические параметры, гистопатология, эпидемиология и ответ на терапию) для определения эндотипов. Каждый эндотип БА должен был удовлетворять по крайней мере 5 из 7 параметров. На основании данных условий было предложено 6 эндотипов БА: аспириновая БА; БА, ассоциированная с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (микозом); аллергическая БА у взрос-

лых; свистящие хрипы у детей с высоким риском БА; поздняя БА с выраженной персистирующей эозинофилией; БА спортсменов/лыжников. И хотя в большинстве случаев истинный патобиологический механизм этих эндотипов малопонятен, а некоторые характеристики, предложенные для описания патобиологического механизма, совпадают с характеристиками, присущими фенотипу БА, тем не менее этот подход может в последующем способствовать определению молекулярных основ эндотипов БА и совершенствованию патогенетической терапии.

Для изучения молекулярных эндотипов БА исследовали экспрессию генов основных суррогатных маркеров IL-13/IL-4 — цитокинов Th2-воспаления (CLCA1, периостин и серпин B2) эпителиальными клетками слизистой оболочки бронхов, которые получали с помощью бронхоскопии и биопсии слизистой оболочки бронхов «наивных», т.е. не получающих противовоспалительной антиастматической терапии, больных легкой и среднетяжелой БА и здоровых лиц (контрольная группа) [235, 352]. Как показало данное исследование, около половины больных БА имели высокий уровень экспрессии этих генов, тогда как остальные — такой же как у здоровых субъектов. Дальнейшее исследование с помощью количественной ПЦР IL-13 и IL-5 подтвердило гипотезу, что популяция больных БА гетерогенна: часть имеет высокую степень Th2-воспаления в слизистой оболочке, тогда как другие — низкую выраженность Th2-воспаления. В соответствии с этой концепцией S. Wenzel была предложена теоретическая группировка фенотипов БА (рис. 8.19) [353]. В основе аллергической БА, аспириновой БА, астмы с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно Th2-воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоцииро-

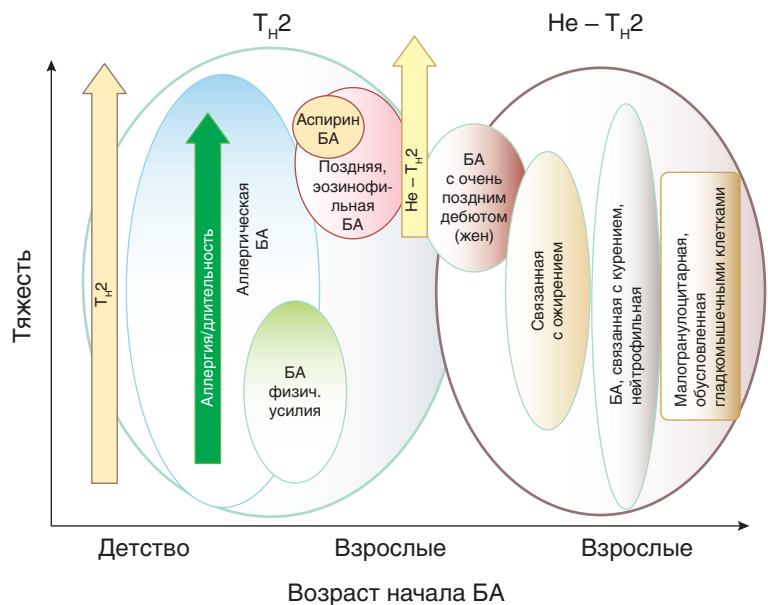


Рис. 8.19. Теоретическая группировка развивающихся фенотипов астмы на основе различия в выраженности Th2-воспаления (адаптировано из [353])

ванной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками и БА с очень поздним дебютом, составляет не Th2-воспаление. Как, собственно, следует из названия фенотипов, это может быть нейтрофильное воспаление или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов Th2-профиля не столь значима.

Хотя представленные выше исследования свидетельствуют о клинической пользе дихотомической классификации эндотипов БА на основании степени выраженности Th2-воспаления, однако степень Th2-воспаления, имеющегося у пациентов с БА, может альтернативно быть представлена как континуум (рис. 8.20) [132]: а — Th2-обусловленное воспаление является доминирующим при БА. Однако среди индивидуумов существует континуум Th2-воспаления от высоких его уровней до низкого уровня, приближаясь к некоей базовой активности, определенной у здоровых лиц. Более высокая степень Th2-воспаления связана с большей бронхиальной обструкцией, более выраженным ремоделированием стенки бронхов, а также с более выраженным улучшением легочной функции в ответ на терапию ГК. Долгосрочная стабильность этих фенотипов БА пока не известна. На рис. 8.20 б — уровень Th2-воспаления может определять применение таргетных препаратов, используя дихотомическое деление пациентов либо в «Th2-высокую», либо в «Th2-низкую» группу. Ряд не связанных с Th2-воспалением механизмов активно изучается. Эти дополнительные механизмы могут объяснить «Th2-низкую» БА и могут также сосуществовать с Th2-воспалением, способствуя дальнейшим межличностным различиям в болезни. Эти изучаемые механизмы включают Th1-воспаление, Th17-воспаление, метаболизм арахидоновой кислоты, нейтрофилы, ожирение, нарушения гладкой мускулатуры дыхательных путей и аномалии в нервах и нервных рецепторах.

Не Th2-фенотипы астмы

Будут ли Th2-низкие эндотипы БА отражать воспалительные механизмы, отличные от воспаления, связанного с девиацией Th2-ответа, или невоспалительные механизмы, в настоящее время не ясно. Несмотря на фокус на Th2-воспаление в экспериментальных моделях БА и разрабатываемых новых методов лечения БА у человека, существуют экспериментальные доказательства того, что и Th1-, и Th17-обусловленное воспаление может привести к обструкции дыхательных путей и обострению БА. Адаптивный перенос антиген-специфических Th1-клеток в мышь, стимулированную овальбумином, ведет к развитию БГР и воспаления в дыхательных путях, которое было независимо от IL-14 и -4 [354] в одном исследовании и зависело от IL-13 и -18 — в другом [355]. Интересно, что адаптивный перенос антиген-специфических Th1-клеток в мышь, стимулированную овальбумином, ведет к IFN γ -зависимой БГР, которая не улучшается в результате применения дексаметазона, что, в свою очередь, позволяет предположить участие Th-1-воспаления в кортикостероидной резистентности [356]. С другой стороны, Th-17-лимфоциты характеризуются секрецией IL-17A, IL-17F, IL-21 и -22, но не IFN γ или IL-4 [357, 358]. Большинство паренхимальных клеток, включая эпителиальные клетки дыхательных путей, экспрессируют рецепторы для Th-17-цитокинов, включая IL-17A и IL-17F, и сигнализация через эти рецепторы приводит к продукции провоспалительных факторов, таких как IL-6, -1, TNF- α , и IL-8 (CXCL8, хемоаттрактант нейтрофилов). IL-17 может участвовать в формировании фенотипа БА, вызывая БГР [291], привлекая нейтрофилы и повышая эпителиальную продукцию секретируемых муцинов [359, 360]. В клинических исследованиях показано повышение числа IL-17-продуцирующих клеток в жидкости БАЛ, полученной от пациентов с БА [361], аналогичные результаты получены и при иссле-

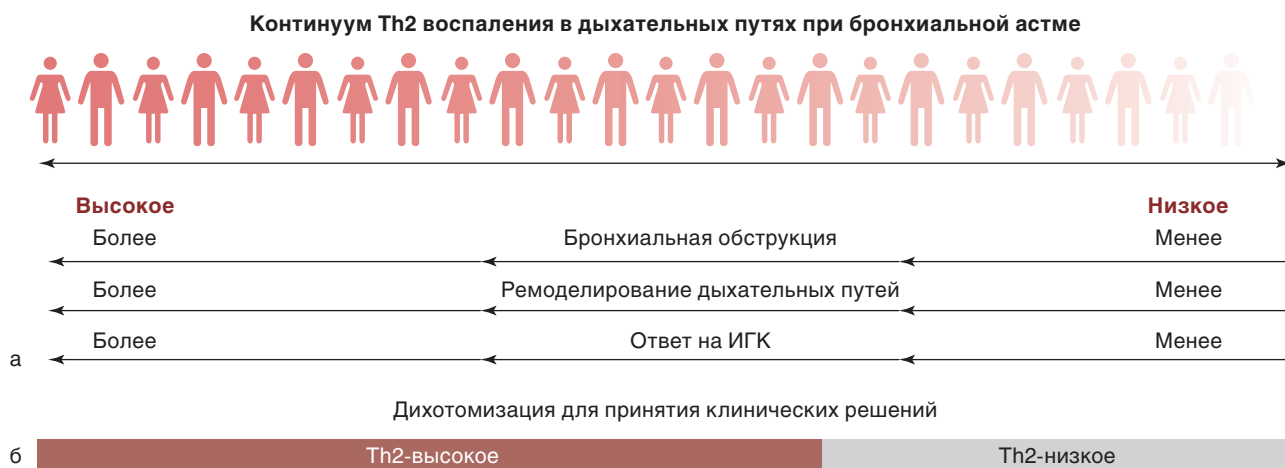


Рис. 8.20. Молекулярные фенотипы (эндотипы) бронхиальной астмы (адаптировано из [132]; детали — в тексте)

довании индуцированной мокроты больных БА, демонстрирующих корреляцию увеличения числа этих клеток с тяжестью БГР [362–364]. Кроме того, доказательства активности Th17-клеток путем выявления специфических Th17-лимфоцитов и IL-17A/F также было обнаружено в слизистой оболочке дыхательных путей [365–367] и периферической крови с положительной корреляцией с тяжестью БА у больных [368, 369]. Также возможно, что Th17-воспаление способствует развитию резистентности к кортикостероидам у некоторых пациентов с тяжелой БА, что было показано на мышинной модели Th17-обусловленного аллергического воспаления и БГР [370]. Th17-воспаление может сопутствовать «Th2-высокому» фенотипу БА и усиливать Th2-ответы [371, 372].

Если есть доказательства того, что Th1- или Th17-опосредованные воспаления присутствуют в подгруппе больных БА, то может быть показано исследование биомаркеров и применена целевая терапия этих больных. Наконец, вполне возможно, что воспаление дыхательных путей не играет доминирующую роль в клинических проявлениях у пациентов с «Th2-низкой» астмой. Гиперчувствительность дыхательных путей у этих пациентов может быть результатом аномального ответа гладких мышц на контрактильные медиаторы, такие как гистамин и ацетилхолин. Хотя провоспалительные цитокины и инфильтрация гладких мышц воспалительными клетками, вероятно, оказывают основное влияние на аномальное сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, внутренние нарушения в передаче сигнала или сократительной функции гладкомышечных клеток у пациентов с БА, вероятно, также важны, но пока не очень хорошо изучены. Поскольку роль гиперплазии или гипертрофии гладких мышц дыхательных путей была продемонстрирована у пациентов с астмой [311, 373], патологическая аккумуляция гладких мышц и повышенное сужение дыхательных путей в результате этого процесса представляют другой возможный невоспалительный механизм повышения ГДП при астме.

Возможности терапии с учетом фенотипа бронхиальной астмы

Примерами давно и успешно используемых методов фенотип-специфической терапии БА являются элиминационные мероприятия в отношении специфического аллергена(-ов) и АСИТ, оба из которых считаются абсолютной прерогативой атопического фенотипа БА. Действительно, АСИТ может быть альтернативой длительной поддерживающей терапии ИГК у пациентов с легкой персистирующей атопической БА, особенно при сочетании с АР. Три метаанализа клинических исследований эффективности подкожной АСИТ при БА в 1995 г. (20 клинических исследований), в 2003 г. (75 клинических исследований) и в 2010 г. (88 клинических исследований) проде-

монстрировали: уменьшение симптомов астмы; сокращение потребности в бронхолитической терапии и значительное снижение специфической и неспецифической БГР по сравнению с плацебо [374–376]. Метаанализ 25 клинических исследований сублингвальной АСИТ при БА (1706 пациентов) также продемонстрировал клиническую эффективность сублингвальной АСИТ (СЛИТ) при атопической БА [377]. Российские аллергологи-иммунологи традиционно успешно применяют подкожную АСИТ, а в последние годы СЛИТ для лечения легкой, а иногда и среднетяжелой контролируемой атопической БА.

Анти-IgE-терапия (омализумаб) — еще один пример фенотип-специфического лечения. Больные, относящиеся к фенотипу тяжелой атопической БА, составляют от 40 до 50% всех больных тяжелой БА [378], и, по данным анализа Мооге [346], этот фенотип развивается из легкой и среднетяжелой атопической БА. Пациенты, принадлежащие к этому фенотипу тяжелой БА, имеют широкий спектр сенсibilизации к аллергенам и, соответственно, кожных проб, высокий уровень IgE в крови и отягощенный семейный анамнез по БА. Именно эта БА является целевым фенотипом для анти-IgE-терапии в настоящее время [379]. Обзор 8 плацебо-контролируемых исследований омализумаба у больных среднетяжелой и тяжелой атопической БА показал достоверное снижение частоты обострений и достижение лучшего контроля БА у пациентов, получавших препарат по сравнению с плацебо [380]. Существует много исследований эффективности омализумаба, проведенных в условиях реальной клинической практики, которые были выполнены в разных странах мира, в том числе и в нашей стране [381]. Во всех этих исследованиях отмечено, что омализумаб является эффективным препаратом в терапии тяжелой и среднетяжелой аллергической (IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ИГК в комбинации с ДДБА или другими препаратами (антилейкотриеновые, теофиллины) у детей (с 6 лет), подростков и взрослых. Омализумаб значительно снижает частоту обострений БА, редуцирует симптомы, потребность в КДБА, системных (оральных) ГК, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных.

Как известно, ИГК являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля БА и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов, но, как уже многократно обсуждалось выше, наибольший эффект от лечения ИГК получают пациенты с *эозинофильной БА* [307, 382]. Титрация дозы поддерживающей терапии ИГК в соответствии с выраженностью эозинофильного воспаления, оцениваемого с помощью процента эозинофилов в индуцированной мокроте, приводит к сокращению числа обострений БА, в 3 раза большему, чем при традиционном (клинико-функциональном)

мониторинге терапии БА [333]. Вместе с тем около половины пациентов, имеющих «Th2-низкий» фенотип БА, не дают адекватного ответа на ИГК, оцениваемого по приросту ОФВ₁ [235]. Такой фенотип БА могут иметь курящие пациенты с БА, пациенты, страдающие ожирением и БА, пациенты с синдромом перекреста БА–ХОБЛ, женщины с поздней менопаузальной БА. Для этих пациентов лучшей стратегией длительной терапии БА в настоящее время является терапия комбинированными препаратами ИГК + ДДБА и/или длительно действующие антихолинэргические препараты (тиотропий), в качестве альтернативы ИГК + антилейкотриеновые препараты. Комбинация ИГК с ДДБА и/или длительно действующие антихолинэргетики (ДДАХ) обладает спаринговыми эффектами, приводящими к более эффективному редуцированию воспаления в дыхательных путях, снижению БГР и, возможно, ремоделированию бронхиальной стенки, уменьшению симптомов и потребности в КДБА, увеличению функции легких, сокращению числа обострений и риска смертельного исхода от БА.

Биомаркеры и перспективы терапии биологическими молекулами

Маркерами «Th2-высокого» фенотипа БА, сопровождаемого эозинофильным воспалением, могут быть: эозинофилы мокроты и периферической крови, NO в выдыхаемом воздухе, периостин, определяемый в крови, с определенными оговорками, IgE крови. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что число эозинофилов в индуцированной мокроте у больных среднетяжелой и тяжелой БА может быть использовано для титрации дозы ИГК. Все исследования обнаружили уменьшение частоты и тяжести обострений БА, когда доза ИГК корректировалась на основании эозинофилии мокроты по сравнению с традиционной клинико-функциональной оценкой [333, 335, 383]. При этом не было никакого существенного различия в функции легких у этих групп пациентов. Эозинофилия мокроты и крови, по-видимому, может служить биомаркером для новой таргетной терапии БА с помощью биологических молекул. Клинические исследования меполизумаба[®], препарата гуманизированных моноклональных АТ против IL-5 — ключевого медиатора в дифференцировке, рекрутменте и активации эозинофилов, продемонстрировали клиническую эффективность (снижение обострений БА, уменьшение дозы оральных ГК) именно у пациентов с эозинофилией индуцированной мокроты [384, 385]. Другой препарат моноклональных АТ против IL-5 (реслизумаб[®]) проявляет аналогичные эффекты у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА и эозинофилией крови [386, 387]. Анти-IL-5α (бенрализумаб[®]) — препарат моноклональных АТ к α-субъединице рецептора IL-5 у пациентов

с эозинофильной БА, приводит к значительному снижению частоты обострений, увеличению ОФВ₁ и улучшению контроля астмы по сравнению с плацебо, причем большая амплитуда положительного эффекта отмечалась при повышенной исходной эозинофилии крови (≥ 300 клеток/мкл) [388]. Рандомизированное клиническое исследование дупилумаба, моноклонального АТ к α-субъединице рецептора IL-4, показало эффективность в отношении снижения частоты обострений БА у пациентов с повышенным числом эозинофилов в крови и мокроте [389].

Гуманизированные моноклональные АТ против IL-13 (лебрикизумаб[®] и тралокинумаб) изучаются в настоящее время в терапии БА, неконтролируемой ИГК и ДДБА. Пациенты, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, демонстрировали значимо больший эффект в ответ на лебрикизумаб[®], проявляющийся улучшением легочной функции, по сравнению с больными с низким уровнем периостина [239]. Применение тралокинумаба, добавленного к терапии высокими дозами ИГК/ДДБА, приводило к снижению частоты обострений БА и повышению ОФВ₁, особенно у больных с высокими концентрациями периостина и ДПП-4 (дипептидилпептидаза-4) в сыворотке крови [390]. Сывороточная концентрация периостина представляет собой перспективный суррогатный биомаркер активации Th2-воспаления и ответа на анти-IL-13-терапию.

Измерение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе является альтернативным неинвазивным биомаркером воспаления в дыхательных путях, который повышается при БА [391–393]. При Th2-обусловленном воспалении в слизистой оболочке респираторного тракта такие клетки, как эозинофилы и эпителиальные, могут повышать продукцию NO в результате активации iNOS. Несмотря на то что NO является признанным и воспроизводимым маркером БА, результаты клинических исследований по оценке этого маркера для подбора терапии астмы довольно противоречивы. В рандомизированном исследовании 118 пациентов с БА не показана разница в частоте обострений и дозе ИГК на протяжении года терапии на основании измерений NO и традиционного клинико-функционального подхода [394]. Два других исследования также не показали разницы в частоте обострений БА, хотя в одном доза ИГК была снижена [395], а в другом улучшилась БГР у детей [396], которым терапия подбиралась в соответствии с уровнем NO в выдыхаемом воздухе. Возможные причины противоречивых результатов FeNO в этих клинических исследованиях включают высокую чувствительность, но низкую специфичность для эозинофильного воспаления на основе пороговых значений NO, выбранных в конкретных исследованиях [394], кроме того, на существовании неэозинофильного фенотипа БА

и сопутствующих заболеваний, которые влияют на уровень FeNO, например, таких как полипоз носа [397].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что выраженность эозинофильного воспаления в нижних дыхательных путях, определяемая с помощью таких биомаркеров, как эозинофилы мокроты и крови, периостин, у больных с резистентной к традиционной терапии БА может служить критерием отбора и прогностическим фактором положительного ответа на целевую терапию биологическими молекулами, направленными на Th2-воспаление.

Список литературы

См. [397]

8.3. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение

Н.П. Княжеская, А.С. Белевский

Введение

Бронхиальная астма является одним из старейших известных в мире заболеваний, однако лишь в середине 1970-х годов она приобрела статус одной из главных проблем здравоохранения. Распространенность астмы резко возросла, в настоящее время она входит в число основных причин инвалидности, расходов на медицинские услуги и предотвратимой смерти. Был проведен полный спектр биомедицинских исследований данного заболевания, начиная с изучения распространенности симптомов астмы в различных группах населения и заканчивая исследованиями влияния замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей аллергической сенсibilизации дыхательных путей. Благодаря этим исследованиям все более и более совершенствуется научное понимание астмы, при этом предлагаются новые подходы к диагностике и лечению. Масштабы и глубина этих исследований представляют значительные трудности в рассмотрении темы «астма».

Определение

Несмотря на то что БА является общепризнанным клиническим понятием, соглашение о точном определении в действительности не обладает достаточной четкостью. Самым первым получившим описание признаком стало затрудненное, учащенное дыхание, характерное для астматических приступов; слово «астма» происходит от древнегреческого слова, которое означает «тяжело и часто дышать». По мере развития знаний

об астме актуализировались все новые и новые признаки астмы. Измерение максимальной скорости выдоха привело к признанию обратимой обструкции дыхательных путей в качестве характерной особенности астмы; в результате измерения изменений в потоке воздуха при вдыхании химических или физических раздражителей было сформулировано определение гиперреактивности бронхов. Кроме того, в результате исследований биоптатов бронхов были описаны характерные патологические особенности. Данная эволюция понимания природы астмы обобщается в определении, которое приводится в «Обновленном издании руководящих принципов патофизиологии и лечения астмы», опубликованном Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) в 2007 г. [1].

«Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором свою роль играют многие клетки и клеточные элементы, в том числе ТК, эозинофилы, Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и эпителиальные клетки. У восприимчивых лиц воспаление вызывает повторяющиеся эпизоды хрипов, одышки, тяжести в груди, кашель, особенно в ночное время или рано утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но обратимой обструкцией, спонтанно или за счет лечения. Воспаление также вызывает гиперреактивность бронхов по отношению к различным стимулам».

Сформулированное таким образом определение БА служит также хорошим описанием основных особенностей астмы, но не является достаточно точным определением. У пациентов с этим заболеванием отсутствуют какие-либо универсальные симптомы, и при этом ни одна из характеристик заболевания не является уникальной для БА.

Характеристикой, которая, как оказалось, имеет еще более распространенный характер, чем эозинофилия бронхиальных биоптатов у пациентов с БА, является утолщение сетчатой пластинки (*lamina reticularis*) непосредственно под субэпителиальной базальной мембраной. Это утолщение считается признаком «ремоделирования» дыхательных путей. При этом данная характеристика пока не включена в общие определения астмы. Например, все показатели калибра дыхательных путей могут быть нормальными вне симптомов, даже у пациентов с неожиданными и тяжелыми приступами удушья. Бронхиальная реактивность может быть нормальной в течение большей части года у пациентов с сезонными проявлениями астмы, при этом гиперреактивность бронхов часто встречается у людей с АР, но без БА. Даже связь между эозинофильным бронхиальным воспалением бронхов не является постоянной. У некоторых пациентов с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов и одышки, связанными с реверсивной обструкцией и гиперреактивностью бронхов, отсутствуют какие-либо доказательства эозинофиль-

ного воспаления в биоптатах бронхов. У других пациентов отмечаются эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов и хронический кашель, поддающиеся терапии ИГК, однако у них нет ни обструкции воздушного потока, ни гиперреактивности бронхов. Наконец, у некоторых пациентов с тяжелой формой астмы в слизистой оболочке бронхов наблюдается преобладание скорее нейтрофилов, чем эозинофилов.

Отсутствие жестких согласованных критериев определения астмы осложняет эпидемиологические исследования распространенности астмы в различных популяциях, а также изучение изменений распространенности в той же популяции с течением времени, однако в результате соглашения о принятии «рабочих определений» астмы было проведено множество информативных исследований.

Признание того факта, что астма является сложным, многофакторным расстройством, привело к более серьезному фокусу на пациенте и на различных нарушениях функционирования, которые способствуют более или менее общей клинической выраженности заболевания. Так, в CINA 2014 г. дано следующее определение БА — *это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно диагностируется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, которые варьируют по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей* [2].

Клинический диагноз

Диагноз «бронхиальная астма» часто ставится в амбулаторных условиях на основании тщательно изложенной истории болезни, физикального обследования и оценки функции легких. Есть ряд различных заболеваний, похожих на БА, при которых проявляются некоторые или все симптомы астмы. К таким заболеваниям относятся дисфункция голосовых связок, ХОБЛ, МВ, бронхоэктатическая болезнь, ЗСН, синдром ночного апноэ, пневмония, саркоидоз, а также психосоматические заболевания, которые необходимо принимать во внимание при постановке диагноза «бронхиальная астма».

Анамнез болезни (*anamnesis morbi*)

Астма может возникнуть в любом возрасте, но, как правило, первые признаки астмы появляются в детстве [3]. К факторам риска астмы относятся случаи заболевания астмой в семье, а также личная или семейная история атопии (АтД, сезонный АР, конъюнктивит) [4]. Кроме того, БА может развиваться у людей с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) и других НПВС

или подверженных воздействию химических токсинов либо аллергенов в окружающей среде [5].

Именно поэтому решающее значение при оценке состояния астматического больного имеет комплексная история болезни. Большинство пациентов с астмой жалуются на эпизодические симптомы кашля, одышки и/или свистящего дыхания, которое слышит сам пациент, стеснения в грудной клетке. Симптомы астмы могут длиться от нескольких минут до нескольких дней. Кашель — частая жалоба при астме; кашель может сухим или с мокротой, усиливаться ночью или во время активных действий и/или может развиваться после воздействия аллергенов [6, 7]. Одышка и свистящее дыхание (как правило, на выдохе) бывают результатом воздействия шерсти домашних животных, плесени, КДП или других аллергенов, а также холодного воздуха, химических испарений и других раздражителей в воздухе, инфекции, физических упражнений [8]. Кроме того, некоторые пациенты описывают стеснение в груди как при стягивании ремнем (или тяжесть в груди). Максимальная выраженность симптомов наблюдается при обострении БА, для которого характерны также и приступы экспираторного удушья.

Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений (см. табл. 8.9).

Профессиональный анамнез

Если у пациентов симптоматика улучшается в выходные дни, во время отпуска или каникул и обостряется при выходе на работу, это позволяет предположить вероятность астмы, связанной с профессиональной деятельностью и/или усугубляемой ею. Профессиональная астма представляет собой развитие бронхиальной астмы из-за причин и условий, относящихся к конкретной производственной среде, в то время как усугубляемая профессиональной деятельностью астма определяется как обострение существующего заболевания в конкретной рабочей среде [9]. Действительно, до 15% всех случаев астмы у взрослых людей могут быть отнесены к профессиональной деятельности [10, 11]. Сбор анамнеза воздействия производственных факторов должен быть ориентирован на выявление агентов, которые присутствовали на момент постановки диагноза либо ухудшения симптомов БА. Есть два основных типа профессиональной астмы: с сенсibilизацией к профессиональным аллергенам и астма, вызванная раздражающими веществами. Сенсibilизаторы часто подразделяются на агенты с низкой молекулярной массой (химические вещества) и с

Таблица 8.9. Факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы

Факторы	Описание
1. Внутренние факторы	1. Генетическая предрасположенность к атопии. 2. Генетическая предрасположенность к БГР. 3. Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом — у женщин). 4. Ожирение
2. Факторы окружающей среды	1. Аллергены. 1.1. Внутридомовые: КДП, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены таракана, грибковые аллергены. 1.2. Внедомовые: пыльца растений, грибковые аллергены. 2. Инфекционные агенты (преимущественно вирусные). 3. Профессиональные факторы. 4. Аэрополлютанты. 4.1. Внешние: озон, диоксид серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др. 4.2. Внутридомовые: табачный дым (активное и пассивное курение). 5. Диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление ω -6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное — антиоксидантов в виде фруктов и овощей и ω -3 полиненасыщенной жирной кислоты в составе жирных сортов рыбы)

высокой молекулярной массой (обычно белки) [5.] *Синдром реактивной дисфункции дыхательных путей* — форма астмы, вызываемой воздействием раздражителей, которые определяются наиболее эффективно при однократном воздействии высоких доз этих веществ.

Физикальный осмотр

Физикальный осмотр должен включать в себя обследование головы, шеи, груди и кожи. Часто результаты физикального обследования оказываются в норме, при этом такие данные, как хрипы при нормальном дыхании и/или длительная фаза выдоха, позволяют предположить наличие астмы. Усиление хрипов (форсированный выдох) не является специфичным для бронхиальной астмы, однако предполагает обструкцию дыхательных путей либо коллапс [12]. Помимо дыхательных расстройств, у пациентов с БА часто наблюдаются признаки сопутствующих аллергических заболеваний, воспаления верхних дыхательных путей (носовых ходов) и/или носовые полипы, а также увеличение миндалин. Нередко при осмотре кожных покровов у пациентов выявляют признаки АТД, экземы и крапивницы, которые также подтверждают диагноз астмы [13, 14].

Исследование функции легких

По мере развития представлений о патогенезе бронхиальной астмы и соответствующих терапевтических стратегиях важно признать, что связь между патофизиологией и лечением астмы имеет функциональный характер, включающий в себя переменное ограничение воздушного потока. Два основных проявления астмы — изменчивость симптомов в ответ на воздействие факторов окружающей среды и ограничение воздушного потока имеют решающее значение при постановке диагноза и дифференциальной диагностике БА от других обструктивных заболеваний легких.

Во время обострения астмы диффузное сужение дыхательных путей приводит к серьезным физиологическим последствиям. Такое сужение происходит неравномерно в мелких, крупных и средних бронхах [15]. Результаты тестирования функции легких показывают отклонение от нормы (увеличение сопротивления дыхательных путей и снижение максимальной скорости выдоха). Сужение дыхательных путей также препятствует полному опорожнению легких («воздушная ловушка») из-за сопротивления выдоху и бронхиальному закрытию при большем, чем в норме, объеме легких. На основании изменчивости обструкции от вдоха к выдоху пациентов с БА и воздушной ловушки была разработана концепция динамической гиперинфляции [16]. В результате динамической гиперинфляции дыхание больных БА происходит при более высоком общем объеме легких, который проявляется в виде увеличения ОО [17, 18]. Уменьшение ФЖЕЛ предполагает усиление случаев воздушной ловушки, в то время как уменьшение ОФВ₁ и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ указывает на увеличение сужения дыхательных путей [17].

При большом объеме легких ограничение воздушного потока из-за сужения бронхов компенсируется увеличением окружности тяги в бронхиальных дыхательных путях из-за «фиксации» дыхательных путей к наполненным воздухом альвеолам [19]. Однако данный эффект фиксации может быть менее эффективным, так как измененные механические свойства внеклеточного матрикса ведут к нарушению механики дыхания из-за ремоделирования бронхов и к уменьшению механических сил, противодействующих сокращению *гладкой мускулатуры бронхов* [20]. Мускулатура диафрагмы и межреберные мышцы перегружены по причине грудной гиперинфляции и находятся в механически неблагоприятном положении из-за неоптимального расположения на

кривых продольного натяжения [21]. В результате оказываются задействованными вторичные дыхательные мышцы, в том числе мускулатура живота и *грудино-ключично-сосцевидные* мышцы. [22]. Большая часть субъективной одышки, связанной с обострением БА, приписывается усталости дыхательной мускулатуры. [23].

Даже между обострениями заболевания тестирование функции легких показывает характерные изменения, отражающие динамичную гиперинфляцию. Снижение выдоха может быть легко обнаружено и проведено с помощью пикфлоуметра у амбулаторных больных, при этом измерение *пиковой скорости выдоха* (ПСВ) является признанным методом, ассоциированным с тяжестью астмы. Однако измерения пикового потока не стандартизированы и не могут быть соотнесены с другими измерениями функции легких [24]. В настоящее время рекомендуется использовать измерения ПСВ для ежедневного наблюдения амбулаторных пациентов с астмой, с трудом поддающейся терапии. В такой ситуации значения нужно сравнивать с исходными данными конкретного пациента, полученными на бессимптомном этапе при хорошем контроле [25, 26].

Спирометрия

Оптимальным и наиболее стандартизированным показателем бронхиальной обструкции является $ОФВ_1$. Этот показатель обладает особыми преимуществами, поскольку позволяет провести объективное измерение функции легких, не зависящее от пациента. Повышение значений $ОФВ_1$ более чем на 12% и 200 мл после терапии бронходилататорами доказывает обратимую обструкцию и предполагает (но не диагностирует) БА [27]. Для получения точных измерений требуется прекращение приема ДДБА за 12 ч как минимум, а бронходилататоров короткого действия — по крайней мере за 6 ч. Поскольку между приступами астмы показатели $ОФВ_1$ могут быть в пределах нормы или почти нормальными, этот метод является плохим маркером ответа на бронходилататоры при легкой форме астмы. Абсолютное значение $ОФВ_1$ зависит от ФЖЕЛ, а также отражает состояние малых дыхательных путей. Следовательно, интерпретация данных $ОФВ_1$ требует одновременного измерения ФЖЕЛ. При астме относительное снижение $ОФВ_1$, как правило, больше по сравнению со снижением ФЖЕЛ. В результате соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ при астме обычно менее 70%. Тем не менее при тяжелых формах астмы это соотношение может фактически увеличиваться по мере того, как ловушка воздуха увеличивает ОО и сокращает ФЖЕЛ [17, 28].

У некоторых астматиков бронхоспазм развивается при глубоком вдохе. Механизм такого «вызванного спирометрией бронхоспазма» неизвестен, но некоторые данные свидетельствуют о том, что это может быть отчасти связано с выраженным

воспалением и ремоделированием дыхательных путей [29, 30].

Альтернативным методом измерения обструкции дыхательного потока является форсированный экспираторный поток, измеряемый между 25 и 75% ФЖЕЛ (ФЭФ 25–75%). Измеряемые при более низких объемах легких по сравнению с $ОФВ_1$ показатели снижения ФЭФ 25–75% могут быть более чувствительными с точки зрения выявления обструкции в малых дыхательных путях [31]. По данным исследований, у пациентов с высоким риском развития астмы этот показатель эффективен в прогнозировании ГДП [32]. В случае возникновения бессимптомного течения БА у молодых пациентов и детей показатель ФЭФ 25–75% является достаточно чувствительным [33]. Однако использование данного параметра ограничено в связи с отсутствием стандартизированных значений, а также зависит от дыхательных маневров, что вызывает большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [34].

Объем и диффузионная способность легких

При астме в результате динамической гиперинфляции и последующего захвата воздуха ОО, ФОЕ и ОЕЛ могут быть повышены. По этой причине бодиплетизмография нередко рассматривается в качестве предпочитаемого метода для оценки объема легких при тяжелых формах астмы [35].

При астме диффузионная способность в норме либо повышена. Если обструкция воздушного потока не является значительной, эти данные могут оказаться полезными в дифференциальной диагностике астмы и других заболеваний легких [36].

Гиперчувствительность дыхательных путей

ГДП является характерным признаком БА. Гиперреактивность может развиваться в ответ на ряд неспецифических раздражителей окружающей среды, фармакологических препаратов и медиаторов воспаления. Помимо воспаления дыхательных путей, факторы, способствующие механической обструкции дыхательных путей, также вовлечены в патогенез ГДП, включающий эпителиальную проницаемость, гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизи и ремоделирование дыхательных путей [37–39].

ГДП к окружающим стимулам является отличительной чертой астмы. У пациентов с подозрением на астму, несмотря на нормальные показатели функции легких, как правило, в ответ на провокационный стимул развивается бронхоспазм. Прямая стимуляция, воздействие вещества, вызывающего бронхоспазм, на гладкие мышцы — это наиболее широко используемый метод оценки гиперреактивности бронхов. Аэрозольный метахолин, поставляемый в удваивающихся концентрациях до тех пор, пока $ОФВ_1$ не падает более чем на 20%, наиболее часто используется для бронхо-

провокационной пробы. Концентрация, которая вызывает снижение в 20%, помечается как РС20 (провокационная концентрация, приводящая к 20% снижению $ОФВ_1$) и может использоваться для количественной оценки степени ГДП. РС20 менее 16 мг/мл соответствует легкой форме ГДП, менее чем 4 мг/мл — ГДП средней тяжести, а менее 1 мг/мл — тяжелой форме ГДП (более низкие уровни РС20 обычно соответствуют более тяжелым формам астмы) [40]. Гиперреактивность бронхов также связана с повышенным риском развития персистирующей астмы и ремоделирования дыхательных путей [41].

Другие бронхоконстрикторные тесты, которые чаще всего используются в практике, включают в себя исследования с непрямыми провокационными агентами, такими как ингаляционный маннитол и тест с физической нагрузкой. Положительный ответ на эти стимулы (т.е. >15% падение $ОФВ_1$) является специфическим индикатором БА. Не оказывая непосредственного воздействия на гладкие мышцы, непрякая стимуляция вызывает высвобождение медиаторов воспаления в клетках дыхательных путей, которые затем взаимодействуют с гладкой мускулатурой дыхательных путей, вызывая бронхоспазм. Хотя в такой ситуации труднее оценить реакцию на дозу, результаты имеют непосредственную связь с проявлением обычных симптомов астмы. Например, прямая стимуляция у спортсменов с подозрением на вызванный физической нагрузкой бронхоспазм с меньшей вероятностью выявит сужение бронхов, чем непрякие стимулы с использованием теста с физической нагрузкой [42]. Также могут быть различия между прямыми и непрямыми стимулами при оценке реакции на лечение, где непрякая стимуляция обеспечивает более полное представление о реакции на терапию [43, 44]. Однако эти тесты с непрямыми провокационными агентами менее специфичны, чем исследования с метахолином и гистамином, особенно у пациентов, принимающих терапию (табл. 8.10).

Импульсная осциллометрия

ИОС является формой осциллометрического тестирования (неинвазивного метода тестирования состояния дыхательных путей посредством наложения колебаний давления в дыхательных путях во время нормального непрерывного дыхания) [45]. ИОС обеспечивает колебания давления с помощью фиксированных звуковых волн частотой от 5 до 20 Гц в целях измерения сопротивления дыхательной системы. Измерения записываются во время нормального пассивного непрерывного дыхания и не требуют значительной подготовки. Неудивительно, что ИОС является наиболее хорошо изученным методом у детей младшего возраста. В источниках описываются значительные корреляции между $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ по спирометрии и сопротивлению по ИОС [46]. Важно отметить, что метод ИОС превосходит спирометрию по параметрам чувствительности и специфичности при диагностике астмы у маленьких детей [47, 48]. Несмотря на рост признания этого метода среди педиатров, опыт его применения у взрослых пациентов остается ограниченным [49].

Лучевая диагностика

Несмотря на то что чаще всего торакальные изображения грудной клетки используются для исключения альтернативных патологий, последние достижения в области визуализации предлагают дополнительные неинвазивные методы подтверждения диагноза БА. Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки у пациентов с БА чаще всего нормальные [50]. Основная роль рутинной рентгенограммы груди по-прежнему заключается в том, чтобы исключить другие заболевания легких. В настоящее время большое значение имеет КТ. Ее применяют для оценки рентгенографических аномалий либо выявления таких случаев имитации астмы, которые менее очевидны при проведении традиционной рентгенографии грудной клетки (например, бронхолит, бронхоэктатическая болезнь, трахеобронхомаляция, эндобронхиальные поражения,

Таблица 8.10. Исследования для диагностики бронхиальной астмы

Тест	Норма	Валидность	
		чувствительность	специфичность
Метахолиновая РС20	>8 мг/мл	Высокая	Средняя
Непрякая* провокация	Варьирует	Средняя#	Высокая
FeNO	<25 ppb	Высокая#	Средняя
Эозинофилы в мокроте	<2%	Высокая#	Средняя
Вариабельность ПСВ (% максимума)	<8** <20%***	Низкая	Средняя

Примечание: РС20 — провокационная концентрация метахолина, вызывающая 20% падение $ОФВ_1$, FeNO — выдыхаемая концентрация оксида азота.

* Иначе говоря, провокация физической нагрузкой, ингаляцией маннитола. # У нелеченых пациентов.

** При двукратном измерении в течение суток.

*** При более чем четырехкратных измерениях.

сосудистые аномалии) [51, 52]. Все чаще методы КТ грудной клетки высокого разрешения становятся полезным инструментом оценки патологии больших и малых дыхательных путей. В недавно проведенном качественном анализе сканов КТ с высоким разрешением 185 больных астмой нарушения обнаружены у 80% пациентов (у 62% отмечалось утолщение стенки бронхов, у 40% — БЭ) [51]. В нескольких исследованиях было показано увеличение толщины стенки дыхательных путей у больных астмой по сравнению со здоровыми людьми независимо от тяжести заболевания [53]. В других исследованиях подтверждается связь между тяжестью астмы и измеренной толщиной дыхательных путей [54–57]. Несмотря на ограниченные данные, это новая область диагностики и фенотипической характеристики БА.

Выдыхаемый оксид азота (FeNO)

Оксид азота (NO) и родственные ему соединения создаются различными воспалительными клетками дыхательных путей и обладают широким спектром функций как медиаторы воспаления, сосудорасширяющие средства, бронходилататоры и нейротрансмиттеры [58]. В дыхательных путях больных БА оксид азота рассматривают как маркер эозинофильного воспаления. При измерении тканевой эозинофилии, эозинофилии БАЛ концентрация большого эозинофильного катионного белка у некоторых больных астмой коррелирует с долей выдыхаемой окиси азота (FeNO).

Неинвазивные измерения FeNO были стандартизированы для клинического применения и могут служить в качестве дополнительного инструмента диагностики БА. Тем не менее FeNO при стабильной, умеренной форме астмы после использования ИГК часто находится в том же диапазоне, что и у здоровых людей [59, 60]. Снижение FeNO в зависимости от приема стероидов не предусматривает этот параметр в качестве постоянного биомаркера у пациентов, проходящих курс стероидной терапии [61, 62]. Недавнее исследование показало, что FeNO выше 45 ppb исключает хорошо контролируемую астму с отрицательным прогностическим значением почти на 90%. Высокие значения FeNO предполагают тяжелый фенотип, отвечающий на терапию стероидами. Снижение FeNO более чем на 40% между посещениями является признаком улучшения контроля, при этом низкий уровень FeNO прогнозирует более низкий риск обострения [63]. Однако Международной группой ATS/ERS были сформулированы руководящие принципы, в соответствии с которыми не рекомендуется применять FeNO в оценке эффективности терапии тяжелой астмы (на основании недостаточности доказательной базы).

Оценка аллергологического статуса

Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных и показателей ФВД для поста-

новки диагноза имеет большое значение изучение аллергологического статуса. Наиболее часто используются скарификационные, внутрикожные и уколочные (прик-тест) тесты. Однако в ряде случаев кожные тесты приводят к ложнонегативным или ложнопозитивным результатам. Поэтому часто проводится исследование специфических IgE-АТ в сыворотке крови. Эозинофилия крови и мокроты также свидетельствует об аллергическом процессе. Проблема эозинофилии является ключевой в оценке диагноза БА. Если заболевание сопровождается высокой эозинофилией — более 12–15%, то всегда следует расширить обследование в целях исключения наличия легочного васкулита и других системных заболеваний, а также решить вопрос, нет ли у БА грибковой сенситизации или паразитоза [65, 66].

С точки зрения аллергологического статуса наблюдается фенотипическая неоднородность этой группы больных: у одних — четко очерченный атопический паттерн, у других не удается выявить сколько-нибудь значимых признаков алергизации. Тем не менее необходимо тщательное алергообследование, так как нередко даже у давних гормонозависимых больных выявляются нераспознанные ранее алергены [67, 68].

Лечение астмы

Сложности, связанные с оценкой и лечением астмы, подробно описываются в исследованиях 1970-х и 1980-х годов, в которых документально зафиксировано значительное количество смертей от астмы по причине того, что врачи были не в состоянии распознать степень тяжести астмы и в результате проводили неадекватное лечение. Например, исследование смертей от астмы в регионах Англии Западный Мидленд и Мерси в 1979 г. позволили сделать вывод о том, что отказ от признания степени тяжести астмы задерживал получение терапии, регулярная терапия астмы была неудовлетворительной, а 86% смертей можно было предотвратить [70]. В 1988 г. было проведено аналогичное исследование, в котором отмечалось, что большое количество астматиков, госпитализированных для наблюдения, были выписаны на фоне отсутствия более интенсивной терапии заболевания [71]. Это в итоге привело к тому, что NHLBI была создана группа экспертов для разработки руководящих принципов диагностики и лечения БА. Сформулированные в результате рекомендации были опубликованы в 1991 г. [72]. В последующих клинических рекомендациях клиницисты получили надежную основу для лечения и профилактики БА с учетом принципов доказательной медицины. В этих руководствах подчеркивается необходимость достижения и поддержания долгосрочного контроля над заболеванием с учетом экологических и социальных факторов астмы, при этом делается акцент на использо-

вании схемы лечения с учетом тяжести симптомов каждого пациента. Важнейшие компоненты лечения подразумевают первоначальную оценку тяжести (табл. 8.11) и текущую оценку лечения, необходимую фармакологическую терапию для устранения бронхообструкции и снижения воспаления, выявление и контроль факторов окружающей среды, которые усиливают симптомы либо стимулируют обострения, создание партнерства между пациентом и медицинским работником в целях обеспечения терапии с учетом симптомов.

Таблица 8.11. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести¹ на основании клинической картины до начала терапии²

Степень 1: интермиттирующая БА
<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы реже 1 раза в неделю. • Короткие обострения. • Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц. • ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ должного. • Разброс ПСВ или ОФВ₁ $< 20\%$
Степень 2: легкая персистирующая БА
<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день. • Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон. • Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц. • ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ должного. • Разброс ПСВ или ОФВ₁ 20–30%
Степень 3: персистирующая БА средней тяжести
<ul style="list-style-type: none"> • Ежедневные симптомы. • Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна. • Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю. • Ежедневное использование ингаляционных β_2-агонистов короткого действия. • ОФВ₁ или ПСВ 60–80% должного. • Разброс ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$
Степень 4: тяжелая персистирующая БА
<ul style="list-style-type: none"> • Ежедневные симптомы. • Частые обострения. • Частые ночные симптомы. • Ограничение физической активности. • ОФВ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ должного. • Разброс ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$

¹ При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак. Отмеченные в данной таблице характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариabельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может меняться.

² Больные с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интермиттирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

Оценка эффективности терапии

Оценка состояния пациентов с БА включает пять основных шагов: определение текущей интенсивности лечения на основе симптоматики, применение лекарственных препаратов, на-

правленных на облегчение состояния, последние обострения, функция легких, а также оценка риска будущих неблагоприятных исходов. С учетом этого в предложенных NHLBI и обновленных руководящих принципах и *Глобальной инициативе по астме* (GINA) приводится параллельная схема лечения астмы на основе экспертного мнения по поводу категориальных интервальных переменных с пороговыми значениями. Например, в руководящих принципах GINA принимаются некоторые симптомы в дневное время (< 2 раз в неделю) в определении понятия «регулируемой» астмы, в то время как при наличии ночных симптомов пациент переводится в категорию «частично контролируемой» астмы. Значимость показателей лечения подчеркивается взаимосвязью неудовлетворительным лечением астмы с существенными степенями физического ущерба и ухудшения качества жизни даже после принятия во внимание базовой степени тяжести астмы [2, 72].

Существует несколько различных проверенных инструментов для оценки астмы, в том числе Опросник по лечению астмы (Asthma Control Questionnaire), Тест контроля астмы (Asthma Control Test). Все эти инструменты полезны, поскольку они направляют составление анамнеза, обеспечивают постановку целей контроля симптомов, задают коррективы лечения [73–78].

Функция легких

Функциональное исследование легких является важной частью оценки астмы как для получения первоначального диагноза, так и в качестве средства оценки реакции на терапию. В исследовании, проведенном Genetics in Asthma Network [93], было высказано предположение о том, что ОФВ₁ и ФЖЕЛ — это полезные компоненты стандартизированной схемы для определения влияния генов и окружающей среды на проявление заболевания. Дальнейшее доказательство важности тестирования функции легких было предоставлено в сообщении о том, что больные БА при более низких значениях ОФВ₁ находились в группе значительно более высокого риска необходимости неотложной помощи [79]. Несмотря на то что ОФВ₁, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также ПСВ необходимы для диагностики и контроля астмы, полезность этих измерений в улучшении результатов лечения астмы остается недостаточно определенной. Тем не менее низкий ОФВ₁ до применения бронходилататоров является сильным предиктором снижения контроля астмы, при этом после применения бронходилататоров он является маркером будущего риска [25, 27, 79]. При легкой форме астмы, однако, ОФВ₁ часто находится в норме или почти в норме и, таким образом, может плохо реагировать на терапию бронходилататорами.

Измерение ПСВ является стандартным методом для определения корреляции физиологической функции со степенью тяжести астмы, этот

метод используется в качестве маркера лечения астмы во многих клинических испытаниях. Тем не менее отдельные измерения пикового потока весьма разнообразны, при этом *изменчивость* пикового потока имеет большую прогностическую ценность относительно будущих обострений, чем отдельные измерения ПСВ [25, 66]. Клиническая ценность измерений пиковых потоков также ограничена несоблюдением пациентом предписаний относительно домашнего контроля и сложностью постоянного фиксирования данных пикового потока.

Биомаркеры

В связи с появлением все новых и новых источников литературы, подтверждающих присутствие фенотипов астмы, было крайне важно выполнить разработку и дать определение биомаркеров, связанных с каждым типом астмы [80–83]. В дальнейшем будет только возрастать значимость этих биомаркеров в определении конкретных методов лечения, которые применяются для конкретного пациента. В настоящее время существует два признанных типа воспаления при БА, определяемых на основании присутствия либо отсутствия воспаления по типу Th2. Фенотип с высоким уровнем Th2, который характеризуется наличием эозинофилов периферической крови и мокроты, повышенными показателями FeNO и/или ростом маркеров, Th2-воспалением (например, периостин в сыворотке крови) [84], а также фенотип с низким уровнем Th2, который характеризуется отсутствием какого-либо из указанных маркеров высокого статуса Th2. По сути, низкий фенотип Th2 не обладает какими-либо известными биомаркерами; данный фенотип, несомненно, требует дополнительного изучения.

Перед введением специфических биомаркеров в качестве средства для выявления пациентов с преобладающим воспалением Th2 предлагались повышенные эозинофилы крови. Изменения в уровнях эозинофилов в крови связаны с реакцией на различные методы лечения [85, 86], при этом повышенный уровень эозинофилов коррелирует с более тяжелой степенью заболевания [85, 87]. Уровень эозинофилов в крови больше либо равный $0,3 \times 10^9/\text{л}$ (300 клеток/мкл) получил повсеместное признание в качестве периферийного маркера эозинофильного воспаления. Повышенный уровень эозинофилов в крови является предиктором ответа на анти-IL-5-терапию [85].

Большое число эозинофилов в мокроте прогнозирует реакцию на ИГК и повышенный риск будущих обострений [88, 89], при этом увеличение числа эозинофилов в мокроте после уменьшения дозы глюкокортикоидов прогнозирует будущее ухудшение контроля астмы [91, 92]. Изменение количества эозинофилов в мокроте на 50% считается клинически значимым маркером ответа на терапию [92–94]. Тем не менее определить коли-

чественно в клинической практике эозинофилы в мокроте может быть затруднительно, поэтому этот маркер чаще применяется в области клинических исследований.

Применение FeNO имеет некоторые преимущества по сравнению с подсчетом числа эозинофилов в мокроте. Измерение FeNO можно выполнить быстро в условиях первичной медицинской помощи, это требует менее сложных технических условий, при этом в режиме реального времени обеспечиваются объективные физиологические данные. В частности, в сочетании с более традиционными средствами диагностики этот метод может быть использован для выявления эозинофильной астмы. Рекомендации ATS поддерживают использование FeNO для диагнозов эозинофильного воспаления дыхательных путей и астмы, когда требуются объективные данные [95]. Среди основных ограничений, связанных с использованием FeNO для подтверждения диагноза астмы, указывают относительно высокую распространенность неэозинофильных фенотипов, которые характеризуются отсутствием повышенной FeNO, а также трудности клинической интерпретации значений, полученных в условиях сопутствующего использования стероидов, которые могут привести к ложноотрицательным результатам [95]. Следует отметить, что принципы ATS преимущественно относятся к пациентам с легкой и умеренной степенью бронхиальной астмы. Недавно целевая группа ERS/ATS рекомендовала отказаться от обычного использования FeNO для диагностики астмы и оценки реакции на терапию у пациентов с тяжелым течением заболевания [83]. Тем не менее FeNO можно применять в фенотипировании для выявления пациентов с высоким эозинофильным/Th2-фенотипом, независимо от тяжести астмы [95].

Сывороточный общий IgE используется для выявления пациентов с астмой, которые с определенной вероятностью отреагируют на терапию омализумабом (это препарат, действие которого направлено на IgE). Омализумаб предотвращает связывание IgE с его рецептором на поверхности клетки и уменьшает количество свободного IgE в крови. Базовый IgE является лишь скромным предиктором ответа на терапию омализумабом [96].

Подходы к лечению астмы

Конкретные фармакологические агенты

Бронхолитики

β_2 -Агонисты. β_2 -Агонисты применяются на протяжении тысяч лет в форме эфедрин-содержащего травяного препарата *ma huang* [96]. При этом лишь в 1940-х годах была введена терапия неселективным β -агонистом изопротеренолом, и β -агонисты стали стандартом для лечения заболеваний дыхательных путей. Последующее развитие β_2 -селективных агентов альбутерола и тербуталина с улучшенными профилями побочных эффектов

привело к формированию их нынешней роли в качестве краеугольного камня терапии астмы [97].

Активность β_2 -агониста в первую очередь происходит при посредничестве привязки к конкретному G-связанному трансмембранному рецептору, который, как оказалось, присутствует в больших количествах в гладкой мускулатуре дыхательных путей. Связывание с рецептором приводит к увеличению внутриклеточного цАМФ и релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей [98]. Примечательно, что β_2 -рецепторы также были обнаружены в других резидентных клетках дыхательных путей, в том числе в эпителиальных клетках дыхательных путей и циркулирующих иммунных клетках, и связывание с этими рецепторами может уменьшить проницаемость сосудов и высвобождение воспалительных медиаторов [99]. Одна из проблем, связанных с хроническим использованием β_2 -агонистов, заключается в десенситизации рецепторов [100]. Как и в случае большинства сигнальных рецепторов, повторяющееся воздействие β_2 -агонистов может привести к снижению реактивности мембранных рецепторов за счет регулирования рецептора посредством его эндоцитоза и отделения рецепторов от последующих путей трансдукции. Такой ответ представляется самоограничивающим и незначительным для гладкой мускулатуры дыхательных путей.

β_2 -Селективные агонисты обычно используются в виде аэрозоля, который обеспечивает максимально возможную доставку к целевой ткани (гладкая мускулатура дыхательных путей) на фоне сведения к минимуму системного воздействия. Доступны β_2 -агонисты как короткого действия (КДБА), так и длительного действия (ДДБА), при этом начало и продолжительность действия прежде всего связаны с липофильностью [101]. Агенты короткого действия применяются для облегчения симптомов либо срочного лечения, в то время как ДДБА используются в комбинации с ИГК для лечения хронической формы заболеваний.

Теперь доступен целый ряд β_2 -агонистов короткого действия с высокой избирательностью, для каждого из них характерно быстрое начало действия с пиком действия в промежуток между 60-й и 90-й минутой. Поскольку они поступают непосредственно в дыхательные пути при вдыхании, системные побочные эффекты минимальны даже при высоких дозах. Был разработан препарат β_2 -агониста, содержащий только активный энантиомер альбутерола, в попытке свести к минимуму побочные эффекты. Тем не менее клинические испытания не показали существенных различий в результатах или переносимости по сравнению с рацемическим альбутеролом [102]. На основании существующих клинических рекомендаций данные препараты должны применяться для лечения симптомов БА. Увеличение частоты применения КДБА является признаком недостаточного кон-

троля симптомов или чрезмерного предпочтения приема препаратов только при наличии симптомов. Пациенты, использующие более 1 баллона в месяц или требующие чрезмерных доз КДБА (из расчета >2 доз в неделю) должны рассмотреть возможность более интенсивной терапии [103].

В настоящее время ДДБА не применяются для лечения острых астматических симптомов. Тем не менее у пациентов с недостаточно контролируемой астмой их широко используют вместе с ИГК для улучшения симптоматики и повышения эффективности ИГК. Формотерол и сальметерол — это два основных ДДБА, применяемых в лечении БА. Согласно микрокинетической диффузионной теории G.P. Anderson, начало и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы и ее физико-химическими свойствами. Сальбутамол, являясь короткодействующим β_2 -агонистом, благодаря небольшому размеру молекулы и гидрофильности через 1–5 мин взаимодействует с рецептором через водную фазу, чем объясняется быстрое начало действия, но продолжительность его действия не превышает 4–6 ч из-за быстрого вымывания из зоны рецептора. Сальметерол имеет длинную молекулу; по липофильности он в 10 000 раз превосходит сальбутамол. Он быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (12 ч) действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин). Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч.

Сальметерол является частичным агонистом β_2 -адренорецепторов, тогда как формотерол — полным агонистом. При исследовании *in vitro* спазмированная мышца расслабляется быстрее при добавлении формотерола, нежели сальметерола.

Было также показано, что сальметерол и сальбутамол как частичные агонисты β_2 -рецепторов не обладают способностью полностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов (около 65%). Формотерол проявляет свойства полного агониста β_2 -адренорецепторов, т.е. способен вызывать более полное расслабление сокращенной гладкой мускулатуры бронхов (более 80%), обладает более высокой аффинностью связи с рецептором и большей внутренней активностью. Более высокая бронхопротективная активность формотерола не сопровождается увеличением побочных эффектов. Возможно, что данные различия фармакологических свойств сравниваемых препаратов могут объяснить, почему некоторые больные недоста-

точно отвечают на терапию сальметеролом, но сохраняют ответ на формотерол. Кроме того, у формотерола отмечен дозозависимый эффект, т.е. при увеличении дозы происходит большая бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать этот препарат в качестве препарата по потребности. Сальметерол следует использовать в дозах не выше 100 мкг, так как увеличение дозы сальметерола выше 100 мкг не дает выраженного бронходилатирующего эффекта [104–113].

Несмотря на то что β_2 -агонисты являются высочайшими препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может иметь отрицательные эффекты со стороны других органов и систем. Поскольку β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например в ЛЖ, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q–T, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются достаточно редко.

С момента внедрения β_2 -агонистов в клиническую практику существует беспокойство по поводу клинических последствий десенситизации рецепторов [114–116]. Однако современные препараты, обладающие высокой селективностью, имели хороший профиль безопасности. Клинические данные свидетельствуют о том, что прием препаратов «по мере необходимости» по сравнению с курсом лечения КДБА ассоциируется со снижением числа обострений и уменьшением их тяжести [117–119].

Неблагоприятные явления, связанные с приемом ДДБА, были получены при проведении исследовании Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial [120]. Пациенты были рандомизированы в группы приема сальметерола и плацебо плюс обычное лечение, в каждой из групп было приблизительно 13 000 пациентов. Не отмечалось существенного различия относительно риска смерти в обеих группах, при этом анализ подгрупп выявил небольшое увеличение риска смерти, которое было более заметным у афроамериканских испытуемых в группе терапии сальметеролом. При этом у афроамериканских пациентов также ис-

ходно отмечались худший контроль симптомов (с большим числом обострений и госпитализаций) и более низкие дозы ИГК по сравнению с белыми пациентами [121]. Важно отметить, что применение ДДБА с ИГК в одном и том же дозированном ингаляторе оказалось безопасным и эффективным [122, 123].

Несмотря на противоречивые данные о безопасности терапии ДДБА в некоторых популяциях, по мнению Управления по контролю за продуктами и лекарствами США, было достаточно оснований для публикации предостережения об опасности монотерапии ДДБА. Важно применять ДДБА только с сопутствующими ИГК, предупреждая при этом пациентов о потенциальных опасностях монотерапии ДДБА. Фактически в соответствии с рекомендациями Управления по контролю за продуктами и лекарствами США предпочтительно использовать комбинации ингаляторов, а не два отдельных ингалятора, чтобы исключить возможность монотерапии у пациентов [124].

Антихолинергические препараты. Холинолитики действуют в качестве бронходилататоров посредством конкуренции с ацетилхолином в нервно-мышечных синапсах, блокируя тем самым передачу бронхоконстрикторных рефлексов [125]. Ипратропия бромид, холинолитик короткого действия, эффективен у пациентов с ХОБЛ, но считается бронхолитиком второй линии для БА, скорее всего, в связи с тем что холинергический тонус в меньшей степени способствует бронхоспазму при БА. Рандомизированные исследования, направленные на изучение добавления холинолитиков к β_2 -агонистам, не показали каких-либо дополнительных преимуществ этой комбинации для пациентов с БА [126]. Тем не менее конкретные фенотипы астмы могут с большей вероятностью реагировать на антихолинергическую терапию, в том числе пациенты пожилого возраста с фиксированной обструкцией или с длительным анамнезом [127, 128]. Кроме того, холинолитики могут быть приемлемой альтернативой для некоторых подгрупп пациентов, которые не переносят терапию β -агонистами, или для пациентов с генотипом Arg/Arg V16.

Особое внимание в настоящее время уделяется длительно действующему холинолитику — тиотропию. У определенной категории больных отмечалось улучшение ФВД: у астматиков, которые не имеют эозинофилов в мокроте [129], а также у астматиков с сопутствующей ХОБЛ [130]. Три последних рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали роль тиотропия как дополнительной терапии в комбинации с ИГК и с ИГК/ДДБА у пациентов с умеренной и тяжелой БА [131–133]. Бронхолитическая реактивность на КДБА, повышенный холинергический тонус в покое (определяется более низкой ЧСС) и хроническая обструкция дыхательных путей (определяется сниженным соотношением

ОФВ₁/ФЖЕЛ) — это предикторы ответа на тиотропий [134]. Тиотропия бромид* применяется в лечении БА на ступенях 4 и 5.

ИГК. Одним из наиболее значимых достижений медицины XX в. стало внедрение в клиническую практику глюкокортикоидных препаратов. Трудно представить себе отрасль современной медицины, где бы не использовались ГК. Широкое применение эта группа препаратов получила и в пульмонологии.

История вопроса. Еще 1896 г. Ослер лечил больных глицериновыми экстрактами из свежих надпочечников свиней. Однако только в 1929 г. Хартман и соавт. провели первые клинические испытания экстракта из коры надпочечников, доказавшие его очень высокую терапевтическую эффективность при болезни Аддисона. В 1930-е годы в одной из известнейших клиник мира Мейо (США) молодой врач Ф. Хенч обратил внимание на то, что состояние больных с ревматическими заболеваниями значительно улучшается при беременности или возникновении желтухи. Появилось предположение, что это как-то связано с обнаружением в организме больных неких стероидных веществ, близких по строению к половым гормонам, которые выделяются при беременности в повышенных количествах, или к желчным кислотам (накапливаются при желтухе). И только через 20 лет это предположение удалось проверить. Именно в это время независимо друг от друга швейцарский химик Т. Рейхштейн и американский биохимик Э. Кендэлл выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников. В 1937 г. был синтезирован первый стероид — дезоксикортон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников. Затем в 1948 г. был выделен кортизон. Полученного кортизона хватило для проведения клинических испытаний, и в 1949 г. появились публикации о его высокой эффективности при ревматоидном артрите. 21 сентября 1948 г. больному ревматоидным артритом была сделана инъекция достаточно большой дозы кортизона с ярко выраженным эффектом, что и положило начало современной эре глюкокортикоидной терапии, спасшей и спасающей и сейчас миллионы жизней. В 1950 г. Ф. Хенч, Э. Кендэлл и Т. Рейхштейн были удостоены Нобелевской премии. Основным представителем ГК в организме является кортизол, продукт его метаболизма кортизон — первый искусственный синтезированный глюкокортикоид.

Практически сразу было начато применение ГК в лечении тяжелых форм БА, однако, несмотря на положительный ответ на терапию, их применение ограничивалось выраженными системными побочными эффектами: развитием стероидного васкулита, системного остеопороза, стероидиндуцированного сахарного диабета, синдрома Иценко—Кушинга и т.д. Именно поэтому врачи и

пациенты считали назначение ГК крайней мерой, «терапией отчаяния». Попытки ингаляционного применения системных ГК не увенчались успехом, поскольку независимо от способа введения этих препаратов сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным [135].

Практически сразу после создания системных ГК встал вопрос о разработке их топических форм. Для этого потребовалось около 30 лет. Первая публикация об успешном применении топических стероидов датирована 1971 г. и касалась применения беклометазона дипропионата[®] при аллергическом рините, а в 1972 г. этот препарат был успешно применен для лечения БА. В настоящее время ИГК являются базисными, т.е. основными, в лечении всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения, начиная с БА легкой степени [136, 138].

Системные глюкокортикоиды применяются в лечении астмы с 1940-х годов и по-прежнему считаются краеугольным камнем контроля обострений. Тем не менее системное применение глюкокортикоидов приводит к появлению различных нежелательных побочных эффектов. Введение ИГК в 1970-х годах открыло новую эру в лечении астмы. Как и в случае бронходилататоров, доставка препарата непосредственно в легкие путем использования ингаляционных препаратов минимизирует системную токсичность и улучшает терапевтический эффект.

Механизм действия ИГК, как и системных ГК, многогранен. Их противовоспалительный эффект связан со стабилизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий противоотечный эффект. Глюкокортикоиды стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом, предупреждает деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшает выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств, у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ИГК угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в бронхиальном дереве в целом [139, 140].

Противовоспалительный эффект проявляется на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления. Они ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-1, -6, -8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизины и др.), активатора плазминогена, циклооксигеназы, NO-синтетазы. Стероиды усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоз и вызывают апоптоз зрелых эозинофи-

лов крови, чем снижают содержание эозинофилов в тканях бронхиального дерева [141–143].

Глюкокортикоидам свойственно также мощное противоаллергическое действие, обусловленное снижением продукции IgE, повышением гистаминсвязывающей способности крови, стабилизацией мембран ТК и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, снижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину, β_2 -агонистам и др. [144–146]. В табл. 8.12 и 8.13 указаны эквивалентные дозы ИГК.

Частота развития побочных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими стероидами резко различаются, что имеет несколько причин: пероральные стероиды назначают в дозах, исчисляющихся миллиграммами, топические — микрограммами; топические стероиды действуют местно, и их системные эффекты обусловлены только той дозой, которая попадает в кровоток; это часть проглоченной фракции и легочная фракция препарата, они мизерны по сравнению с дозой перорального стероида, поступающей в системный кровоток. Таким образом, влияние ИГК на состояние гипоталамо-гипофизарной системы носит дозозависимый характер и улавливается только при анализе биохимических параметров [147].

ИГК отличаются от системных ГК фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что

лечение ИГК является местным (топическим), это обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях [148, 149]. Количество ИГК, доставляемое в дыхательные пути, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также от техники выполнения ингаляции. Около 80% пациентов испытывают сложности при использовании дозированных аэрозолей, поэтому обучение правильной технике ингаляции и ее контроль при каждом визите к врачу — залог успешного лечения БА [150].

Еще раз подчеркнем, что топические формы стероидов практически безопасны и не вызывают системных осложнений даже при длительном применении в высоких дозах. Тем не менее, как показывает опыт, назначение ИГК по-прежнему вызывает опасения у пациентов, и врачи тоже назначают их с осторожностью. Во-первых, пациенты считают, что их заболевание находится в той стадии, когда можно еще не принимать ИГК. Зачастую и врачи, не занимающиеся лечением БА, отговаривают пациентов от приема базисных ингаляционных препаратов, в том числе и ИГК. Нередко пациенты и даже врачи отождествляют осложнения от длительного приема системных ГК и осложнения от приема ИГК, путают понятия «поддерживающая терапия для контроля заболевания» и «привыкание к лекарственным препаратам». Кроме того, многие больные пытаются использовать ИГК для купирования симптомов астмы и, не получая желаемого эффекта, считают

Таблица 8.12. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов у взрослых

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат [®]	200–500	500–1000	1000–2000
Будесонид	200–400	400–800	800–1600
Циклесонид	80–160	160–320	320–1280
Флунизолид	500–1000	1000–2000	2000
Флутиказон	100–250	250–500	500–1000
Мометазона фураат [®]	200–400	400–800	800–1200
Триамцинолона ацетонид [®]	400–1000	1000–2000	2000

Таблица 8.13. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов у детей

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат [®]	100–200	200–400	>400
Будесонид	100–200	200–400	>400
Циклесонид	80–160	160–320	>320
Флунизолид	500–750	750–1250	>1250
Флутиказон	100–200	200–500	>500
Мометазона фураат [®]	100–200	200–400	>400
Триамцинолона ацетонид [®]	400–800	800–1200	>1200

их неэффективными. Таким образом, неправильная тактика лечения БА приводит к усугублению симптомов заболевания, снижению качества жизни, развитию толерантности к лекарственным препаратам и соответственно — к расширению их использования.

Между тем несвоевременная и неадекватная стероидная терапия может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и к развитию жизнеугрожающих состояний, при которых требуется уже гораздо более серьезная системная стероидная терапия, которая даже при небольших дозах способствует развитию ятрогении.

Сведения о влиянии ИГК на рост ребенка неоднозначны. По имеющимся данным, темпы роста могут замедляться на фоне лечения высокими дозами ИГК, но этот эффект определенно ниже, чем влияние БА.

С признанием центральной роли воспаления в патофизиологии астмы современные стратегии лечения в настоящее время делают акцент на применении ИГК для долгосрочного контроля симптомов. Глюкокортикоиды подавляют воспалительные реакции путем активного воздействия на передачу сигнала и пути экспрессии генов, связываются с конкретным цитоплазматическим рецептором. С помощью глюкокортикоидов приток воспалительных клеток в дыхательных путях и маркеры воспаления дыхательных путей при астме снижаются [151, 152].

Масштабный метаанализ показал, что ИГК сокращают обострения астмы на 55% по сравнению с плацебо [153] и уменьшают риск госпитализации на 50% [154]. Кроме того, уменьшается риск смерти от астмы с использованием ИГК по типу «доза—ответ». [155]. В результате ИГК считаются первой линией терапии для всех пациентов, нуждающихся в приеме β -агонистов более чем 2 раза в неделю. К предикторам реагирования на ИГК относятся уровень FeNO свыше 47 ppb, обратимость на β_2 -агонисты и сниженный ОФВ₁, а также присутствие повышенных эозинофилов в мокроте (до 3%). [152, 156–161].

Первоначально рекомендации относительно применения ИГК у больных с легкой или умеренной персистирующей астмой делали особый акцент на их приеме от 1 до 2 раз ежедневно. В последнее время поступает все больше данных о том, что ИГК могут оказывать эффективное действие по снижению симптомов астмы и контролю заболевания и по схеме периодического использования как у детей, так и у взрослых [162–164]. Несмотря на эти исследования, по-прежнему нет единого мнения о прерывистом использовании ИГК; безусловно, ИГК нельзя принимать с перерывами в случае тяжелой формы заболевания.

На рынке представлено множество различных ингаляционных глюкокортикоидных препаратов и устройств по их доставке. Ингаляторы отличаются по размеру частиц в диапазоне от аэродинамиче-

ского диаметра средней массы примерно 1 мк до устройств с крупными частицами (от 2 до 5 мк). Устройства доставки включают сухие порошковые ингаляторы (ПИ) и дозированные аэрозольные ингаляторы. Выбор ИГК осуществляется на усмотрение врача в соответствии с потребностями пациента и часто опирается на стоимость, удобство дозирования и снижение побочных эффектов.

Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих β_2 -агонистов

Возможность эффективного лечения БА с использованием комбинированной терапии ИГК и ДДБА привела к внедрению в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГК и ДДБА в одном ингаляторе. Такой режим терапии позволяет больным почувствовать облегчение симптомов благодаря ДДБА, тем самым усиливая комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу ИГК, которая воздействует на воспаление в дыхательных путях и улучшает контроль над заболеванием. Более того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

Спarring-эффект ДДБА и ИГК. ИГК увеличивают количество β -рецепторов и повышают их активность. β -Рецепторы, в свою очередь, запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, что приводит к активированию глюкокортикоидного рецептора и образованию активного комплекса ГК + ГКР под действием меньших доз ИГК, увеличивают транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени (глюкокортикоидчувствительный элемент, ГЧЭ). Это приводит к усилению противовоспалительной активности и вновь, в свою очередь, к повышению синтеза β -рецепторов. Использование монотерапии β_2 -агонистами может приводить к развитию феномена down-регуляции β -рецепторов, что ведет к тяжелым последствиям для пациентов, вплоть до развития астматических состояний [104, 165–167]. Пролонгированные β_2 -агонисты могут назначаться только в дополнение к ИГК. Регулярное применение ДДБА для плановой терапии требует обязательного сочетания их с ИГК. В настоящее время существуют четыре препарата с фиксированными комбинациями: салметерол + флутиказон, будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол, мометазон + формотерол, вилантерол + флутиказона фураат.

Комбинированная терапия в режиме единого ингалятора

Высокая лабильность клинической картины, недостаточное следование врачебным рекомендациям, приверженность пациента к лечению «по потребности» заставляет оптимизировать подходы к режимам лекарственной терапии БА, в том

числе и фиксированными комбинациями ИГК/ДДБА.

Одной из самых важных задач в лечении пациентов с БА является предотвращение обострений, так как именно они являются причиной прогрессирования заболевания, снижения качества жизни и инвалидизации [168–171]. Экстраполяция данных рандомизированных клинических исследований показывает, что даже при использовании максимально возможных доз ГК и β_2 -агонистов длительного действия примерно у 1/3 больных в течение года возможно развитие обострений БА [172].

Терапия БА с помощью будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в фиксированных комбинациях предусматривает назначение этих препаратов на регулярной основе и дополнительные ингаляции для купирования симптомов БА. Такой режим получил название «терапия единым ингалятором». Лечение в этом режиме обеспечивает достижение лучшего контроля заболевания, снижая риск обострений БА, улучшая качество жизни пациентов и их приверженность к терапии на фоне более низких среднесуточных доз ИГК. Формотерол действует так же быстро и купирует симптомы астмы так же надежно, как и бронхолитики короткого действия. В то же время с каждой ингаляцией пациент получает дополнительную противовоспалительную терапию ИГК и, таким образом, реализует возможность ежедневной и правильной коррекции терапии [171–179].

В отличие от традиционной концепции фармакотерапии БА, которая не предусматривает возможности быстрой коррекции доз ИГК при появлении симптомов заболевания, в режиме терапии единым ингалятором пациенты:

- получают дополнительные дозы не только симпатомиметиков, но и ИГК сразу же при появлении симптомов;
- получают дополнительные дозы ИГК, чтобы быстро корректировать воспаление, возникаемое и усиливаемое при появлении даже легких симптомов БА;
- используют препараты в оптимальной дозе, соответствующей состоянию больного, что позволяет избежать использования избыточных доз ИГК.

Антагонисты лейкотриенов

Источником *лейкотриенов* является метаболизм арахидоновой кислоты клеточных мембран. Лейкотриеновые рецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей и макрофагов служат промежуточным звеном бронхоспазмов, гиперсекреции слизи, отека слизистой оболочки. Монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст[®] относятся к *антагонистам рецепторов* (АРЛ) Цис-ЛТ₁, прием всех этих препаратов осуществляется перорально 1 либо 2 раза в день [180].

АРЛ оказывают незначительный бронходилататорный эффект, они также способны уменьшать

симптомы астмы и частоту обострений. Также известны их физиологические преимущества (улучшение спирометрии и параметров воспаления дыхательных путей) [181]. Для некоторых подгрупп пациентов с чувствительной к ацетилсалициловой кислоте (Аспирину[®]) астмой прием АРЛ может давать очень хороший эффект [182, 183], однако также есть основания предполагать, что АРЛ адекватны в качестве монотерапии при легкой форме персистирующей астмы [181, 184]. Несмотря на то что АРЛ применяются в терапии разнообразных симптомов астмы, они менее эффективны, чем низкие дозы ИГК. АРЛ можно использовать в качестве монотерапии в случае астмы, вызываемой физическими нагрузками, а также у пациентов с относительно слабыми симптомами астмы, которые не требуют терапии ИГК [185, 186]. При этом пациентам, которым требуется терапия ИГК для контроля астмы, часто не показана АРЛ-монотерапия. Таким образом, основная роль АРЛ — дополнение к ИГК, причем добавление АРЛ обычно приводит к снижению дозы глюкокортикоида или улучшению контроля астмы [174, 175]. По данным недавних клинических исследований, замена ИГК на АРЛ у курильщиков с астмой приводит к аналогичным симптоматическим преимуществам, возможно, по причине нарушенных терапевтических ответов на ИГК в этой группе больных [187, 188].

Монтелукаст — антагонист лейкотриеновых рецепторов, является эффективным противовоспалительным препаратом, позволяющим достичь контролируемого течения бронхиальной астмы при БА легкого персистирующего течения в виде монотерапии, а в комбинации с ИГК и в виде комбинированной терапии (ИГК + ДДБА). Особую эффективность препарат демонстрирует при аспириновой, «холодовой», аллергической и астме физического усилия, а также при сочетании БА и АР. Все это позволило расширить показания к применению данной группы препаратов, что нашло свое отражение в рекомендациях новой версии GINA. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов является важным аспектом противовоспалительной терапии. В настоящее время опубликованы данные популяционных и когортных исследований, в которых показана эффективность монтелукаста как в комбинации с ИГК и ИГК + ДДБА при более тяжелых формах заболевания, так и при сочетании БА и АР [189–194, 196].

Сразу после внедрения антагонистов лейкотриенов в реальную клиническую практику были описаны случаи синдрома Чарджа—Стросс у очень небольшого количества пациентов. Было установлено, что во всех рассматриваемых случаях возникновение этого синдрома стало следствием отмены терапии системными стероидами, что, в свою очередь, привело к манифестации легочного васкулита, который ранее расценивался как

вариант течения бронхиальной астмы. Как полагают, имеющийся васкулит маскировался приемом преднизолона и был установлен в результате снижения дозы данного препарата или его полной отмены после начала терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов [197].

Ингибиторы ФДЭ (теофиллин). Теофиллин — это хорошо известный ингибитор ФДЭ с умеренными противовоспалительными свойствами. Из-за своего узкого терапевтического индекса теофиллин широко в лечении астмы не применяется. Тем не менее открытие дополнительных противовоспалительных свойств, которые, возможно, опосредуются деацетилированием гистонов, привело к всплеску интереса к нему [198]. Добавление теофиллина к существующей схеме лекарственных препаратов для трудно поддающейся лечению астмы улучшает контроль. Связанные с дозой побочные эффекты, например анорексия, сердцебиение, аритмия и судороги, требуют тщательного клинического и лабораторного контроля. Были разработаны новые специфические ингибирующие препараты ФДЭ-4, профиль безопасности которых лучше, чем у теофиллина. Рофлумиласт оказался эффективным в улучшении ОФВ₁ при астме [199–201], но для лечения астмы не рекомендован, однако, безусловно, обладает бронходилататорными и противовоспалительными свойствами, которые могут быть полезны при астме.

Таргетная терапия БА. Омализумаб создан на основе каркаса гуманизированных АТ IgG, в который имплантирован определяющий комплементарность участок мышиных анти-IgE АТ. Процесс «гуманизации» гарантирует наличие не более 5% веществ мышиного происхождения в составе молекулы омализумаба, минимизируя вероятность иммунного ответа. Препарат связывает только свободный IgE и формирует небольшие, биологически инертные комплексы. Омализумаб не может связывать IgE, уже связанный с рецептором, что практически сводит к нулю риск анафилактических реакций [202].

Эффективность и безопасность препарата омализумаб были доказаны многими клиническими исследованиями.

Влияние омализумаба на ремоделирование дыхательных путей. Ремоделирование дыхательных путей — центральная особенность астмы [203]. Это выражается в утолщении *lamina reticularis* и в структурных изменениях эпителия (истончение эпителия, субэпителиальный фиброз и инфильтрация клетками воспаления), в подслизистой оболочке (гиперплазия бокаловидных клеток, пролиферация миофибробластов), в гладкомышечной ткани (гиперплазия и гипертрофия), в сосудистой сети (неоваскуляризация) стенок дыхательных путей. Эти особенности и как следствие физиологическое явление ГДП характерны для тяжелой астмы [204–207]. Может ли анти-IgE-терапия пре-

дотворить ремоделирование дыхательных путей? В исследованиях с экспериментальными животными были получены следующие результаты: у мышей, получавших анти-IgE-терапию одновременно с КДП, наблюдалось достоверное уменьшение воспаления в дыхательных путях в сравнении с мышами, получавшими КДП или КДП + IgG, что подтверждено анализом мокроты и морфологическим исследованием. При проведении анти-IgE-терапии также наблюдалось достоверное снижение спровоцированной КДП гиперреактивности, проявлявшейся выбросом метахолина. У мышей, получавших анти-IgE-терапию, наблюдались значительно менее выраженные явления ремоделирования бронхиальной стенки, вызванного КДП, в сравнении с мышами, получавшими КДП и КДП + IgG (менее значительное утолщение стенок дыхательных путей, метаплазия слизистых желез и субэпителиальный фиброз). Полученные в этом исследовании данные дают возможность предположить, что анти-IgE-терапия может быть эффективным средством для улучшения функции легких и предотвращения структурных изменений у больных БА [208].

В целях клинической оценки влияния омализумаба на процессы ремоделирования дыхательных путей было проведено исследование, дизайн которого предполагал использование омализумаба на протяжении 6 лет. Все участники имели сенсibilизацию к шерсти кошек, КДП и тяжелое течение БА. Течение болезни (симптомы, ночные симптомы и потребность в препаратах «скорой помощи») оценивали через год после окончания 6-летнего курса лечения омализумабом. Через 3 года после прекращения лечения омализумабом 12 из 18 пациентов отметили улучшение или достигнутое в ходе терапии стабильное течение БА. Выраженность гиперчувствительности к аллергенам кошки было все еще значительно ниже ($p < 0,02$), чем у пациентов, которые не получали этого лечения. Большинство пациентов в этом исследовании имели стабильную астму даже спустя 3 года после прекращения лечения. Итак, даже такой недолгий период лечения омализумабом в течение 6 лет может быть достаточным для иммунной системы, чтобы взять на себя контроль IgE-активности. Еще раз важно подчеркнуть, что после отмены омализумаба прежнее тяжелое течение не возвращалось, большинство больных оставались на уровне, достигнутом благодаря применению этого препарата [208]. Полученные данные подтвердили способность омализумаба сдерживать процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей [207]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в том числе и в России [209, 210].

Добавление омализумаба к терапии ингаляционными стероидами при астме сопровождается улучшением у значительной части больных и снижает число обострений астмы на 19–75%

(вне зависимости от использования β_2 -агонистов длительного действия или антилейкотриеновых средств) [210]. Таким образом, оказывая выраженное противоаллергическое и противовоспалительное действие, омализумаб значительно улучшает течение БА.

Вопросы безопасности препарата омализумаб. По данным проведенных клинических исследований, омализумаб имеет высокий профиль безопасности. Было показано, что частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших омализумаб, была сравнима с группой плацебо. Из нежелательных явлений наиболее частыми ($>1/100 \div 1/10$) были: боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головная боль. Они развивались чаще всего в течение первого часа от момента введения и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением [211]. Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции ($<0,1\%$) в течение 2 ч после введения препарата, что требовало прекращения лечения, причем до настоящего момента не удалось определить закономерности их развития. Имеются отдельные сообщения о возможности развития тяжелой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Чарджа–Стросс) [209]. Требуется дальнейшего изучения возможность анафилактических реакций и связь с развитием синдрома Чарджа–Стросс. Однако все-таки проблема эозинофилии является ключевой в оценке диагноза бронхиальной астмы. Если БА сопровождается эозинофилией $>12–15\%$, то всегда следует расширить обследование в целях исключения легочного васкулита и других системных заболеваний, а также решить вопрос, нет ли у больного БА грибковой сенсибилизации или паразитоза.

Основным показанием для применения омализумаба является атопическая БА тяжелого течения, неконтролируемая с помощью высоких доз ингаляционных ГК и ДДБА.

Это лечение улучшает течение других IgE-опосредованных заболеваний, таких как АР. Терапия моноклональными анти-IgE АТ снижает также аллергию к пищевым аллергенам [212–216].

Появляются все новые и новые виды целевых биологических методов лечения, которые в настоящее время находятся в фазе II и III соответствующих испытаний. Меполизумаб[®] (гуманизированное моноклональное АТ к IL-5) продемонстрировал эффективность в снижении частоты обострений у пациентов с тяжелой астмой [218]. Анти-IL-5-АТ значительно снижают дифференцировку, созревание и миграцию эозинофилов [219]. Другие биологические агенты могут оказаться перспективными для пациентов с тяжелой формой астмы и персистирующим эозинофильным воспалением, в том числе АТ к α -рецепторам

IL-13 и -4 [220, 221]. Появление новых методов лечения астмы перспективно для облегчения страданий пациентов с тяжелой астмой, которым не помогают все доступные методы лечения, и имеющих побочные эффекты высоких доз оральных ИГК.

Макролиды и астма. Как было показано, макролиды эффективны в подгруппе пациентов с астмой, у которых имеются признаки микоплазм в дыхательных путях, обнаруженные с помощью ПЦР [222, 223]. Данные положительные результаты вызвали интерес в отношении более широкого использования макролидов для плохо поддающейся лечению астмы. Дополнительные рандомизированные контролируемые исследования показали разнонаправленные эффекты, вызывающие улучшение состояния больных астмой [224–226]. В последнее время макролиды вновь на повестке дня в качестве потенциального лечения для пациентов с тяжелой неэозинофильной или нейтрофильной астмой. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях было продемонстрировано уменьшение числа обострений у пациентов с неэозинофильной астмой при терапии макролидами; однако такие результаты отмечались только в подгрупповом анализе [227]. Таким образом, роль макролидов остается спорной, при этом в недавнем ATS/ERS-докладе о тяжелой астме было рекомендовано не применять их для лечения таких пациентов [228]. Очевидно, что требуется проведение дальнейших исследований в целях разрешения этой полемики.

Другие виды терапии

АСИТ может быть терапией выбора у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если аллергия играет ведущую роль, например БА с аллергическим риноконъюнктивитом. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная АСИТ (ПКИТ) и сублингвальная АСИТ (СЛИТ).

СЛИТ и ПКИТ могут быть применены у пациентов с легкой и среднетяжелой БА, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией.

В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА и стероид-спарринговый эффект.

В настоящее время АСИТ не может быть рекомендована в качестве монотерапии БА, в случае если астма является единственным клиническим проявлением респираторной аллергии [229–232].

Немедикаментозное лечение

Считается, что гиперреактивность гладких мышц дыхательных путей служит ключевым фактором при астме. Многочисленные исследования выявили рост массы гладкой мускулатуры дыхательных путей в случаях фатальной и нефатальной астмы. Клеточный механизм увеличенной массы гладких мышц при астме представляет собой баланс между

гипертрофией гладкой мускулатуры и ее пролиферацией [214]. Venayoum и соавт. [233] обнаружили, что у пациентов с умеренной степенью бронхиальной астмы наблюдался увеличенный диаметр клеток гладких мышц дыхательных путей по сравнению с контрольной группой. Увеличение массы гладких мышц коррелирует с тяжестью астмы, что позволяет сделать предположение о ключевой роли гипертрофии гладкой мускулатуры в развитии ГДП. И наоборот, Woodruff и соавт. [234] показали, что гиперплазия гладких мышц наблюдается в случаях астмы легкой либо умеренной степени без изменения клеточного размера или экспрессии генов.

Актуальные альтернативные немедикаментозные подходы к лечению астмы сосредоточены на механическом уменьшении массы гладкой мускулатуры дыхательных путей, что должно улучшить физиологическое функционирование. В одном из исследований было продемонстрировано, что применение контролируемой тепловой энергии с помощью радиочастотного катетера в целях уменьшения массы гладких мышц снижает чувствительность к метахолину у собак [235]. Бронхиальная термопластика — это новая процедура для увеличенной массы гладкой мускулатуры, предназначенная для лечения астмы. В ходе термопластики контролируемая тепловая энергия поступает в стенку дыхательных путей, тем самым снижая массу гладких мышц. В исследованиях термопластики у пациентов с умеренно тяжелой БА снижалась реактивность дыхательных путей к действию вдыхаемого бронхоконстриктора и повышалась функция легких [236]. Лечение приводит к улучшению симптоматики и качества жизни, снижению использования лекарственных препаратов для облегчения симптомов у пациентов с умеренной или тяжелой астмой [237].

Данное лечение требует проведения серии трех бронхоскопий, что подвергает пациентов сопутствующему этой процедуре риску. Долгосрочные 5-летние данные показывают устойчивое улучшение в течении астмы, снижение обострений и сокращение использования лекарственных средств, а также отсутствие доказательств долгосрочных побочных эффектов [238]. Несмотря на это, в 2014 г. в соответствии с рекомендациями ERS/ATS по лечению тяжелой астмы было рекомендовано отказаться от широкого использования бронхиальной термопластики. Кроме того, было высказано предположение о том, что данная процедура должна быть рекомендована к проведению в контексте клинических испытаний либо в большом научно-исследовательском центре в сочетании с регистром, направленным на выявление предикторов ответа. В основе этих рекомендаций — недостаточное количество данных долгосрочной безопасности, а также отсутствие у данной процедуры параметра универсальной эффективности для всех больных тяжелой астмой [239].

Ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы (рис. 8.21)

Ступень 1: препараты, купирующие симптомы, по потребности.

Предпочтительный выбор: КДБА по потребности. Короткодействующие агонисты высокоэффективны для быстрого облегчения симптомов БА (уровень доказательности А), однако этот вариант лечения может применяться только у пациентов с очень редкими (<2 раз в месяц) дневными симптомами короткой продолжительности (несколько часов), у которых отсутствуют ночные симптомы и отмечается нормальная функция легких. Более частые симптомы БА или наличие факторов риска обострения требуют перехода на другую ступень или усиление терапии на 1-й ступени.

Другие варианты: регулярная терапия низкими дозами ИГК в дополнение к КДБА по потребности должна быть рассмотрена для пациентов с риском обострений (уровень доказательности В).

Ступень 2: низкие дозы препаратов для длительного контроля плюс препараты, купирующие симптомы, по потребности. Лечение низкими дозами ИГК редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (уровень доказательности А).

Другие варианты

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов хотя и менее эффективны, чем ИГК (уровень доказательности А), но могут применяться в качестве начальной контролирующей терапии у некоторых пациентов, которые не могут или не хотят применять ИГК, у пациентов, отмечающих выраженные побочные эффекты от ИГК, а также у больных с сопутствующим АР (уровень доказательности В).

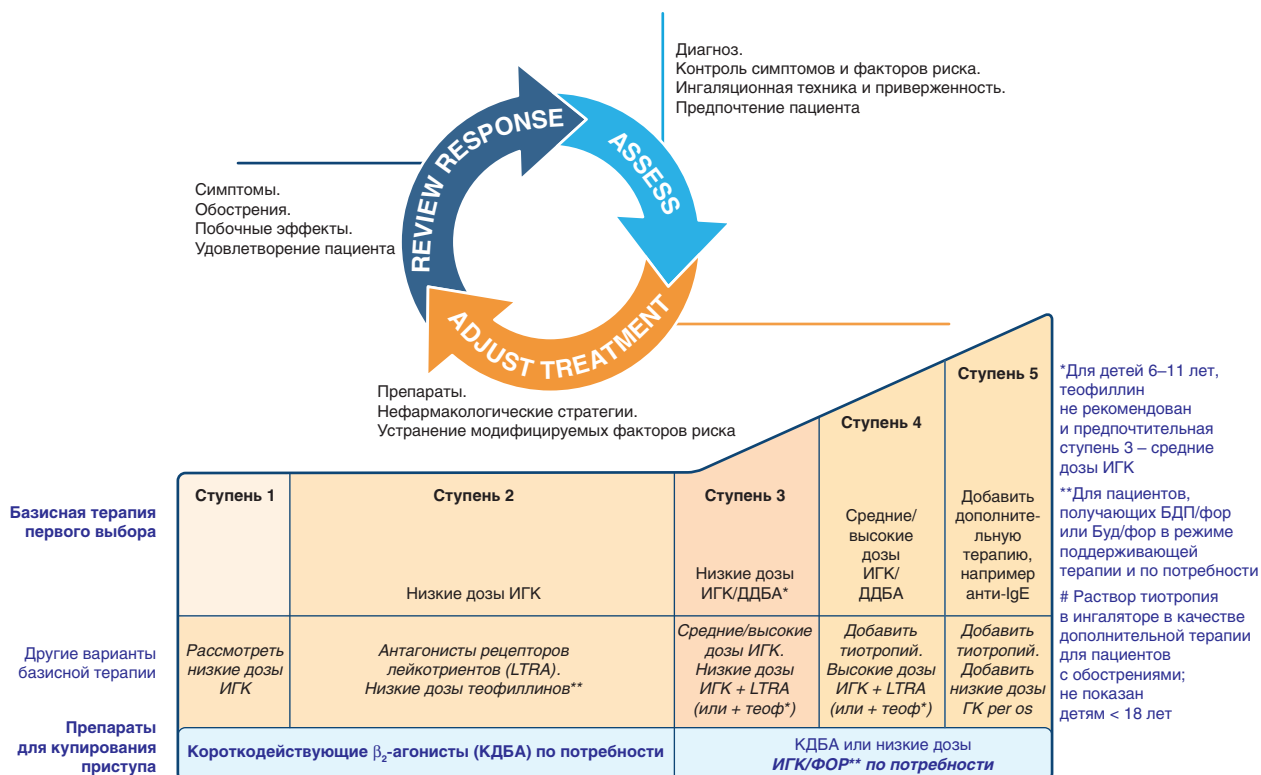
Теofilлины замедленного высвобождения имеют низкую эффективность при БА (уровень доказательности В) и характеризуются высокой частотой побочных эффектов, которые при применении высоких доз могут быть жизнеугрожающими.

Ступень 3: один или два контролирующих препарата плюс препарат, купирующий симптомы, по потребности. Предпочтительный выбор (взрослые/подростки): комбинация низких доз ИГК/ДДБА как поддерживающая терапия плюс КДБА по потребности или комбинация низких доз ИГК/формотерол (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов по потребности (метод единого ингалятора).

У пациентов групп риска ИГК/формотерол в качестве единого ингалятора значительно редуцирует обострения и обеспечивает такой же уровень контроля БА при относительно низких дозах ИГК.

Одним из таких вариантов у взрослых и подростков может быть повышение доз ИГК до

Ступенчатый подход – фармакотерапия 2015



From the Global Strategy for Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. [Электронный ресурс], 19 мая 2015 г. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

Рис. 8.21. Ступенчатый подход к фармакотерапии БА

средних, но эта стратегия менее эффективна, чем добавление ДДБА (уровень доказательности А). Другие варианты ИГК/ДДБА — комбинация низких доз ИГК с антагонистами лейкотриеновых рецепторов (уровень доказательности А) или комбинация низких доз ИГК с теофиллинами замедленного высвобождения.

Ступень 4: два или больше препаратов контролирующей терапии плюс препарат, купирующий симптомы, по потребности. Предпочтительный выбор (взрослые/подростки): комбинация низких доз ИГК/формотерол в качестве единого ингалятора или комбинация средних доз ИГК/ДДБА плюс КДБА по потребности. Комбинация высоких доз ИГК/ДДБА может быть рассмотрена у взрослых и подростков, но увеличение дозы ИГК в основном приносит небольшую дополнительную пользу (уровень доказательности А) и повышает риск нежелательных побочных эффектов. Применение высоких доз ИГК рекомендуется только на период 3–6 мес, когда контроль БА не может быть достигнут при средних дозах ИГК

плюс ДДБА и/или третий препарат для контроля симптомов (антагонисты лейкотриеновых рецепторов или теофиллины замедленного высвобождения; уровень доказательности В).

Ступень 5: самый высокий уровень терапии и/или дополнительное лечение. Лечение по ступени 4, но достичь контроля не удается.

Предпочтительный выбор: направить пациента к специалисту для обследования и рассмотрения дополнительной терапии. Больной с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должен быть направлен к специалисту, занимающемуся оценкой и лечением тяжелой БА (уровень доказательности D).

Варианты лечения

- Анти-IgE-терапия (омализумаб): может быть предложена больным среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, которая не контролируется с помощью лечения, соответствующего ступени 4 (уровень доказательности А).

- Добавление низких доз пероральных ГК 7,5 мг/сут по преднизолону: может быть эффективно у некоторых пациентов с тяжелой БА (уровень доказательности D), но часто связано с существенными побочными эффектами (уровень доказательности B), поэтому этот вариант может рассматриваться только для взрослых больных с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, и после исключения всех факторов риска. Регулярный прием системных стероидов — всегда нежелательный вид терапии БА, необходимость их приема должна вести нередко и к пересмотру диагноза.

Партнерские отношения между клиницистом и пациентом

Лечение хронической астмы должно обеспечивать баланс между оптимальным контролем симптомов и минимально возможной дозировкой лекарственных препаратов. Эффективное лечение требует построения партнерских отношений между пациентами и поставщиками медицинских услуг в целях обеспечения надлежащего потока информации, при этом пациентам отводится значительная роль в оценке и лечении их заболевания. Посредством совместных усилий может быть разработан план самостоятельного контроля симптомов, что позволяет пациентам до определенной степени независимо титровать свой собственный режим терапии на основе изменений в симптомах и ПСВ. Использование подобного плана самостоятельного контроля симптомов снижает заболеваемость астмой в разных группах пациентов и в больницах. Интересно, что применение пациентом самостоятельного плана приема лекарств для лечения астмы на основе симптомов превалировало над корректировкой состояния после консультации с врачом и на основании биомаркеров (по сообщению Asthma Clinical Research Network [131]), что подчеркивает значимость активного вовлечения пациентов в решения, касающиеся лечения их заболевания.

Важнейшие компоненты планов самостоятельного лечения включают информирование пациента, самоконтроль симптомов и/или ПСВ, регулярный осмотр и самопомощь на основе письменного плана действий. Эффективное информирование пациента занимает центральное место в этом подходе. Налаженная коммуникация с поставщиками медицинских услуг приводит к заметно более высоким результатам без дополнительных затрат времени врача. Даже для тех пациентов, которые не могут следовать самостоятельному плану контроля симптомов, положительный результат принесут регулярное наблюдение и контроль принимаемых препаратов, потому что примерно 50% пациентов

на долгосрочной терапии не всегда принимают лекарства по предписанию врача [240, 241].

Список литературы

См. 

8.4. Обострение бронхиальной астмы

С.Н. Авдеев

Определение обострений

Обострения бронхиальной астмы (син.: приступы БА, острая БА) представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение функциональных показателей, таких как ПСВ и ОФВ₁ [1].

Обострения могут развиваться как у пациентов с уже известным диагнозом астмы, так и быть первым проявлением БА [1, 2].

Обострения БА могут развиваться у любого пациента, независимо от тяжести заболевания, но они считаются частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой БА [1].

Скорость развития обострения БА может значительно варьировать у разных пациентов — от нескольких минут или часов до 10–14 дней, равно как и время разрешения обострения — от 5 до 14 дней.

Значение обострений

В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех обращений [3], причем 20–30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% больных — в отделения реанимации и интенсивной терапии [4].

В США в среднем за 1 год регистрируется около 90 тыс. госпитализаций в связи с обострением БА [5]. Общая летальность при госпитализациях больных с обострением БА составляет 0,5% (1500 смертей в год). Большинство смертей от астмы (78,6%) приходится на пациентов в возрасте 35 лет и старше. У 5% всех больных с обострением астмы требуется проведение интубации трахеи и ИВЛ, и в случае проведения ИВЛ летальность больных достигает 7% [5].

Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют повышенного внимания и должны помнить о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения. К этой группе относятся факторы, перечисленные в табл. 8.14 [1, 2].

Таблица 8.14. Факторы риска смерти, связанного с бронхиальной астмой

- Наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА.
- Наличие в анамнезе эпизода ИВЛ по поводу обострения БА.
- Наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума.
- Госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года.
- Психологические проблемы (отрицание заболевания).
- Социальноэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов).
- Недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема ГК.
- Низкий комплаенс к терапии.
- Снижение перцепции (восприятия) одышки.

Причины обострений бронхиальной астмы

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм [1, 2]. Данные триггеры могут значительно различаться у разных больных. К основным триггерам относятся бытовые и внешние аллергены, аэрополлютанты, инфекции респираторного тракта (в основном вирусы, чаще всего риновирусы), физическая нагрузка, метеорологические факторы, лекарства, пищевые продукты, эмоциональные реакции и др. Другими факторами, которые способны привести к обострению БА, являются риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность и недостаточная терапия [3].

К факторам риска развития обострений относятся [1, 2]:

- симптомы неконтролируемой БА;
- отсутствие ИГК в назначениях, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование КДБА;
- низкий ОФВ₁, особенно <60% должного;
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- курение, воздействие аллергена при сенситизации;
- сопутствующие заболевания — ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия;
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность;
- эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА;
- >1 тяжелого обострения за последние 12 мес.

Клиническая оценка пациента при обострении бронхиальной астмы

Клиническая оценка больного с обострением БА, нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро, но тщательно [1, 2]. Оценка пациента должна

включать историю заболевания, определение его тяжести, потенциальные провоцирующие факторы, оценку осложнений и ответ на терапию (см. табл. 8.15).

От степени тяжести обострения будет зависеть объем терапии. Во время лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности ПСВ, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и показатели пульсоксиметрии [1, 2].

Существующие в настоящее время методы анализа не позволяют дать определение легким обострениям бронхиальной астмы, поскольку незначительное усиление симптомов у данного пациента может отражать преходящую утрату контроля бронхиальной астмы.

Под **астматическим статусом** понимают эпизод ОДН вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной» [2, 6, 7].

Физикальное обследование — наиболее важный шаг оценки больного с обострением БА. Классическими признаками тяжести обострений БА являются: положение ортопноэ, невозможность говорить из-за одышки, а лишь произносить отдельные фразы или слова, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры шеи, втяжение над- и подключичных промежутков [6, 7].

Респираторные и сердечно-сосудистые признаки обострений: ЧД более 25 мин⁻¹ и ЧСС более 110 мин⁻¹ указывают на развитие тяжелой бронхиальной обструкции. Парадоксальный пульс более 12 мм рт.ст. является ценным признаком тяжести обострения БА и может быть использован для оценки ответа на противоастматическую терапию, однако парадоксальный пульс может уменьшиться или даже исчезнуть при развитии утомления дыхательных мышц [7]. По данным ряда исследований, только парадоксальный пульс более 25 мм рт.ст. является надежным предиктором тяжелой бронхиальной обструкции [9].

Интенсивность сухих свистящих хрипов не является хорошим индикатором тяжести обострения; так, при очень тяжелом обострении возможно развитие аускультативного феномена «немое легкое». При крайней тяжести процесса возможно появление брадипноэ.

Функциональная оценка тяжести обострения БА. Наиболее ценная объективная информация о тяжести процесса при обострении БА может быть получена у кровати больного при измерении ПСВ [10]. На развитие тяжелого обострения астмы указывает снижение ПСВ до 50% и менее от лучших значений больного, а при значениях ПСВ <33% говорят о развитии жизнеугрожающей астмы. Эти критерии ПСВ являются наиболее ценными для больных, у которых лучшие значения ПСВ приближаются к должным, однако значение оценки ПСВ снижается у больных с необратимым ком-

Таблица 8.15. Уровень тяжести обострений бронхиальной астмы [2]

Умеренно тяжелое обострение астмы	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • усиление симптомов; • ПСВ ~50–75% лучшего или расчетного результата; • повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера; • ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов бронхиальной астмы и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение астмы	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • ПСВ ~ 33–50% лучших значений; • ЧД ≥ 25 мин⁻¹; • пульс ≥ 110 мин⁻¹; • невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая астма	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • ПСВ $< 33\%$ лучших значений; • SpO₂ $< 92\%$; • P_aO₂ < 60 мм рт.ст.; • нормокапния (P_aCO₂ 35–45 мм рт.ст.); • «немое» легкое; • цианоз; • слабые дыхательные усилия; • брадикардия; • гипотензия; • утомление; • оглушение; • кома
Астма, близкая к фатальной	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкапния (P_aCO₂ > 45 мм рт.ст.) и/или • потребность в проведении механической вентиляции легких

понентом бронхиальной обструкции (пожилые больные БА, курильщики).

У больных с развитием ОДН цианоз возникает поздно, поэтому в условиях стационара необходимо использовать объективные показатели **газового анализа артериальной крови** (P_aO₂, P_aCO₂ и pH), которые позволяют дать точную оценку газообмена больного. Насыщение крови кислородом может быть измерено неинвазивно и использовано для длительного мониторинга с помощью пульсоксиметра (SpO₂). Использование **пульсоксиметрии** необходимо у **всех** больных с развитием обострения БА.

По данным исследования Vouchuk и соавт., величина SpO₂ является основным признаком, определяющим необходимость госпитализации больного с обострением БА [11]. При исходном уровне SpO₂ 98% и выше лишь 6% больных нуждались в госпитализации, при SpO₂ 95–97% — 12% больных, при SpO₂ 93–94% — 28% больных, при SpO₂ 90–92% — 45% больных, при SpO₂ 85–89% — 65% больных, при SpO₂ 80–84% — 100% больных [11].

У больных с признаками жизнеугрожающей БА и при SaO₂ менее 92% необходимо проведение исследования газов крови. По мере нарастания тяжести обострения БА происходит прогрессивное снижение P_aO₂ и SaO₂, в то время как P_aCO₂ сначала снижается, затем достигает нормальных значений, а при снижении ПСВ $< 30\%$ появляется гиперкапния [8].

Рентгенография грудной клетки у больных с обострением БА имеет небольшое диагностическое значение. Показаниями к проведению рентгенографии являются симптомы и признаки пневмоторакса (плевральные боли, подкожная эмфизема, асимметричность аускультативной картины), подозрение на пневмонию, а также отсутствие ответа на проводимую терапию обострения БА в течение 6–12 ч [3].

Лечение обострений бронхиальной астмы

Пациентов с тяжелым обострением следует немедленно направлять на прием к лечащему врачу или в зависимости от организации местных учреждений здравоохранения в ближайшую клинику либо больницу, в которой оказывают помощь пациентам с острой БА. Очень важно оценивать ответ на терапию в динамике (в том числе мониторинг ПСВ) [1].

Основные мероприятия по лечению обострений включают (в порядке их назначения и в зависимости от тяжести обострений) повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение системных глюкокортикоидов (ГК), кислородотерапию (см. рис. 8.22). Цели лечения — как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.



Рис. 8.22. Алгоритм ведения больного с обострением астмы

Ведение пациентов с обострением бронхиальной астмы на догоспитальном этапе

Нетяжелые обострения, для которых характерны снижение ПСВ на 25–50%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, обычно можно лечить в амбулаторных условиях [1, 2]. Если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика уже после первых нескольких ингаляций, необходимость обращения в стационар отсутствует, однако дальнейшее лечение под наблюдением врача первичного звена может включать применение системных ГК. Следует также провести обучение пациента и пересмотреть поддерживающую терапию.

Бронхолитики

При легком и среднетяжелом обострениях оптимальным и наиболее экономичным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции является многократное применение ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия [3] (от 2 до 4 ингаляций через ДАИ каждые 20 мин в течение первого часа). После первого часа необходимая доза β_2 -агонистов будет зависеть от степени тяжести обострения. Легкие обострения купируются 2–4 дозами β_2 -агонистов с помощью ДАИ каждые 3–4 ч; обострения средней тяжести потребуют 6–10 доз каждые 1–2 ч. Использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата сопровождается снижением частоты госпитализаций.

Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента, и в случае отсутствия ответа или наличия сомнений в ответе на лечение необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Системные глюкокортикоиды

Системные ГК следует использовать при лечении всех обострений, кроме самых легких, особенно если [1]:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГК;
- предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГК.

Пероральные ГК обычно не уступают по эффективности внутривенным ГК и являются предпочтительными средствами. Адекватными дозами системных ГК являются: преднизолон (или эквивалент) 40–50 мг/сут 1 раз в сутки. Достаточная длительность терапии системными ГК составляет 5–7 дней [1].

Нет необходимости в постепенном снижении дозы с ГК в течение нескольких дней.

Ведение пациентов с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе

Тяжелые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям, лечение которых должно проводиться в стационарах с возможностью перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Кислородотерапия

Задачей кислородотерапии при обострении БА является поддержание SpO_2 в пределах 93–95% [1]. Для коррекции гипоксемии у больных с обострением БА требуется назначение небольших доз кислорода (1–4 л/мин через носовые канюли), невозможность достичь P_aO_2 выше 60 мм рт.ст., при использовании таких доз O_2 может свидетельствовать о наличии истинного шунта и, следовательно, предполагает другие причины гипоксемии (чаще всего ателектаз доли или всего легкого вследствие полной закупорки бронхов густой вязкой мокротой, возможно также наличие пневмоторакса, пневмонии, легочной эмболии).

Долгое время считали, что у больных с обострением БА, в отличие от больных с ХОБЛ, кислородотерапия не требует строгого контроля, так как риск гиповентиляции и нарастания гиперкапнии очень небольшой [2, 12]. Однако недавно проведенные исследования показали, что и у больных с обострением БА высокопоточная кислородотерапия может привести к развитию гиперкапнии [13].

В рандомизированном исследовании Rodrigo и соавт. проводилось сравнение эффективности ингаляции кислорода в двух различных концентрациях (28 и 100%) у больных с тяжелым обострением БА [14]. У больных, получавших ингаляции 28% кислорода, наблюдалось снижение P_aCO_2 , в то время как у больных, ингалировавших 100% кислород, отмечено повышение P_aCO_2 , особенно у больных с P_aCO_2 до лечения более 40 мм рт.ст. Эти данные подчеркивают необходимость тщательного мониторинга показателей оксигенации (P_aO_2 и SpO_2) у больных с обострением БА во время проведения кислородотерапии.

Также лишь относительно недавно особое внимание было обращено на значение увлажнения кислородной смеси [3]. У больных с обострением БА процент влаги в выдыхаемом воздухе значительно снижен, а сам по себе сухой воздух является триггером бронхоспазма [15]. Эти данные свидетельствуют в пользу применения полного увлажнения ингаляционных воздушных смесей при терапии больных с обострением БА.

Ингаляционные β_2 -агонисты

Ингаляционные β_2 -агонисты являются наиболее эффективными препаратами терапии обострения БА вследствие быстроты и выраженности их бронхорасширяющего эффекта. При использовании небулайзера обычно используют однократные дозы салбутамола 2,5 мг на 1 ингаляцию. При тяжелом обострении БА часто используют следующую схему терапии: в 1-й час терапии проводится 3 ингаляции по 2,5 мг каждые 20 мин, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4–5 ч [3]. Однократная доза салбутамола при использовании ДАИ со спейсером обычно составляет 400 мг, кратность введения может значительно варьировать, как правило, так же как при использовании небулайзера.

Ингаляционные антихолинергические препараты

Небулайзерная терапия комбинацией β_2 -агониста и антихолинергического средства (ипратропия бромида) может обеспечивать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем применение препаратов по отдельности [16, 17]. Использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением показателей ПСВ и $ОФВ_1$. При обострении БА рекомендовано использование ипратропия бромида с помощью небулайзера в дозе 500 мкг каждые 4–6 ч [18], возможно и более частое использование (каждые 2–4 ч) [1].

По данным проведенных исследований, наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных с очень выраженной бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 1,0$ л или ПСВ < 140 л/мин) и с признаками вирусной инфекции верхних ды-

хательных путей [19]. Безусловным показанием к назначению ипратропия является бронхоспазм, вызванный приемом β -адреноблокаторов [20].

Системные глюкокортикоиды

Внутривенный и пероральный пути введения ГК одинаково эффективны при обострении БА. У больных, не способных принимать препараты *per os* (выраженная одышка или проведение вентиляции легких), предпочтение отдается парентеральному (внутривенному) введению ГК [21–24]. Адекватной дозой системных ГК является преднизолон (или эквивалент) 40–50 мг/сут 1 раз в сутки в течение 5–7 дней [1]. Нет необходимости в постепенном снижении дозы системных ГК в течение нескольких дней [1].

Ингаляционные глюкокортикоиды

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что эффективность ингаляционных ГК, назначаемых с помощью ДАИ и спейсера или небулайзера, не уступает системным ГК и даже может их превосходить по безопасности и скорости наступления положительных эффектов [25–29]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о более быстром действии ГК при их ингаляционном назначении (в течение 3 ч) [25].

Теofilлины

С учетом эффективности и сравнительной безопасности β_2 -агонистов быстрого действия теofilлин играет минимальную роль в лечении обострений БА [30–31]. Его применение может сопровождаться тяжелыми и потенциально фатальными побочными эффектами, кроме того, теofilлин уступает β_2 -агонистам по выраженности бронхорасширяющего действия. Добавление теofilлина к рекомендуемой при тяжелом обострении БА терапии у взрослых обычно не дает никаких преимуществ [1].

Эпинефрин (Адреналин[®])

Подкожное или внутримышечное введение эпинефрина (Адреналина[®]) может потребоваться при неотложном лечении анафилаксии или ангионевротического отека; этот препарат не является стандартным средством для лечения обострения БА [6, 32].

Магния сульфат

Ряд исследований свидетельствует, что внутривенный магния сульфат является эффективным бронхорасширяющим препаратом у больных с обострением БА, рефрактерным к терапии β_2 -агонистами [33, 34]. Чаще всего при обострении БА применяют дозы магния сульфата 2 г внутривенно в течение 20 мин. Особую предосторожность при назначении магния следует соблюдать у больных с поражением функции почек.

Гелиево-кислородная терапия

Гелиокс является смесью гелия и кислорода с содержанием гелия от 60 до 80%. Достоинством гелиокса является его более низкая плотность по сравнению с воздухом или кислородом. Дыхание гелиоксом позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных путях, что ведет к снижению работы дыхания и уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры [35–37]. Проведенные исследования показали, что терапия гелиоксом у больных с тяжелым обострением БА приводит к снижению диспноэ, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пиковых инспираторного и экспираторного потоков и уменьшению гиперинфляции легких [38–40]. Таким образом, терапия гелиоксом может рассматриваться как метод, позволяющий «прикрыть» наиболее уязвимый период, в который еще в полной мере не проявились свойства медикаментозной терапии. Возможность его применения следует рассмотреть у больных, не ответивших на стандартную терапию.

Антилейкотриеновые препараты

Данных о пользе применения антилейкотриеновых препаратов при обострении БА крайне мало [41, 42]. В небольших исследованиях показано улучшение ПСВ, но оценка клинической значимости требует дополнительных исследований.

Неинвазивная вентиляция легких

Возможность успешного применения неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у больных с обострением БА была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [43–46]. В большинстве случаев больные, получавшие НВЛ, в этих исследованиях не требовали немедленного проведения интубации трахеи и ИВЛ и характеризовались меньшей тяжестью ОДН по сравнению с больными, которым проводилась традиционная ИВЛ. Наилучшими кандидатами для НВЛ являются больные с обострением БА, имеющие тяжелое диспноэ, гиперкапнию, клинические признаки повышенной работы дыхательной мускулатуры, однако без признаков утомления, без нарушения уровня сознания (оглушение или кома) [47].

Искусственная вентиляция легких

Проведение ИВЛ требуется больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными.

Тяжелая артериальная гипоксемия, рефрактерная к высоким потокам кислорода, является абсолютным показанием к ИВЛ [48–51]. Ценными ориентирами при назначении вентиляции легких являются клинические признаки: признаки чрезмерной работы дыхания и утомления дыхательной мускулатуры, тахипноэ, общее истощение, усталость, сонливость больного (маркеры гипоксии головного мозга), так как в данной ситуации су-

ществуется высокий риск быстрого и неожиданного развития остановки дыхания [50, 51]. Абсолютные показания к ИВЛ при тяжелом обострении БА (астматическом статусе) представлены в табл. 8.16.

Таблица 8.16. Абсолютные показания к респираторной поддержке при астматическом статусе

- Остановка дыхания.
- Нарушение сознания (сопор, кома).
- Нестабильная гемодинамика (АДс <70 мм рт.ст., ЧСС <50 мин⁻¹ или >160 мин⁻¹).
- Общее утомление, «истощение» больного.
- Утомление дыхательных мышц.
- Рефрактерная гипоксемия (P_aO_2 <60 мм рт.ст. при FiO_2 >60%)

Критерии выписки пациентов из стационара

Пациентов, у которых показатели функции легких после лечения находятся в интервале 40–60% должных значений, можно выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации [1].

Для пациентов, выписываемых из стационара, рекомендуются следующие лечебные мероприятия [1].

- Провести курс лечения системными ГК продолжительностью не менее 7 дней в сочетании с продолжением лечения бронхолитиками.
- Бронхолитики можно использовать по потребности, которая определяется выраженностью симптомов и объективными признаками улучшения состояния; в дальнейшем пациенты могут постепенно вернуться к режиму терапии ингаляционными β_2 -агонистами, который был до начала обострения.
- По завершении острой фазы заболевания применение ипратропия бромиды вряд ли даст дополнительный эффект, поэтому можно быстро отменить данный препарат.
- Пациенты должны начать или продолжить терапию ингаляционными ГК.
- Следует проверить, правильно ли пациент пользуется ингаляторами и пикфлоуметром для мониторинга эффективности терапии в домашних условиях. У пациентов, которых выписывают из отделения неотложной помощи с пикфлоуметром и планом действий, результаты лечения в последующем лучше, чем у пациентов, не имеющих этих инструментов.
- Необходимо установить, какие факторы вызвали обострение, и принять меры по избеганию воздействия этих факторов в будущем. Следует оценить реакцию пациента на обострение, пересмотреть план действий и снабдить пациента письменным руководством.
- Необходимо оценить применение противовоспалительной терапии (препаратами, контролирующими течение БА) во время обострения; важно установить, насколько быстро был уве-

личен объем терапии, до каких доз и почему (если это было необходимо) не был начат прием пероральных ГК. Важно обеспечить пациента ГК для короткого курса терапии на случай следующего обострения.

- Пациента или членов его семьи следует предупредить о необходимости обратиться к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА в течение 24 ч после выписки. В течение нескольких дней после выписки должен произойти визит пациента к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА для последующего наблюдения; целью этого визита является обеспечение продолжения терапии до достижения основных показателей контроля заболевания, в том числе наилучших индивидуальных показателей функции легких. По данным проспективных исследований, после выписки из отделения неотложной помощи наблюдение пациента специалистом приводит к лучшим результатам, чем возвращение под наблюдение врача первичного звена.

Список литературы

См. 

8.5. Хроническая обструктивная болезнь легких

И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко

Эпидемиология и определение хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ — заболевание, которое ложится тяжелым бременем на общество и приобретает все большую социальную значимость.

В настоящее время ХОБЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено непрекращающимся загрязнением окружающей среды, усиливающимся табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями. По данным ВОЗ, в мире более 210 млн человек страдают ХОБЛ. В РФ в 2012 г. было зарегистрировано 2,7 млн больных с ХОБЛ, но, согласно оценке экспертов, реальное количество может быть в несколько раз больше и достигать 16 млн человек.

Одно из глобальных исследований, посвященных ХОБЛ (проект BOLD), обеспечило уникальную возможность оценить распространенность ХОБЛ с помощью стандартизированных вопросников и легочных функциональных тестов в популяциях взрослых людей старше 40 лет как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше

(GOLD 2008), по данным исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8\%$; в том числе среди мужчин — $11,8 \pm 7,9\%$ и женщин — $8,5 \pm 5,8\%$ [1]. Распространенность ХОБЛ увеличивалась с возрастом: в возрастной группе от 50 до 69 лет заболеванием страдали $10,1\%$ мужчин в городе и $22,6\%$ — в сельской местности. Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами.

В большом двухгодичном исследовании (2010–2011), охватившем 12 регионов России и включившем 7164 жителя старше 18 лет (3067 мужчин и 4093 женщины), изучалась распространенность хронических респираторных заболеваний и факторов риска их возникновения [2]. Курение установлено у $45,7\%$ жителей ($69,5\%$ мужчин и $28,1\%$ женщин). В 34% ($30,3\%$ мужчин и $36,1\%$ женщин) случаев причина заболевания связана с воздействием биоорганического топлива. Распространенность ХОБЛ в этом исследовании у пациентов с факторами риска, респираторными жалобами составляла $21,8\%$. При экстраполяции на всю исследуемую популяцию распространенность ХОБЛ составила $15,3\%$.

В России, по официальным данным докладов МЗ РФ, ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смертности от хронических неинфекционных заболеваний после ССЗ, сахарного диабета (СД) и травм.

Для российской популяции больных с ХОБЛ характерен высокий процент выхода на инвалидность, достигающий в некоторых регионах половины всех заболевших. Согласно прогнозам, ХОБЛ станет 5-й причиной потерь по показателю DALY в 2020 г. повсеместно, пропуская вперед ИБС, большие депрессии, несчастные случаи на дороге и цереброваскулярные заболевания. Одновременно к 2020 г. ХОБЛ войдет в первую тройку заболеваний по показателям смертности, достигнув 4,7 млн смертей в год [3, 4].

Бремя экономических затрат, связанных с ХОБЛ, которые несут государства, огромны. Так, например, только в США в 2002 г. затраты, обусловленные этим заболеванием, составили 32,1 млрд долларов [5]. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е место по прямым затратам, превышая прямые расходы на БА в 1,9 раза. Экономические расходы на одного больного, связанные с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем на больного БА. Немногочисленные сообщения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным и менее 20% на амбулаторную. Установлено, что 73% средств расходуются на 10% больных с тяжелым течением заболевания. Наибольший экономиче-

ский ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ. В России экономическое бремя ХОБЛ с учетом не прямых затрат, в том числе абсентеизма (невыхода на работу) и презентеизма (менее эффективной работы в связи с плохим самочувствием), составляет 24,1 млрд руб.

Подсчитано, что в странах Европейского сообщества только прямые расходы на респираторные заболевания составляют около 6% всего бюджета здравоохранения, при этом на долю затрат, связанных с ХОБЛ, приходится 56% , а в денежном выражении 38,6 млрд евро [6]. Имеется выраженная прямая взаимосвязь степени тяжести ХОБЛ с затратами на ее лечение, и по мере прогрессирования заболевания происходит перераспределение затрат. Так, увеличение степени тяжести ХОБЛ приводит к многократному росту затрат, связанных с госпитализациями и амбулаторной кислородотерапией.

Другая важная проблема ХОБЛ — ее поздняя диагностика. Даже в экономически развитых странах ранняя диагностика заболевания осуществляется не более чем в 25% случаев [7]. С этими же трудностями сталкивается и российская медицина. Гиподиагностика не исчерпывается только клиническими аспектами проблемы. Неполная медицинская статистика чревата сильной недооценкой социально-экономического ущерба, наносимого заболеванием обществу. Знание достоверных показателей распространенности, заболеваемости и смертности служит необходимой предпосылкой для оценки социального бремени ХОБЛ, без чего невозможно планирование и внедрение экономически эффективных стратегий профилактики и лечения данного заболевания [8].

Отвечая на вопрос, почему так широко распространена ХОБЛ в современном человеческом обществе, следует обратить внимание на то, что она относится к группе экологической опосредованных болезней органов дыхания. Тем самым подчеркивается роль поллютантов окружающей среды, как в развитии самой болезни, так и ее обострений.

Признавая возрастающую значимость ХОБЛ как проблемы национального здоровья во всех странах мира, Национальный институт «Сердце, легкие и кровь» США и ВОЗ совместно работали над созданием программы GOLD. Программа была создана и вышла в свет в 2001 г. и до сих пор представляет собой методику управления ХОБЛ — глобальную стратегию диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ. Этот документ с учетом появления новых данных, накапливающихся от года к году, пересматривался в 2006, 2008, 2011 гг. (с небольшими изменениями выходил в 2013–2015 гг.).

Определение ХОБЛ: заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризуемое персистирующей обструкцией дыхательных путей, которая прогрессирует и ассоциируется с усиленной воспалительной реакцией дыхательных путей и легких на вредные частицы или газы. У ряда пациен-

тов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ (GOLD, 2015).

Этиология и механизмы развития (патогенез) хронической обструктивной болезни легких

Факторы риска ХОБЛ представлены в табл. 8.17.

Механизм развития ХОБЛ представлен на рис. 8.23, см. [9].

Основными механизмами развития ХОБЛ служат: хронический воспалительный процесс, окислительный (оксидативный) стресс, дисбаланс в системе протеиназ—антипротеиназ.

Ведущая роль в становлении и развитии ХОБЛ, начиная с ранних стадий, принадлежит воспалению, которое усиливается по мере прогрессирования заболевания.

Хронический воспалительный процесс в дыхательных путях затрагивает все отделы дыхательных путей, паренхиму и сосуды легких и характеризуется увеличением числа нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, преимущественно CD8⁺, выделением большого числа медиаторов воспаления (рис. 8.24, см. [9]).

Окислительный (оксидативный) стресс выражается в нарушении баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых, что проявляется ослаблением антиоксидантной защиты, избыточной продукцией активных форм кислорода и азота с закономерным повреждением структуры белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран, повреждением фибробластов, снижением активности сурфактанта, повышением проницаемости эпителия и эндотелия, усилением секреции слизи и др. [9].

Дисбаланс в системе протеиназ и антипротеиназ проявляется в первую очередь дефицитом ААТ, активацией сывороточных протеиназ (нейтрофильный катепсин G, нейтрофильная протеиназа-3, катепсины макрофагов, матриксные металлопротеиназы), приводящих к разрушению альвеолярных стенок, поддержанию местного воспаления и развитию эмфиземы легких.

Взаимодействие основных параметров становления ХОБЛ представлено на рис. 8.25.

Патофизиологические изменения при ХОБЛ, начинаясь, как правило, с гиперсекреции слизи, изменений ее состава, дисфункции ресничек мерцательного эпителия и нарушения мукоцилиарного клиренса, сопровождаются в дальнейшем потерей эластической тяги легких в результате разрушения альвеол, исчезновения альвеолярной поддержки мелких дыхательных путей, что приводит к ограничению воздушного потока и как результат — к формированию бронхиальной обструкции в дебюте болезни, частично обратимой, а по мере прогрессирования заболевания — необратимой. Все перечисленное выше приводит к нарушению газообмена (вначале гипоксемия, при прогрессировании — гиперкапния), легочной гипертензии, в дальнейшем с формированием легочного сердца и развитием правожелудочковой недостаточности. С увеличением тяжести болезни воспалительный процесс приобретает *системный характер* с вовлечением эндотелия сосудов и развитием системных эффектов [11]. Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Предполагается, что взаимосвязь местного (т.е. бронхолегочного) с системным воспалением осуществляется несколькими путями:

1. Выходом стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию.
2. Активацией лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге.
3. Стимуляцией костного мозга и печени провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми воспалительными и структурными клетками [12]. Стимуляция этих органов приводит к еще большей продукции лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена.

Параллельно формируются системные эффекты: со стороны скелетных мышц — дисфункция и слабость, костной ткани — остеопороз, органов кроветворения — анемия или эритроцитоз, сердечно-сосудистой системы — АГ, поражение

Таблица 8.17. Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких

Вероятность значимости факторов	Внешние факторы	Внутренние факторы
Установленная	Курение. Профессиональные вредности (кадмий, кремний)	Дефицит ААТ
Высокая	Загрязнение окружающего воздуха (SO ₂ , NO ₂ , O ₃). Профессиональные вредности. Низкое социально-экономическое положение. Пассивное курение в детском возрасте	Недоношенность. Высокий уровень IgE. Бронхиальная гиперреактивность. Семейный характер заболевания
Возможная	Аденовирусная инфекция. Дефицит витамина С	Генетическая предрасположенность. Группа крови A(II). Отсутствие IgA

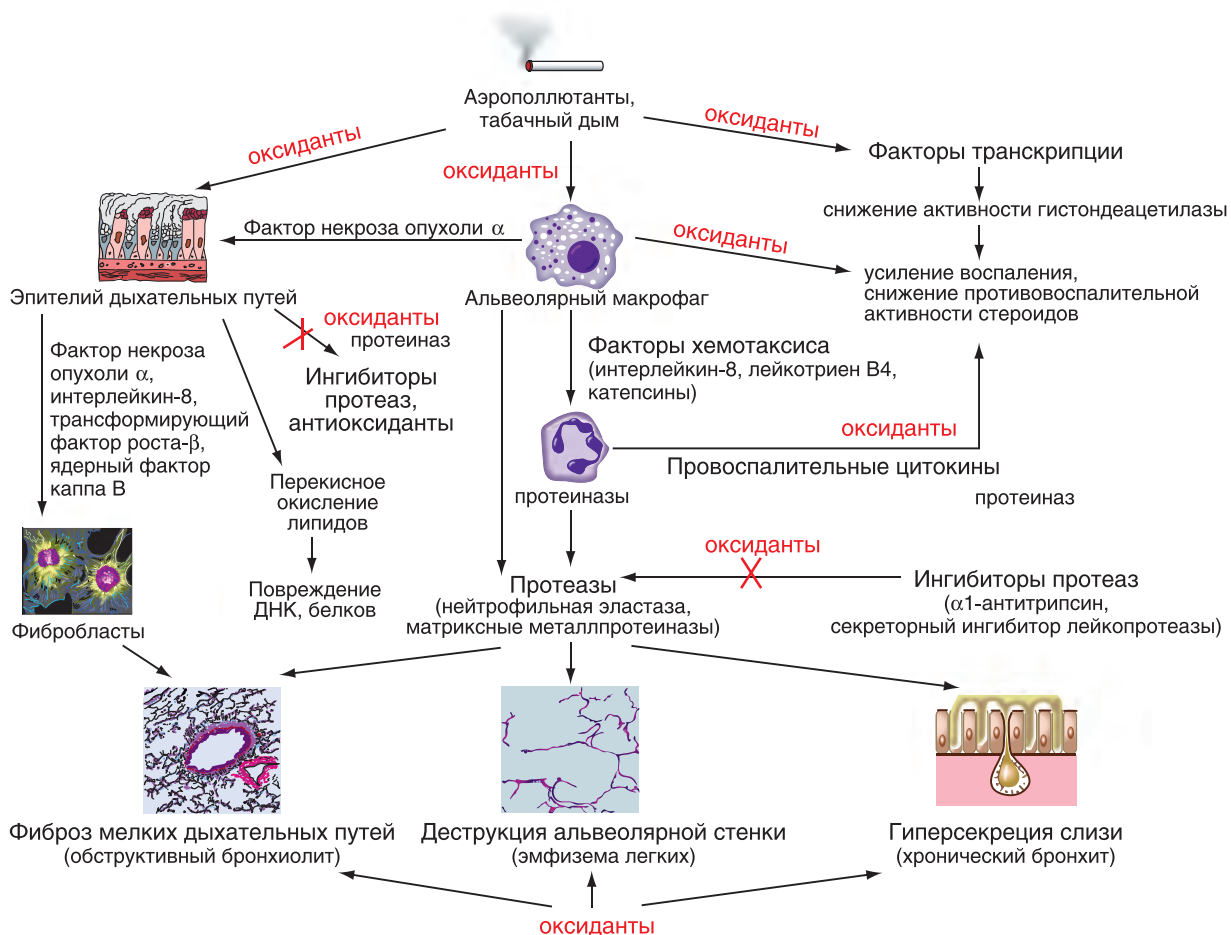


Рис. 8.25. Оксиданты и протеиназы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких [10]

сосудов сердца, нижних конечностей; изменения психоэмоциональной сферы и др.

Клиническая картина хронической обструктивной болезни легких (стабильное течение)

В условиях воздействия факторов риска (курение, как активное, так и пассивное, экзогенные поллютанты, биоорганическое топливо и т.п.) ХОБЛ развивается обычно медленно и прогрессирует постепенно. Особенность клинической картины ХОБЛ состоит в том, что долгое время болезнь протекает без выраженных клинических проявлений. Возникновению первых клинических симптомов у больных с ХОБЛ, как правило, предшествует курение, по крайней мере 20 сигарет в день на протяжении более 20 лет [13].

При описании клинической картины ХОБЛ необходимо учитывать черты, характерные именно для этой болезни: субклиническое ее начало, отсутствие специфических симптомов, неуклонное прогрессирование заболевания.

Первыми признаками, с которыми пациенты обращаются к врачу, является кашель, часто с выделением мокроты и/или одышка. Эти симптомы

бывают наиболее выражены по утрам. В холодные сезоны возникают «частые простуды». Такова клиническая картина дебюта заболевания, которая врачом расценивается как проявление бронхита курильщика, и диагноз «ХОБЛ» на этой стадии практически не ставится.

Хронический кашель — обычно первый симптом ХОБЛ, часто недооценивается и пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Обычно у больных выделяется небольшое количество вязкой мокроты. Нарастание кашля и продукции мокроты происходит чаще всего в зимние месяцы, во время инфекционных обострений.

Одышка — наиболее важный симптом ХОБЛ, нередко служит причиной обращения за медицинской помощью и основной причиной, ограничивающей трудовую деятельность больного. Вначале одышка отмечается при относительно высоком уровне физической нагрузки, например при беге по ровной местности или ходьбе по ступенькам. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается и может ограничивать даже ежедневную активность, а в дальнейшем возникает и в покое, заставляя больного оставаться дома.

Очень важным показателем оценки состояния здоровья является объективизация тяжести одышки. Существует несколько специальных шкал для оценки одышки. Чаще всего в практической деятельности используется 4-балльная шкала MRC — модификация шкалы Флетчера, которая используется для градации одышки соразмерно уровню нагрузки, необходимой для ее возникновения [14].

Имеется также визуальная шкала BORG [15], которая позволяет качественному признаку одышки дать количественную характеристику в баллах (рис. 8.26). Шкала BORG в основном используется при проведении 6-МТ.

Основным механизмом появления на ранних стадиях заболевания одышки при физической нагрузке можно считать гиперинфляцию [16]. Легочная гиперинфляция (или повышение воздушности легких) развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких и недостаточного времени выдоха. Уже в начале болезни при физической нагрузке и учащении дыхания происходит сокращение времени выдоха, задержка воздуха в альвеолах, что и способствует развитию легочной гиперинфляции, характерной для ХОБЛ, и ее клиническому проявлению — одышке. В дальнейшем происходит нарушение газообмена, что приводит к гипоксии и гиперкапнии, а со временем на поздних стадиях ХОБЛ — к развитию легочной гипертензии [17].

Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии ПЖ и в итоге — к легочному сердцу и правожелудочковой недостаточности. Подъем давления в яремных венах и наличие небольших отеков на голеностопных суставах являются наиболее частыми признаками, по которым судят в клинической практике о наличии легочного сердца. Однако у больных с ХОБЛ давление в яремных венах трудно измерить из-за значительных перепадов внутригрудного давления, а отеки могут быть результатом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Отсюда следует, что для диагностики легочного сердца необходи-

мо выполнение ряда диагностических процедур, включая рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, а иногда требуется проведение радионуклидной сцинтиграфии и МРТ [18].

Когда выраженность одышки не соответствует значениям $ОФВ_1$, необходимо провести пробу с физической нагрузкой. Предпочтение отдается выполнению 6-МТ. Этот метод является наиболее простым средством для индивидуального наблюдения и мониторинга течения заболевания и может быть выполнен в условиях амбулаторной практики.

Тест проводится в соответствии со стандартным протоколом [19]. Пациентов инструктируют о целях теста. Им предлагают ходить по измеренному коридору в собственном темпе и стараться пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. При этом пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, но они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Во время ходьбы разрешается подбадривать пациента. Перед началом и в конце теста оцениваются одышка по шкале Борга (0–10 баллов), наличие и тяжесть ДН по величине SpO_2 , определяемая по пульсоксиметрии [11–20]. Расстояние, пройденное в течение 6 мин в метрах (6-МТ), сравнивается с должным показателем. Пациентам следует прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах, резкое нарастание одышки и снижение SpO_2 до 88%.

Скорость прогрессирования и выраженность симптомов ХОБЛ зависят от интенсивности воздействия этиологических факторов и их суммации. Помимо этого, выраженность симптомов характеризуется фазой течения заболевания. Выделяют стабильное течение заболевания и обострение. Стабильным следует считать то состояние, при котором выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель или даже месяцев, а прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном (6–12 мес) динамическом наблюдении за больным [12–21].

Клиническая картина хронической обструктивной болезни легких (обострение)

Обострения ХОБЛ — периодически возникающие ухудшения состояния (длительностью не менее 2–3 дней), сопровождаемые нарастанием интенсивности симптоматики и функциональными расстройствами. Во время обострения отмечается усиление выраженности гиперинфляции и так называемых воздушных ловушек в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что приводит к усилению одышки [22], которая обычно сопровождается появлением или усилением дистанционных хрипов, чувством сдавления в груди, снижением толерантности к физической



Рис. 8.26. Оценка выраженности одышки по шкале Borg

нагрузке. Помимо этого, происходит нарастание интенсивности кашля, изменяются (увеличиваются или резко уменьшаются) количество мокроты, характер ее отделения, цвет и вязкость. Одновременно ухудшаются показатели ФВД и газов крови: снижаются скоростные показатели (ОФВ₁ и др.), может возникнуть гипоксемия и даже гиперкапния.

Обострения могут начинаться постепенно, исподволь, а могут характеризоваться и стремительным ухудшением состояния больного с развитием острой дыхательной и правожелудочковой недостаточности.

Выделяют два типа обострения [18]: I тип обострения характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и «гнойности» мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, α_2 -глобулинов, СРБ) — **инфекционный фенотип обострения**; II тип обострения проявляется нарастанием одышки, усилением внелегочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может появиться одышка — **неинфекционный фенотип обострения**.

Классическими (кардинальными) признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N. Anthonisen и соавт. [23]:

- 1) появление или усиление одышки;
- 2) увеличение объема отделяемой мокроты;
- 3) усиление гнойности мокроты.

Наличие двух и более из трех указанных выше критериев описывается как I тип обострения заболевания.

Помимо кардинальных признаков обострения ХОБЛ, рекомендуется учитывать дополнительные признаки:

- симптомы инфекции верхних дыхательных путей, сохраняющиеся в течение последних 5 дней;
- лихорадка без других видимых причин;
- нарастание свистящих хрипов над легочными полями;
- усиление кашля, повышение ЧД или ЧСС.

Чем более выражена тяжесть ХОБЛ, тем более тяжело протекает обострение. Обострения ХОБЛ разделяются по тяжести проявлений на легкое, среднетяжелое или умеренное и тяжелое. В свою очередь, легкое и среднетяжелое обострение характеризуется как неосложненные, а тяжелое — как осложненное. Однако и среднетяжелое обострение ХОБЛ может протекать с осложнениями, если развивается у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Для оценки тяжести обострения особое внимание уделяется установлению таких клинических, функциональных и лабораторных признаков, как участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, появление периферических отеков, гемодинамическая нестабильность. Большое значение придается оценке внелегочной симптоматики — вегетативным расстройством, слабости, апатии. Классификация тяжести обострения ХОБЛ представлена в табл. 8.18.

Неосложненное обострение ХОБЛ — относительно редкое обострение, проявляется с частотой менее 2 раз в год, не требует госпитализации, возникает у больных в возрасте до 65 лет с нетяжелым течением заболевания (при постбронходилатационном значении ОФВ₁ $\geq 50\%$ должной величины) без тяжелых сопутствующих заболеваний.

Отличительными чертами тяжелого обострения ХОБЛ являются цианоз, тахипноэ, тахикардия, тремор, повышение работы дыхательной мускулатуры (втяжение над- и подключичных промежутков, втяжение межреберных промежутков), сопровождаемые падением P_aO_2 до 35–60 мм рт.ст., десатурацией (снижение SpO₂) до 75–90% с признаками декомпенсированного респираторного ацидоза.

Тяжелое, как правило, осложненное обострение ХОБЛ характеризуется частыми обострениями в течение года (2 и более обострений в течение года и/или госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес), возникающее у больных в возрасте 65 лет и старше с тяжелым течением заболевания (при постбронходилатационном значении ОФВ₁ $< 50\%$ должной величины) или на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний

Таблица 8.18. Классификация тяжести обострения хронической обструктивной болезни легких

Тяжесть обострения	Клинические симптомы обострения ХОБЛ и уровень оказания медицинской помощи	Характеристика обострения
Легкое	Усиление симптомов, возможно, с потребностью в увеличении дозы принимаемых «скоропомощных» препаратов	Неосложненное
Среднетяжелое	Стойкое усиление симптомов (2–3 дня), например: <ul style="list-style-type: none"> • кашель и продукции мокроты; • одышки и хрипов. Требуется назначение антибиотиков и/или глюкокортикоидов	Неосложненное/осложненное
Тяжелое	Пациент/ врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация	Осложненное

(СД, хронические заболелания печени, почек с функциональными нарушениями, СН).


Обострения могут осложняться развитием ОДН, ТЭЛА, пневмотораксом, СН. В течение обострения может развиваться пневмония, происходит декомпенсация ССЗ (АГ, ИБС и др.) Развившиеся осложнения могут существенно ухудшать течение ХОБЛ и требуют изменения тактики лечения.


В процессе обследования больного необходимо уточнить длительность текущего обострения, частоту предшествовавших обострений (в том числе потребовавших госпитализации), а также характер лечения в период стабильного течения ХОБЛ.

Клинические особенности хронической обструктивной болезни легких

Течение ХОБЛ представляет собой чередование стабильной фазы и обострения заболелания, но у разных людей оно протекает неодинаково. Вместе с тем общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие на пациента ингалируемых патогенных частиц или газов. Поскольку прогрессирование ХОБЛ, проявляемое неуклонным нарастанием бронхиальной обструкции, служит основополагающей чертой, которая усугубляет ДН, оно в целом определяет тяжесть течения заболелания и его прогноз.

В зависимости от индивидуальных особенностей больных уже давно выделяют 2 основные клинические формы заболелания — эмфизематозную и бронхитическую, имеющие четкие разграничительные признаки, определяемые как фенотипы.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ связывают преимущественно с панацинарной эмфиземой. Таких больных образно называют «розовыми пыхтельщиками» (рис. 8.27, см. )⁺, поскольку для преодоления преждевременно наступающего экспираторного коллапса бронхов выдох производится через сложенные в трубочку губы и сопровождается своеобразным пыхтением. В клинической картине превалирует одышка в покое вследствие уменьшения диффузионной поверхности легких. Такие больные обычно худые, кашель у них чаще сухой или с небольшим количеством густой и вязкой мокроты. Цвет лица розовый, так как достаточная оксигенация крови поддерживается максимально возможным увеличением вентиляции. Предел вентиляции достигается в состоянии покоя, и больные очень плохо переносят физическую нагрузку. Легочная гипертензия умеренно выражена, так как редукция артериального русла, вызванная атрофией межальвеолярных перегородок, не достигает значительных величин. Легочное сердце длительное время компенсировано. Таким образом, эмфизематозный тип ХОБЛ характеризуется преимущественным развитием ДН, и такие больные «пыхтят» очень долго и уходят из жизни в пожилом возрасте.

Бронхитический фенотип (рис. 8.28, см. )⁺ наблюдается, как правило, при центриацинарной эмфиземе и в основе своей имеет картину хронического бронхита. Постоянная гиперсекреция вызывает увеличение сопротивления на вдохе и выдохе, что способствует существенному нарушению вентиляции. В свою очередь, резкое уменьшение вентиляции приводит к значительному уменьшению содержания кислорода в альвеолах, последующему нарушению перфузионно-диффузионных соотношений и шунтированию крови. Это и обуславливает характерный синий оттенок диффузного цианоза у больных данной категории. Такие больные тучные («синие одутловатики»), в клинической картине преобладает кашель с обильным выделением мокроты. Прогрессирующие фиброзные изменения легочной ткани и облитерация просвета кровеносных сосудов ведут к развитию легочного сердца и его декомпенсации. Этому способствуют стойкая легочная гипертензия, значительная гипоксемия, эритроцитоз и постоянная интоксикация вследствие выраженного воспалительного процесса в бронхах.

Более подробно особенности фенотипов представлены в табл. 8.19.

Однако в клинической практике очень редко можно выделить эмфизематозный или бронхитический фенотип ХОБЛ в так называемом чистом виде (правильнее было бы говорить о преимущественно бронхитическом или о преимущественно эмфизематозном фенотипе заболелания). Наряду с этим может быть сочетание этих двух фенотипов у одного больного. Можно сказать, что в клинических условиях чаще встречаются больные со смешанным (сочетанным) фенотипом заболелания.

Кроме перечисленных выше, в настоящее время выделяют и иные фенотипы заболелания.

В первую очередь это относится к так называемому фенотипу «ХОБЛ + БА». Несмотря на то что необходимо тщательно дифференцировать больных с ХОБЛ и БА (см. *Дифференциальная диагностика ХОБЛ*) и значительным различием хронического воспаления при этих заболеланиях, у некоторых пациентов ХОБЛ и астма могут присутствовать одновременно. Частота сочетания ХОБЛ и БА у одного пациента составляет от 13 до 22% с нарастанием частоты встречаемости в пожилом возрасте — около 50% в возрасте ≥ 70 годам. В первую очередь этот фенотип может развиваться у курящих больных, страдающих БА.

Наряду с этим в результате широкомасштабных исследований было показано, что около 20–30% больных с ХОБЛ могут иметь обратимую бронхиальную обструкцию, а в клеточном составе при воспалении появляются эозинофилы. Часть из этих больных также можно отнести к фенотипу «ХОБЛ + БА». Такие пациенты хорошо отвечают на терапию глюкокортикоидами. Они описываются с помощью ряда диагностических терминов,

Таблица 8.19. Клинико-лабораторные признаки двух основных фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Признаки	Преимущественно эмфизематозный тип («розовый пыхтельщик»)	Преимущественно бронхитический тип («синий одутловатик»)
Возраст (лет) на момент диагностики ХОБЛ	Около 60	Около 50
Особенности внешнего вида	<ul style="list-style-type: none"> • Сниженное питание. • Розовый цвет лица. • Конечности холодные 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенное питание. • Диффузный цианоз. • Конечности теплые
Преобладающий симптом	Одышка	Кашель
Мокрота	Скудная — чаще слизистая	Обильная — чаще слизисто-гнойная
Бронхиальная инфекция	Нечасто	Часто
Легочное сердце	Редко, лишь в терминальной стадии	Часто
Рентгенография органов грудной клетки	Гиперинфляция, буллезные изменения, «вертикальное» сердце	Усиление легочного рисунка, увеличение размеров сердца
Гематокрит, %	35–45	50–55
P_{aO_2}	65–75	45–60
P_{aCO_2}	35–40	50–60
Диффузионная способность	Снижена	Норма, небольшое снижение

большинство из которых включают в себя термин «перекрестный синдром» (overlap syndrome) [24].

Научными комитетами GINA и GOLD был разработан и опубликован в 2014 г. документ, в котором дается обоснование для диагностики этого «перекрестного синдрома» и тактики ведения таких больных [25].

Перекрестный синдром БА–ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, которые обычно связаны с БА, а также рядом симптомов, которые обычно свойственны ХОБЛ. В соответствии с этим перекрестный синдром БА–ХОБЛ определяется симптомами, которые характерны как для БА, так и для ХОБЛ.

Чаще всего ХОБЛ развивается на фоне БА, чем наоборот. У таких больных прослеживается длительное воздействие факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные или бытовые вредности).

Клинические особенности смешанного фенотипа ХОБЛ–БА (overlap phenotype) представлены ниже [26]:

- обычно это больные старше 40 лет с клинико-функциональными параметрами ХОБЛ, у которых ранее (чаще до 40 лет) диагностировалась БА;
- ХОБЛ при смешанном фенотипе развивается в более молодом возрасте, при меньшей продолжительности и интенсивности курения;
- смешанный фенотип протекает более тяжело и с большей частотой обострений, чем изолированные БА и ХОБЛ;
- выделяется 2 смешанных фенотипа — эозинофильный и нейтрофильный, различаемые ответом на терапию ИГК.

Убедительно говорить о таких ситуациях можно тогда, когда больной находится в стабильном состоянии по БА, т.е. имеет:

- контролируемые симптомы;
- малую вариабельность значений ПСВ, при сохраняющейся сниженной величине $ОФВ_1$, даже если есть прирост в пробе с короткодействующими бронходилататорами (КДБД).

При этом:

- уменьшается эффективность глюкокортикоидов, ранее обеспечивающих хороший эффект;
- снижаются переносимость физической нагрузки и качество жизни;
- при длительном наблюдении за больными отмечается прогрессирование ДН, носящее неуклонный характер.

Присоединение БА к ХОБЛ встречается значительно реже. В этом случае появляется ранее отсутствовавшая волнообразность клинических симптомов, связанных с бронхиальной обструкцией, возникают эпизоды приступов малопродуктивного кашля в ночные и/или в ранние утренние часы, удушья, сопровождаемые ощущением «свистящего» дыхания и потребностью применения КДБД.

Диагностические критерии смешанного фенотипа БА + ХОБЛ

А. Большие критерии.

1. Бронходилатационный ответ >400 мл и $>15\%$ $ОФВ_1$.
2. Эозинофилия мокроты ($>3\%$, специфичность и чувствительность 82 и 85%).
3. Верифицированный ранее диагноз БА.

Б. Малые критерии.

1. Повышенный уровень общего IgE.
2. Предшествующий анамнез атопии.
3. Бронходилатационный ответ >200 мл и $>12\%$ $ОФВ_1$.

Диагноз сочетания БА и ХОБЛ ставится:

- при наличии двух больших или
- одного большого и двух малых критериев.

Таблица 8.20. Дополнительные методы обследования

Показатель	Астма	ХОБЛ
Диффузия газов	Нормальная или незначительно снижена	Часто снижена
Газы артериальной крови	Между обострениями в норме	При тяжелой ХОБЛ между обострениями могут быть нарушены
Тест на гиперреактивность	Не имеет значительной пользы для дифференциальной диагностики. Высокая гиперреактивность характерна больше для БА	
КТ высокого разрешения	Обычно в норме, может выявить воздушные ловушки и увеличение толщины стенок дыхательных путей	Воздушные ловушки или эмфизема, возможно выявление увеличения толщины стенок дыхательных путей и признаки легочной гипертензии
Определение IgE и/или кожные пробы	Необязательные для верификации диагноза, (+) более характерны для БА	Соответствуют фоновой распространенности аллергии, не исключают ХОБЛ
NO в выдыхаемом воздухе	Если высокий (>50 ppb), характерно для эозинофильного воспаления	Обычно нормальный, низкий у активных курильщиков
Эозинофилия крови	Встречается при БА	Может быть во время обострений
Воспалительные элементы в мокроте	Их роль в дифференциальной диагностике не установлена на большой популяции пациентов	

Дополнительные методы обследования, используемые при диагностике сочетания БА и ХОБЛ, см. в табл. 8.20 [27].

У пациентов с признаками как БА, так и ХОБЛ симптомы со стороны органов дыхания, включая одышку при физической нагрузке, персистируют, но их вариабельность может быть выраженной. Ограничение воздушного потока не является полностью обратимым, но часто отмечается его вариабельность. В мокроте — эозинофилы и нейтрофилы. Отмечаются более частые обострения. Такие пациенты характеризуются более низким качеством жизни, более быстрым ухудшением ФВД и более высокой смертностью. Кроме того, эти пациенты нуждаются в более интенсивном использовании ресурсов здравоохранения, чем пациенты только с БА или с ХОБЛ [27].

Еще один фенотип, о котором говорят в последнее время, это пациенты с частыми обострениями (2 или более обострений в год или 1 и более обострений, приведших к госпитализации) и определяют его как устойчивый во времени фенотип «пациент с частыми обострениями» [28].

Вместе с тем следует помнить и о том, что встречается и рецидив обострения. Рецидивом обострения ХОБЛ считается сохранение или усугубление ее симптомов в течение 14 дней после возникновения, несмотря на проводимую терапию или сохранение симптомов обострения ХОБЛ на фоне антибактериальной терапии, продолжающейся более 7 дней. Рецидивы обострения ХОБЛ возникают в 21–40% случаев. Весьма важным является оценка факторов риска рецидивирующих обострений ХОБЛ, к которым относятся [29]:

- низкие показатели ОФВ₁;
- увеличение потребности в бронхолитиках и системных ГК;

- предыдущие обострения ХОБЛ (более 3 в течение последних 2 лет);
- ранее проводимая антибактериальная терапия (преимущественно ампициллином);
- наличие сопутствующих заболеваний (СН, коронарная, почечная или/и печеночная недостаточность).

Важность этого фенотипа определяется тем, что из обострения пациент выходит с уменьшенными функциональными показателями легких, а частота обострений напрямую влияет на продолжительность жизни больных и требует индивидуального подхода к лечению.

Выделение других многочисленных фенотипов требует дальнейшего уточнения. В нескольких недавних исследованиях привлекло внимание различие в клинических проявлениях ХОБЛ между мужчинами и женщинами. Как оказалось, женщины характеризуются более выраженной ГДП, отмечают более выраженную одышку при тех же самых, что у мужчин, значениях бронхиальной обструкции и т.д. При одних и тех же функциональных показателях у женщин оксигенация происходит лучше, чем у мужчин. Однако у женщин чаще отмечают развитие обострений, они демонстрируют меньший эффект физических тренировок в реабилитационных программах, более низко оценивают качество жизни по данным стандартных вопросников (SF-36, Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия — SGRQ). Вероятнее всего, все описанные выше особенности течения ХОБЛ у женщин укладываются в гендерные особенности и не могут соответствовать понятию фенотипа ХОБЛ.

В целом качественная оценка состояния больных дается, используя показатели, изучающие качество жизни, которые, с одной стороны, объ-

Для того, чтобы помочь людям оценить, хорошее или плохое у них состояние здоровья, мы начертили шкалу (похожую на термометр), где наилучшее состояние соответствует 100, а наихудшее 0.

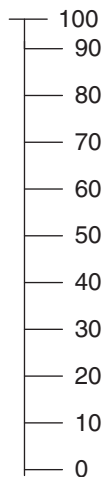



Рис. 8.29. Визуально-аналоговая шкала

активно оценивают основные аспекты жизнедеятельности человека, а с другой — отражают субъективный уровень его благополучия.

Для того чтобы помочь пациентам самим охарактеризовать состояние здоровья, можно использовать ВАШ (рис. 8.29), где наилучшее состояние оценивается как 100, а наихудшее как 0, и пациент сам выбирает показатель шкалы, оценивающий его состояние на день визита к врачу.

Являясь основой ХОБЛ, воспаление проявляется не только в дыхательной системе, но оно носит и системный характер. Это подтверждается повышением уровня СРБ, ФНО-α и других провоспалительных цитокинов (IL-6, -8 и др.).

Циркулирующие в крови воспалительные медиаторы могут способствовать потере мышечной массы и кахексии, а также способны провоцировать развитие или усугублять течение сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, СН, остеопороз, нормоцитарная анемия, СД, метаболический синдром и депрессия.

Основные системные эффекты при ХОБЛ могут иметь следующие клинические и лабораторные проявления (рис. 8.30, см. ):

- потеря массы тела;
- нарушение питания;
- дисфункция скелетной мускулатуры (снижение мышечной силы, атрофия верхнего плечевого пояса, атрофия мышц);
- остеопороз;
- анемия;
- сердечно-сосудистые эффекты.

Они оказывают существенное влияние на клиническую картину заболевания и нередко определяют выживаемость пациентов.

Установлено, что системное воспаление усиливается по мере прогрессирования ХОБЛ и его проявления становятся очевидными у тяжелых больных. Механизмы, лежащие в основе системных проявлений ХОБЛ, представлены в табл. 8.21.

Хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств у больных с ХОБЛ. Отмечается увеличение риска ССЗ, коррелирующее с повышением уровня СРБ [38], который является мощным независимым фактором — пре-

Таблица 8.21. Основные механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни легких

Основные механизмы	Характеристика
Системное воспаление	Основная локализация воспаления при ХОБЛ — малые дыхательные пути, но активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, и в легочной паренхиме, и в легочных сосудах [30]. Взаимосвязь местного (т.е. бронхолегочного) с системным воспалением осуществляют: • выход стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию [31]; • активацию лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге [31]; • стимуляцию костного мозга и печени провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми воспалительными и структурными клетками [31]
Снижение питательного статуса (кахексия)	Увеличение базального метаболического уровня, причиной которого может быть увеличение потребления кислорода дыхательными мышцами вследствие одышки [32]
Дисфункция скелетных мышц	2 феномена: атрофия мышц (митохондриальные нарушения, потеря сократительных белков); нарушение функции «оставшейся» мускулатуры [33]
Остеопороз	Причинами развития, кроме приема стероидов, могут быть: низкая физическая активность, курение, снижение уровня половых гормонов, гиперкапния, снижение массы тела [34]
Анемия	Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоеза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин [35]
Сердечно-сосудистые эффекты	ССЗ обнаруживают не менее чем у 50% больных с ХОБЛ [36]. Наличие ХОБЛ у больного повышает риск развития ССЗ в 2–3 раза [37]

диктором роста ССЗ и летальности пациентов с ХОБЛ [39]. Основу сердечно-сосудистой патологии следует трактовать как результат дисфункции эндотелия и ее патологических последствий, проявляющихся в усилении вазоконстрикции в ответ на стимулы, усилении сосудистого тонуса, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, экспрессии адгезивных молекул, увеличении агрегации тромбоцитов, адгезией моноцитов и т.п. Все изложенное выше и приводит к прогрессированию АГ, ускоренному развитию атеросклероза, склонности к тромбообразованию и т.д.

Исследования, проведенные в Великобритании, объединяющие более 5 млн историй болезни, показали, что [40]:

- пациенты с ХОБЛ в 5 раз чаще страдают ССЗ;
- в группе от 35 до 45 лет в 7,6 раза у пациентов с ХОБЛ выше шансы развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;
- у молодых пациентов с ХОБЛ риск ИМ возрастает в 12 раз.

Системное воспаление вносит свой вклад и в развитие остеопороза [41, 42]. У больных с ХОБЛ остеопороз встречается чаще, чем в здоровой популяции (30%), и достигает 69%. Так, известно, что ФНО- α является ингибитором синтеза коллагена и стимулятором остеокластической резорбции кости. Вместе с тем следует подчеркнуть, что важную роль в развитии остеопороза играют другие факторы, включая курение, недостаток витамина D, низкий ИМТ, малоподвижный образ жизни, гипогонадизм, применение глюкокортикоидных гормонов, а также генетический фактор. Пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск снижения плотности костной ткани и развития переломов, причем этот риск в большей степени обусловлен хроническим системным воспалением, чем применением ГК, включая ИГК. Степень выраженности остеопороза можно определить по данным денситометрии и/или сканирования опорно-двигательного аппарата.

Наряду со свойственной больным с ХОБЛ полицитемией, у них отмечается высокая распространенность анемии: по данным M. John и соавт. (2005), у 13% больных выявляется анемия, как правило, нормохромная и нормоцитарная, в то время как полицитемия отмечена у 8,4% больных [43]. Основной причиной развития анемии у больных с ХОБЛ является персистенция системного воспаления, проявляющаяся повышением концентрации воспалительных медиаторов, в том числе ФНО- α , ИЛ-6 и свободных кислородных радикалов. Все это приводит к уменьшению срока жизни эритроцитов (ускоренный их распад), недостаточной выработке эритропоэтина в ответ на физиологические стимулы, нарушению регуляции обмена железа (снижение мобилизации железа из депо, повышение связывания с ферритином), нарушению эритропоэза в костном мозге (резистентность клеток-предшественников

к эритропоэтину, апоптоз клеток-предшественников) [44].

Одни из отягчающих проявлений системных эффектов, оказывающих существенное влияние на клиническую картину и прогноз у больных с ХОБЛ, — нервно-психические нарушения, проявляющиеся снижением памяти, депрессией, «страхами» и нарушением сна [45]. Все начинается с развития у больных так называемых страхов, связанных с ограничением повседневной активности из-за одышки, невозможностью справиться с ней, нарастанием тяжести симптомов и частыми простудами.

Увеличение частоты депрессий ассоциируется с высокой частотой обострений и повторными госпитализациями, а также с более высокой ценой медицинского обслуживания.

Помимо таких расстройств, могут встречаться и другие нарушения, которые существенно влияют на поведение в болезни, в том числе встречаемая нередко у больных с ХОБЛ и малоизученная гипонозогнозическая реакция на заболевание, характеризующаяся отрицанием воздействия на жизнь даже такого тяжелого заболевания, как ХОБЛ [46].

У ряда больных с ХОБЛ отмечается снижение питательного статуса (кахексия), основной причиной которого служит потеря мышечной массы [47]. Причиной этой потери и слабости мышц, возможно, является активация апоптоза и/или бездействие мышц в связи с практически бездвиженным образом жизни, который вынуждены вести больные с ХОБЛ тяжелого течения [48].

В последние годы все большее внимание обращается на сопутствующие заболевания со стороны органов пищеварения. Отмечается рост эзофагита, гастрита или язвы желудка, а особенно ГЭРБ [49].

Сопутствующие заболевания могут изменять клиническую картину ХОБЛ и оказывать существенное влияние на лечение таких больных. Помимо изложенного выше, клиническую картину ХОБЛ следует рассматривать в рамках комплекса болезней, свойственных людям пожилого возраста. Известно, что пожилые больные часто страдают несколькими хроническими заболеваниями. По данным исследования, проведенного C. van Well (1996) в Нидерландах, во всем мире 25% людей в возрасте старше 65 лет страдают двумя из пяти наиболее распространенных заболеваний (к которым относится и ХОБЛ), а 10% страдают тремя и более из этих заболеваний. В возрасте 75 лет и старше показатели достигают 40 и 25% соответственно [50].

Для ХОБЛ характерно частое развитие сопутствующих заболеваний. Некоторые (например, ИБС, бронхиальная карцинома, остеопороз), как правило, являются косвенным следствием ХОБЛ, возникая у пожилых больных независимо, но при наличии ХОБЛ — с большей вероятностью. Другие сопутствующие патологии (СД, гастроэзофагеальный рефлюкс, артрит, аденома простаты)

могут существовать одновременно с ХОБЛ, поскольку они являются частью процесса старения. В целом следует подчеркнуть, поскольку ХОБЛ обычно развивается у длительно курящих, такие люди очень часто страдают другими различными заболеваниями, связанными или с курением, или с возрастом (старше 40–45 лет), которые отягчают клиническую картину ХОБЛ, могут существенно модифицировать ее течение. Это положение постоянно подчеркивается и в программах GOLD (2006, 2011, 2013–2015 гг.). Недоучет влияния сопутствующих болезней на основные симптомы ХОБЛ нередко может стать причиной диагностических и лечебных ошибок у этой категории больных.

Подводя итог описанию клинической картины, следует подчеркнуть, что **выраженность клинических проявлений у больных с ХОБЛ зависит от многочисленных факторов, включающих:**

- фазу процесса (стабильное течение или обострение);
- тяжесть течения;
- фенотип болезни (бронхитический, эмфизематозный, смешанный, ХОБЛ + астма и др.);
- выраженность внелегочных проявлений или/и сопутствующих заболеваний;
- наличие осложнений и их характер.

Все описанное выше наряду с интенсивностью воздействия факторов риска, скоростью прогрессирования болезни и создает облик больного с ХОБЛ в разные периоды его жизни.

Диагностика хронической обструктивной болезни легких

Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» должен предполагаться у всех пациентов при наличии кашля, выделении мокроты или одышке и выявлении факторов риска развития ХОБЛ.

Особенность клинической картины ХОБЛ состоит в том, что болезнь долгое время протекает без выраженных клинических проявлений и это может затруднять своевременную постановку диагноза. Проблема гиподиагностики связана также с тем, что многие люди, страдающие ХОБЛ, не ощущают себя больными. В реальной жизни на ранних стадиях заболевания курильщик не считает себя больным ХОБЛ, так как оценивает кашель как нормальное состояние, если трудовая деятельность его еще не нарушена. Из-за отсутствия одышки на определенном этапе развития заболевания больные не попадают в поле зрения врача. Отсюда следует, что в подавляющем большинстве случаев диагностика ХОБЛ осуществляется на инвалидизирующих стадиях болезни, а наличие кашля с мокротой курильщики не считают проявлением заболевания, объясняя это тем, что все курильщики кашляют. Даже появление одышки,

возникающей при физической нагрузке, расценивается ими как результат пожилого возраста или детренированности.

Будучи уже больным ХОБЛ, курильщик на ранних стадиях болезни и вне обострения обращается к врачам-специалистам по поводу других заболеваний, также являющихся результатом курения. Так, например, если у курильщика «стынут» или «зябнут» ноги — он обращается к хирургу, а если беспокоит одышка и появляется чувство нехватки воздуха — пациент направляется к кардиологу. Из этого нужно сделать вывод, что и специалисты должны знать и помнить о развитии ХОБЛ у курящего и направлять его на исследование ФВД или на консультацию к пульмонологу.

Диагноз ХОБЛ всегда необходимо подтверждать результатами исследования ФВД. Спирометрия должна проводиться всем пациентам, имеющим в анамнезе:

- а) курение или контакт с поллютантами окружающей среды либо профессиональными вредностями;
- б) респираторные болезни у родственников;
- в) наличие длительного кашля, продукции мокроты и/или одышки.

Основные направления диагностики ХОБЛ включают:

- выявление факторов риска (установление ингаляционного воздействия патогенных агентов, в первую очередь табачного дыма);
- сведения, полученные из беседы с больным (анализ словесного портрета больного) — кашель, его характер, одышка, ее выраженность, определяемая у больных с ХОБЛ, на основании вопросника mMRC [51] (табл. 8.22);
- для оценки клинической картины применение оценочного теста COPD Assessment Test (CAT) [18, 25] (табл. 8.23);
- объективизацию симптомов обструкции (данные объективного обследования);
- исследование респираторной функции легких (диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден данными спирометрии: **постбронходилатационные значения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ на всех стадиях заболевания**). Показатель $ОФВ_1$ отражает степень нарушения бронхиальной проходимости [52].

Рентгенография органов грудной клетки должна быть проведена всем больным с предполагаемым диагнозом ХОБЛ. Этот метод не является чувствительным инструментом для постановки диагноза, но позволяет исключить другие заболевания, сопровождаемые аналогичными с ХОБЛ клиническими симптомами (опухоль, туберкулез, ЗСН и т.п.), а в период обострения — выявить пневмонию, плевральный выпот, спонтанный пневмоторакс и т.д. В типичных случаях обструктивные изменения рентгенографически характеризуются увеличением объема легких за счет гипервоздушности респираторных отделов (на ранних стадиях


Таблица 8.22. Оценка одышки по модифицированной шкале Медицинского исследовательского Совета Великобритании [modified Medical Research Council Scale (mMRC)]

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Таблица 8.23. Оценочный тест CAT

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

Примечание: 0–10 баллов — незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 11–20 баллов — умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 21–30 баллов — сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 31–40 баллов — чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

заболевания эти проявления, как правило, отсутствуют). И.Е. Тюрин [53] приводит следующие рентгенологические признаки бронхиальной обструкции (рис. 8.31, см. ):

- уплощение купола диафрагмы;
- ограничение подвижности диафрагмы при дыхательных движениях;
- изменение переднезаднего размера грудной полости;
- расширение ретростерального пространства;
- «саблевидная трахея»;
- вертикальное расположение сердца.

Обширные участки легочных полей, лишенные легочного рисунка, обычно в сочетании с оттеснением или обрывом легочных сосудов — так рентгенологически могут выглядеть проявления эмфиземы.

Рентгенография может выявить тонкостенные воздушные полости — результат развития буллезной эмфиземы, однако внутривидовая, парасептальная и другие формы эмфиземы могут быть выявлены с помощью КТ высоких разрешений. КТ помогает не только уточнить природу эмфиземы, но и обнаружить БЭ.

ЭКГ относится к обязательным методам обследования и позволяет у ряда больных обнаружить признаки гипертрофии и/или перегрузки правых отделов сердца, однако эти признаки могут изменяться при развитии эмфиземы и не соответствовать общепринятым критериям. Данные ЭКГ в большинстве случаев помогают исключить (или уточнить) кардиальный генез респираторной симптоматики.

Из числа **лабораторных методов диагностики** к обязательно выполняемым относятся исследования клинического анализа крови и цитологии мокроты.

При обострении заболевания наиболее часто встречаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение скорости оседания эритроцитов. Наличие лейкоцитоза служит дополнительным аргументом в пользу инфекционного фактора как причины обострения ХОБЛ.

При стабильном течении ХОБЛ существенных изменений содержания лейкоцитов в периферической крови не происходит.

При исследовании клинического анализа крови может быть выявлена как анемия (ре-

зультат общего воспалительного синдрома), так и полицитемия. Полицитемический синдром (повышение числа эритроцитов, высокий уровень гемоглобина — более 16 г/дл у женщин и более 18 г/дл у мужчин, и повышение гематокрита >47% у женщин и >52% у мужчин) может указывать на существование выраженной и длительной гипоксемии. Существование этого синдрома свойственно, как правило, тяжелому течению ХОБЛ, и если болезнь диагностируется на таком этапе, это свидетельствует об очень поздней постановке диагноза.

Цитологическое исследование мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и степени его выраженности. Определение атипичных клеток усиливает онкологическую настороженность и требует проведения дополнительных методов обследования.

Культуральное микробиологическое исследование мокроты целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и использовать для подбора рациональной антибиотикотерапии [54]. С этой же целью проводится бактериологическое исследование бронхиального содержимого, полученного при бронхоскопии.

Бронхоскопическое исследование служит дополнительным при диагностике ХОБЛ. Оно проводится для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов дыхания, которые могут быть причиной хронической бронхиальной обструкции.

Исследование может включать:

- осмотр слизистой оболочки бронхов;
- культуральное исследование бронхиального содержимого;
- бронхиальный лаваж с определением клеточного состава;
- биопсию стенки бронхов.

α-1-Антитрипсин

У относительно молодых больных (моложе 40 лет) или у больных с явным семейным анамнезом ХОБЛ имеет смысл исследовать уровень ААТ. Если его сывороточная концентрация составляет менее 15–20% нормального уровня, то очень высока вероятность, что у больного гомозиготный тип дефицита ААТ, который может быть причиной развития ХОБЛ.

Газовый состав артериальной крови. У больных при диагностике ХОБЛ на поздних стадиях развития заболевания ($ОФВ_1 < 50\%$ должного или при наличии признаков тяжелой ДН либо правожелудочковой СН) следует провести **исследование газового состава артериальной крови**. Наиболее важными показателями являются P_{aO_2} , P_{aCO_2} , pH и уровень бикарбонатов HCO_3 артериальной крови (рекомендуется серийное исследование этих показателей).

При отсутствии возможности определить P_{aO_2} артериальной крови ориентировочную информацию о степени гипоксемии позволяет получить исследование SpO_2 с помощью пульсоксиметра.

Диффузионная способность. Для дифференциальной диагностики БА и эмфиземы дополнительно изучается DLCO. Так, при эмфиземе этот параметр значительно снижен вследствие редукции капиллярного русла.

ЭхоКГ. Врач дополнительно может направить пациента на УЗИ сердца для выявления и оценки дисфункции правых (а при наличии изменений — и левых) отделов сердца и определения легочной гипертензии и степени ее выраженности.

Проба с физической нагрузкой. Для объективизации степени ограничения физических возможностей рекомендуется провести пробу с физической нагрузкой [55]. Предпочтение отдается тесту 6-МТ, который выполняется по стандартному протоколу. Тест 6-МТ используется в тех случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению $ОФВ_1$, а также применяется для отбора больных на реабилитационные программы.

С учетом того, что постановка диагноза «хроническая обструктивная болезнь легких» — прерогатива врача первичного звена, для улучшения диагностики ХОБЛ предлагается следующий алгоритм действий врача-терапевта, который включает следующее.

1. Выявление факторов риска и определение индекса курящего человека (ИКЧ).
2. Анкетирование каждого курящего и/или имеющего контакт с пылью, используя опросник CAT.
3. Определение наличия и степени выраженности одышки по вопроснику mMRC.
4. Выявление объективных признаков бронхиальной обструкции и/или эмфиземы (необходимо знать, что клинические признаки ограничения воздушного потока обычно не выражены до развития существенного нарушения функции легких и имеют относительно невысокую чувствительность).
5. Проведение пикфлоуметрии и теста с бронхолитиками.
6. Постановка вероятного диагноза ХОБЛ и назначение лекарственных препаратов для регулярной терапии.
7. Проведение лабораторно-инструментального обследования (согласно принятым стандартам: клинический анализ крови, мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и ЭКГ).
8. Спирометрия.
9. Направление к специалисту-пульмонологу.

Таким образом, **диагностика ХОБЛ базируется на суммировании следующих данных:**

- наличие факторов риска, в том числе табакотурения;

- клинических признаков, главными из которых являются кашель и экспираторная одышка, сухие свистящие хрипы;
- по данным ФВД — неуклонно прогрессирующие нарушения бронхиальной проходимости и наличие частично (слабо) обратимой или необратимой обструкции;
- исключение других заболеваний, которые могут привести к появлению указанных выше симптомов.

Классификация хронической обструктивной болезни легких

Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD (2016) основана на интегральной оценке тяжести больных с ХОБЛ и включает постбронходилатационные значения показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ (табл. 8.24).

Классификация ХОБЛ включает клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов, используя тест САТ (см. табл. 8.23). Оценку одышки по результатам вопросника mMRC (см. табл. 8.22) следует использовать только у больных с установленным диагнозом ХОБЛ. В табл. 8.25 представлена классификация ХОБЛ.

При оценке степени риска рекомендуется выбирать **наивысшую степень** в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе.

Дифференциальная диагностика хронической обструктивной болезни легких

Основная задача дифференциальной диагностики ХОБЛ — исключение заболеваний со сходной симптоматикой. Несмотря на вполне определенные различия между БА и ХОБЛ по механизмам развития, в клинических проявлениях и принципах профилактики и лечения эти два заболевания имеют некоторые общие черты.

Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ основана на интеграции основных данных клинической картины, результатов функциональных и лабораторных тестов.

Особенности воспаления при ХОБЛ и БА представлены на рис. 8.32.

Ведущие отправные пункты для дифференциальной диагностики этих болезней даны в табл. 8.26.

Вместе с тем следует помнить о том, что ХОБЛ может сочетаться с БА, создавая так называемый синдром перекреста (overlap syndrome), о чем подробно изложено в разделе «Клиническая картина ХОБЛ».

Помимо бронхиальной астмы, на определенных стадиях развития ХОБЛ (особенно при первой встрече с больным) возникает необходимость дифференцировать ХОБЛ от ряда других заболеваний со сходной симптоматикой. Их основные отличительные признаки приведены в табл. 8.27.

Таблица 8.24. Спирометрическая классификация

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	$ОФВ_1$ /ФЖЕЛ	$ОФВ_1$, % должного
I	Легкая	$<0,7$ (70%)	$ОФВ_1 \geq 80$
II	Среднетяжелая	$<0,7$ (70%)	$50\% \leq ОФВ_1 < 80$
III	Тяжелая	$<0,7$ (70%)	$30\% \leq ОФВ_1 < 50$
IV	Крайне тяжелая	$<0,7$ (70%)	$ОФВ_1 < 30$

Таблица 8.25. Классификация хронической обструктивной болезни легких

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за год	mMRC-шкала одышки	САТ-тест оценки симптомов ХОБЛ
A	Низкий риск обострений. Мало симптомов	GOLD 1–2	≤ 1	0–1	< 10
B	Низкий риск обострений. Много симптомов	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск обострений. Мало симптомов	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	< 10
D	Высокий риск обострений. Много симптомов	GOLD 3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10



Рис. 8.32. Характеристика воспаления при хронической обструктивной болезни легких и при астме

Таблица 8.26. Основные критерии дифференциальной диагностики хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Признаки	ХОБЛ	БА
Возраст начала болезни	Как правило, старше 40 лет	Чаще детский и молодой
Курение в анамнезе	Характерно	Нехарактерно
Факторы риска	Курение (до 90%), продукты сгорания некоторых видов бытового топлива, промышленного загрязнения и некоторые производственные факторы (кремний, кадмий)	Бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы
Отягощенная наследственность по астме	Нехарактерна	Характерна
Внелегочные проявления аллергии	Нехарактерны	Характерны
Характер воспаления	Локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводя к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких	Локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких
Тип воспаления	Преобладают нейтрофилы	Преобладают эозинофилы
Характер течения заболевания	Позднее появление и медленное неуклонное нарастание респираторных симптомов. Поздняя диагностика. Ранняя диагностика (при легком течении) возможна лишь при активном выявлении больных в контингентах риска	Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии), отсутствие прогрессирования при неосложненных формах БА
Симптомы (кашель и одышка)	Постоянны, прогрессируют медленно	Изменчивы, появляются приступообразно, сезонность
Наличие легочного сердца	Характерно при тяжелом течении	Нехарактерно
Бронхиальная обструкция	Малообратима или необратима	Обратима
Показатели ФВД	Снижение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70%. Прирост ОФВ ₁ <12% и <200 мл в ингаляционной пробе с КДБД*	Прирост ОФВ ₁ ≥12% исходной величины и ≥200 мл в ингаляционной пробе с короткодействующими бронходилататорами
Суточная вариабельность ПСВ	<10%	>20%
Эффективность глюкокортикоидной терапии	Низкая	Высокая

* Положительный результат теста не исключает ХОБЛ.

Таблица 8.27. Основные дифференциально-диагностические критерии при хронической обструктивной болезни легких

Диагноз	Основные диагностические критерии
Хроническая обструктивная болезнь легких	Начало в зрелом возрасте. Симптомы медленно прогрессируют. Длительный анамнез курильщика. Одышка при нагрузке. В основном малообратимое или необратимое ограничение воздушного потока
Сердечная недостаточность	Хрипы в нижних отделах легких при аускультации. Значительное снижение фракции выброса ЛЖ. Дилатация отделов сердца. На рентгенограмме расширение контуров сердца, застойные явления, вплоть до отека легких. При исследовании функции легких определяются нарушения по рестриктивному типу, без ограничения воздушного потока
Бронхоэктазы	Большие объемы гнойной мокроты. Частая связь с бактериальной инфекцией. Грубые влажные разнокалиберные хрипы при аускультации. Симптом «барабанных палочек». На рентгенограмме или КТ расширение бронхов, утолщение их стенок
Туберкулез	Начинается в любом возрасте. Рентгенография демонстрирует инфильтрат в легких или очаговые поражения. Микробиологическое подтверждение. Высокая заболеваемость в данном регионе. При подозрении на туберкулез легких: томография и/или КТ легких, исследования мокроты на МБТ, в том числе методом флотации, посев мокроты на МБТ, исследования плеврального экссудата, диагностическая бронхоскопия с биопсией при подозрении на туберкулез бронха, реакция Манту
Облитерирующий бронхит	Развитие в молодом возрасте. Связи с курением не установлено. Ревматоидный артрит. Контакт с парами, дымом. На КТ определяются очаги пониженной плотности при выдохе
Диффузный панbronхит	Большинство пациентов — некурящие мужчины, почти все больны хроническим пансинуситом. На рентгенограмме или КТ высокого разрешения — диффузные малые центрилобулярные узловые затемнения и гиперинфляция

Дифференциальная диагностика на разных стадиях развития ХОБЛ имеет свои особенности. При легком течении ХОБЛ главное — выявить отличия от других заболеваний, связанных с факторами экологической агрессии, протекающих субклинически или с малой симптоматикой, в первую очередь — различных вариантов хронических бронхитов. Сложность возникает при проведении дифференциальной диагностики у больных с тяжелым течением ХОБЛ. Она определяется не только тяжестью больных, выраженностью необратимых изменений, а также большим набором сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, болезни обмена и т.д.).

Сопутствующие заболевания

Наиболее частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ показаны в табл. 8.28.

Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой ССЗ. Среди лидирующих, но нераспознанных причин смерти у больных с ХОБЛ — ИБС и СН. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий у больных с ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% общего количества смертельных случаев. Причины смерти пациентов с ХОБЛ отражены в табл. 8.29.

Доказано, что ОФВ₁ может быть маркером будущего кардиоваскулярного риска, т.е. прогрессирующее снижение ОФВ₁ опосредует манифестацию внелегочных заболеваний, негативно отражаясь на величине общей и кардиоваскулярной смертности.

Таблица 8.28. Наиболее частые сопутствующие заболевания при хронической обструктивной болезни легких [56]

Нозологическая форма	Частота встречаемости, %
Сердечно-сосудистые заболевания	42,0
Остеопороз	28–34
Депрессия	35–42
Инфекция нижних дыхательных путей	67–72
Синдром апноэ сна	17–26
Катаракта	31–32
ТЭЛА*	10–20
Импотенция	37–43

* ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 8.29. Причины смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [56]

Причина смерти	%
Легочная	35
Сердечно-сосудистая	27
Рак	21
Другая	10
Причина неизвестна	7

Взаимосвязь сопутствующей патологии при ХОБЛ и риска смерти показана на рис. 8.33.

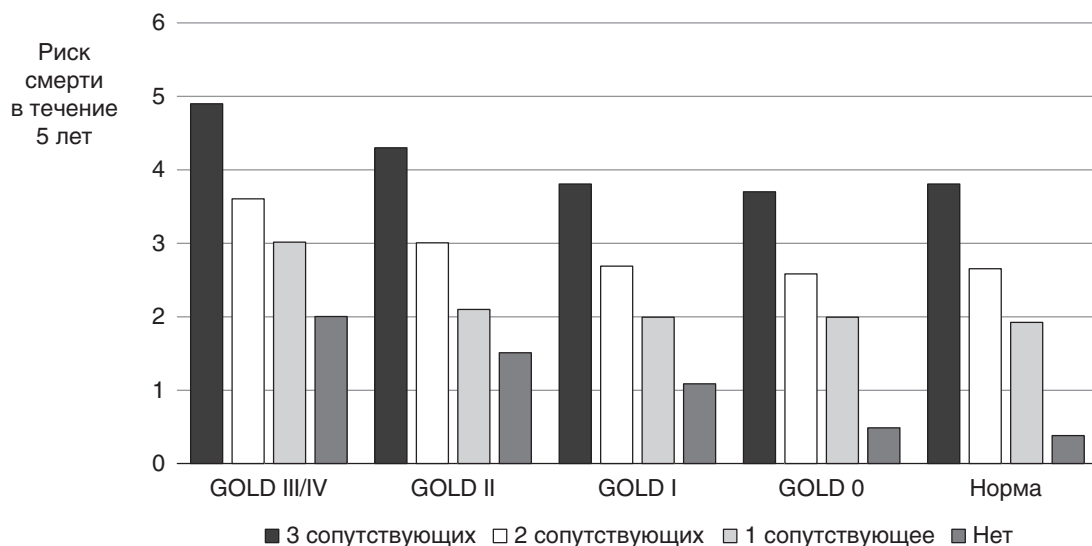


Рис. 8.33. Сопутствующие заболевания и риск смерти [57]

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания

На рис. 8.34 показан риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ.

Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, которая может лежать в основе развития внезапной смерти, является нарушение ритма сердечных сокращений. Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных.

Несомненно, большую роль в прогнозе для жизни пациента с ХОБЛ играет сопутствующая ИБС и СН. В случаях ХОБЛ другую важную причину возникновения эпизодов аритмии связывают с приемом определенных лекарственных средств: теофиллина, дигоксина, агонистов β_2 -рецепторов. Весь спектр перечисленных условий возникновения аритмий у больных с ХОБЛ затрудняет получение полной картины данной клинической проблемы. Особое место в изучении аритмий сердца у больных с ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений

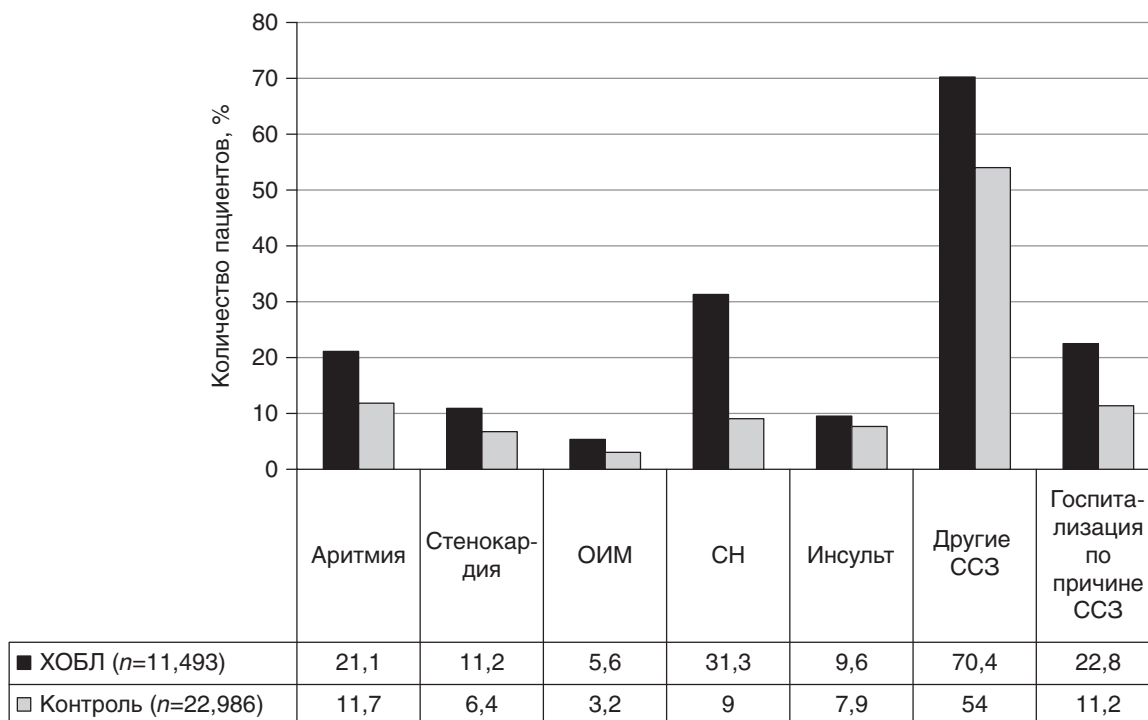


Рис. 8.34. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [58]

является вариабельность зубца *P*, зубцы *P* различаются по форме, полярности, амплитуде, что лучше регистрируется в отведениях I, II, III; ЧСС более 100 в минуту, интервалы *P–P* и *P–R*, *R–R* разные. Мультифокальная предсердная тахикардия ассоциируется в значительной степени с ДН, причем с ее возникновением связывают функциональные изменения в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.

Сочетание АГ и ХОБЛ достаточно часто встречается в клинической практике. Нередко пациенты с этими формами сочетанных болезней представляют одну и ту же возрастную группу. Трудности в ведении этой категории больных связаны в первую очередь с тем, что некоторые антигипертензивные лекарственные средства могут оказывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение БА и ХОБЛ. Общие рекомендации построены на предельно осторожном назначении β -адреноблокаторов; в меньшей степени эти рекомендации распространяются на группу иАПФ. Необходимо подчеркнуть патогенетическую роль гипоксемии в развитии артериальной гипертензии.

ИБС и ХОБЛ достаточно часто бывают сопутствующими заболеваниями. В клинической практике порой бывает трудно определить, какая из болезней у данного конкретного больного в данной клинической ситуации является ведущей. Большую роль отводят развитию гипоксемии, которая существенно ухудшает течение ИБС. Особенно пагубно сказываются снижение SpO_2 до 80% и продолжительность гипоксии более 5 мин. Наиболее опасную группу больных составляют те, у которых гипоксия сочетается с гиперкапнией. В лечебные программы этой категории больных обязательно включается назначение кислорода. Неоднократно было показано, что длительная терапия кислородом (время ингаляции превышает 15 ч/сут) значительно повышает выживаемость больных.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность

Отдельного внимания заслуживают больные с ХОБЛ и СН. Селективные β -адреноблокаторы, имеющие большое значение при лечении СН, не влияют значимо на краткосрочную функцию легких и не ослабляют β_2 -индуцированную бронходилатацию. Селективные β_1 -адреноблокаторы могут безопасно применяться у всех пациентов с СН и заболеваниями легких.

Доказаны положительные эффекты статинов, иАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина на кардиоваскулярную и респираторную заболеваемость и смертность у пациентов с ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром и сахарный диабет

К экстрапульмональным эффектам относят и сахарный диабет, который манифестирует у па-

циентов старше 40 лет. Среди госпитализированных больных с ХОБЛ у 14% выявлялся сахарный диабет. Среди пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются более высокие концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6 и TNF- α по сравнению с пациентами без обструктивных заболеваний легких, независимо от их пола и возраста.

Особенности течения ХОБЛ при СД 2-го типа:

- более выражена ДН;
- частые обострения ХОБЛ;
- гиперреактивность бронхов;
- преобладание смешанного фенотипа ХОБЛ;
- увеличение частоты развития и более тяжелое течение коронарной болезни сердца, ХСН и АГ (рефрактерность к терапии);
- гипоксемия, нарастание легочной гипертензии и легочного сосудистого сопротивления;
- меньшая выраженность гиперинфляция легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз

Основными причинами и механизмами развития остеопороза при ХОБЛ могут быть следующие: курение, низкая масса тела, дефицит витамина D, гипогонадизм, гипомобильность, глюкокортикоидная терапия.

Основные клинические проявления остеопороза:

- болевой синдром;
- переломы (позвоночник, проксимальная часть бедра);
- снижение мышечной массы тела.

Диагностика остеопороза: двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Основные направления терапии больных остеопорозом в сочетании с ХОБЛ:

- контроль ХОБЛ в фазе обострений и ремиссий (бронхолитики, муколитики, антибиотики, глюкокортикоиды, вакцины, реабилитация, кинезотерапия, образовательные программы и др.);
- контроль сопутствующей патологии;
- физическая активность;
- борьба с алиментарной недостаточностью;
- антиостеопоротические препараты.

Исследования по применению антиостеопоротических препаратов у больных с ХОБЛ касаются главным образом больных, получающих глюкокортикоиды, являющиеся доказанным фактором риска остеопороза.

Хроническая обструктивная болезнь легких и психические расстройства

Депрессия отмечается как наиболее часто встречаемое эмоциональное расстройство, связанное с ХОБЛ. Такие симптомы, как пессимизм, безнадежность и безысходность, указываются практически всеми исследователями психологических аспектов ХОБЛ.

Причины депрессии у больных с ХОБЛ:

- социальные проблемы, вызванные заболеванием, — потеря интереса к различным видам

деятельности, снижение возможности выполнять привычную для себя работу, адаптационные сложности в коллективе и в семье;

- материальные проблемы, связанные с частой нетрудоспособностью;
- физиологические факторы, в частности хроническая гипоксия головного мозга.

Дифференциально-диагностические критерии ХОБЛ и БА изложены в разделе «Клинические особенности ХОБЛ».

Список литературы

См. [6]

Лечение хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

Основные направления терапии при стабильном течении ХОБЛ включают:

- I. Немедикаментозное лечение.
- II. Медикаментозную терапию.
- III. Другие методы лечения.

Немедикаментозное лечение

Задачи немедикаментозной терапии:

- снижение влияния факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ (антиникотиновые программы, снижение и предупреждение влияния производственных вредностей, атмосферных и домашних поллютантов);
- распространение среди населения профильных образовательных программ;
- вакцинопрофилактика;
- поддержание физической активности больного с ХОБЛ;
- легочная реабилитация.

Медикаментозная терапия

Задачи медикаментозной терапии:

- контроль симптомов заболевания;
- улучшение функции легких;

- сокращение частоты и тяжести обострений;
- улучшение общего состояния и повышение толерантности к физической нагрузке;
- предотвращение смертельного исхода от основного заболевания и сопутствующей патологии.

В сравнительном исследовании по оценке выживаемости больных с ХОБЛ между подгруппами 1–4 (по GOLD, 2007) и A–D (по GOLD, 2011) показано, что выживаемость при ХОБЛ хуже в группе B, чем в группе C, т.е. у больных с выраженными симптомами, несмотря на удовлетворительные показатели $ОФВ_1$ ($\geq 50\%$ должной величины) по сравнению с пациентами с невыраженными симптомами, но с низкими показателями $ОФВ_1$ ($< 50\%$ должной величины) (рис. 8.35) [1]. **Следовательно, основная задача, стоящая перед лечащим врачом, — влияние на симптомы заболевания и, следовательно, предотвращение обострений ХОБЛ и снижение риска смертельного исхода.**

Ни одно из имеющихся средств для лечения ХОБЛ на данный момент не влияет на долгосрочное снижение легочной функции, что служит отличительной чертой этой болезни [2, 3]. В результате лечения возможно снижение темпов прогрессирования ХОБЛ. Выбор лекарственных средств для регулярной терапии и объем препаратов для больных с ХОБЛ зависят от выраженности симптомов, степени ограничения воздушного потока (оценка ФВД), риска обострений, сопутствующих заболеваний [2].

Перечень основных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых для базисной терапии больных с ХОБЛ, представлен в табл. 8.30 [2, 3].

Общая характеристика лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных с ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательств и силой рекомендаций, представлена в табл. 8.31 [3].

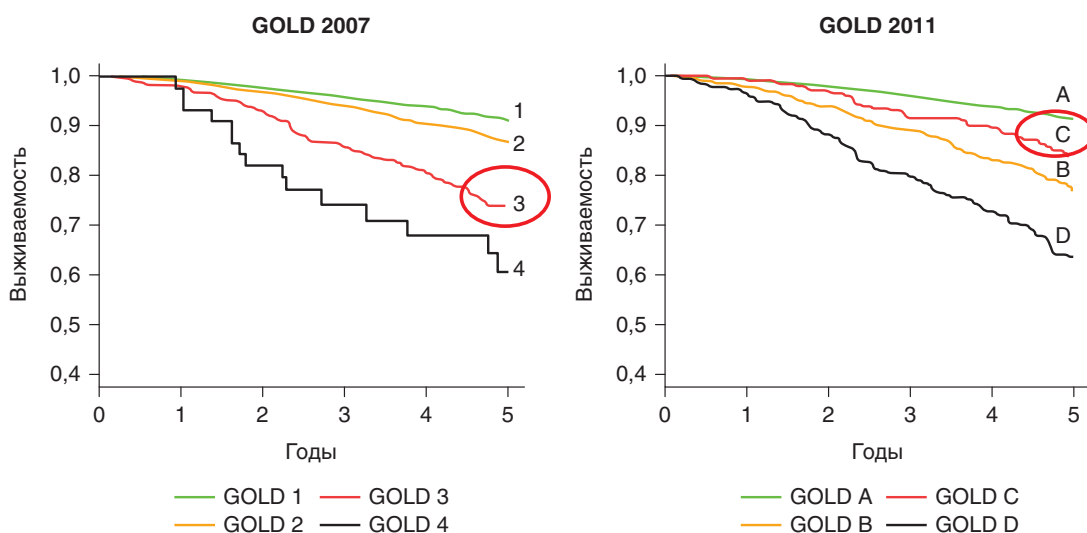


Рис. 8.35. Выживаемость больных в соответствии с подгруппами хронической обструктивной болезни легких 1–4 и A–D [1]

Таблица 8.30. Перечень основных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России, для базисной терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких с дополнениями

Препараты, международное непатентованное наименование (торговое название)	Разовые дозы			Длительность действия, ч
	ингалятор, мкг	раствор для небулайзера, мг/мл	для приема внутрь, мг	
β₂-Агонисты				
Короткодействующие				
Фенотерол (Беротек Н ^а)	100–200 (ДАИ ¹)	1/1	–	4–6
Сальбутамол (Вентолин ^а , Саламол ^а , Саламол Эко Легкое дыхание ^а , Сальбутамол ^а , Сальбувент ^а , Сальбутамол-натив ^а)	200 (ДАИ)	2,5–5,0/ 2,5–5,0 2,5–5,0	4	4–6
Длительнодействующие				
Формотерол (Оксис Турбухалер ^а , Атимос ^а , Формотерол Изихейлер ^а , Форадил ^а)	4,5; 9 (ДПИ ²); 12 (ДАИ, ПИ ³)	–	–	12
Индакатерол (Онбрез Бризхалер ^а)	150(ПИ)	–	–	24
Олодатерол (Стриверди Респимат ^а)	5 (Респимат ^а)	–	–	24
Антихолинергические препараты				
Короткодействующие				
Ипратропия бромид (Атровент Н ^а)	20–40 (ДАИ)	0,5/2,0	–	6–8
Длительнодействующие				
Тиотропия бромид (Спирива Ханди Халер ^р , Спирива Респимат ^а)	18 (ПИ); 5 (Респимат ^а)	–	–	24
Гликопиррония бромид (Сибри Бризхалер ^а)	50 (ПИ)	–	–	24
Аклидиния бромид (Бретарис Джелуэйр ^а)	322 (ПИ)	–	–	12
Комбинация короткодействующих β₂-агонистов с антихолинергическими препаратами				
Ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал Н ^а , Ипратерол-натив ^а)	100+40; 200+80 (ДАИ)	1,0+0,5/2,0 1,0+0,5/2,0	–	6–8
Ипратропия бромид + сальбутамол (Ипрамол Стери-Неб ^а)	–	2,5+0,5/2,5	–	6–8
Комбинация ДДБА с антихолинергическими препаратами в одном ингаляторе				
Вилантерол + умеклидиния бромид (Аноро Эллипта ^а)	25 + 62,5 (ДПИ)	–	–	24
Гликопиррония бромид + индакатерол (Ультибро Бризхалер ^а)	110+50 (ПИ)	–	–	24
Олодатерол + тиотропия бромид (Спиолто Респимат ^а)*	5+5 (Респимат ^а)	–	–	24
Метилксантины				
Теofilлин медленного высвобождения (Теопэк ^а , Теогард ^а , Ретафил ^а и др.)	–	–	100–600 таблетки	Различная, до 24
Комбинация ДДБА + ГК в одном ингаляторе				
Будесонид + формотерол (Симбикорт Турбухалер ^а)	4,5+160; 9,0+360 (ДПИ)	–	–	12
Мометазон + формотерол (Зенхейл ^а)	10+200; 10+400 (ДАИ)	–	–	12
Салметерол + флутиказон (Серетид ^а , Тевакомб ^а)	50+250;50+500 (ДПИ) 25+250 (ДАИ)	–	–	12
Беклометазон + формотерол (Фостер ^а)	12+200 (ЭМД ДАИ ⁴)	–	–	12

Препараты, международное непатентованное наименование (торговое название)	Разовые дозы			Длительность действия, ч
	ингалятор, мкг	раствор для небулайзера, мг/мл	для приема внутрь, мг	
Вилантерол + флутиказона фураат (Релвар Эллипта ⁴)	25+100 (ДПИ)			24
Ингибиторы ФДЭ-4				
Рофлумиласт (Даксас ⁴)	–	–	500 мкг	24

Примечание:¹ ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.² ДПИ — дозированный порошковый ингалятор.³ ПИ — порошковый ингалятор.⁴ ЭМД ДАИ — экстрамелкодисперсный ДАИ.**Таблица 8.31.** Общая характеристика лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и степенью рекомендаций

Класс препаратов	Наименование препаратов	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Бронходилататоры	Бронхолитические препараты являются основными средствами в лечении больных с ХОБЛ.	1+	A
	Ингаляционная терапия предпочтительнее таблетированных форм.	1+	A
	Бронходилататоры назначаются либо «по потребности», либо систематически.	1++	A
	Преимущество отдается длительно действующим бронходилататорам (ДДБД).	1+	A
	Тиотропия бромид — ДДАХ, обладая 24-часовым действием, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, улучшает симптомы и качество жизни (группы B, C, D).	1++	A
	Тиотропия бромид улучшает эффективность легочной реабилитации.	2++	B
	Аклидиния бромид — ДДАХ 12-часового действия, оказывает выраженное действие на симптомы ХОБЛ, значительно повышает переносимость физической нагрузки, улучшает качество жизни, а также обладает профилем безопасности, сопоставимым с плацебо.	2++	B
	Гликопиррония бромид — ДДАХ 24-часового действия, оказывает выраженное действие на симптомы ХОБЛ, повышает переносимость физической нагрузки, улучшает качество жизни и обладает профилем безопасности.	2++	B
Комбинации бронходилататоров	Формотерол достоверно улучшает ОФВ ₁ и другие легочные объемы, качество жизни, снижает выраженность симптомов и частоту обострений, не влияя на смертность и падение легочной функции (группа B).	2++	B
	Индакатерол — ультра-ДДБА позволяет значительно увеличить ОФВ ₁ , уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить качество жизни (группа B).	1+	A
	Комбинации ДДБД повышают эффективность лечения, снижают риск побочных эффектов и оказывают большее влияние на ОФВ ₁ , чем каждый из препаратов в отдельности (большие группы B, C, D)	2++	B
ИГК	Положительно влияют на симптоматику заболевания, функцию легких, качество жизни, уменьшают частоту обострений, не оказывая влияния на постепенное снижение ОФВ ₁ , не снижают общую смертность.	1+	A
	ИГК назначаются только в сочетании с ДДБА (большие группы C, D) или	2++	B
	в составе трехкомпонентной терапии с ДДАХ или инг. ФДЭ-4 ⁷ (большие группы D)	2++	B

Класс препаратов	Наименование препаратов	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Комбинации ИГК с ДДБД	Комбинированная терапия ИГК и ДДБА может снижать смертность у больных с ХОБЛ (больные группы С, D). Комбинированная терапия ИГК и ДДБА повышает риск развития пневмонии, но не имеет других побочных явлений. Добавление к комбинации ДДБА с ИГК тиотропия бромида (ДДАХ) улучшает функцию легких, качество жизни и способно предотвратить повторные обострения у больных с высоким риском обострений (больные группы D)	2++	B
		1+	A
		2++	B
инг. ФДЭ-4	Рофлумиласт применяется в сочетании с ДДБД (группа С) или в составе трехкомпонентной терапии с ИГК и ДДБА (группа D). Рофлумиласт снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе	1+	A
		2++	B
Метилксантины	При ХОБЛ теофиллин оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо. Теофиллин в низких дозах уменьшает количество обострений у больных с ХОБЛ, но не увеличивает пост-бронходилатационную функцию легких	1+	A
		2++	B
Антиоксиданты	Препараты, такие как ацетилцистеин (N-ацетилцистеин*), способны проявлять антиоксидантные свойства и могут играть роль в лечении больных с повторяющимися обострениями ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, не получающих ИГК, лечение карбоцистеином и ацетилцистеином (N-ацетилцистеином*) может уменьшить число обострений	2++	B
		2++	B

Здесь и в последующих таблицах: ¹ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

²ДДБД — длительно действующие бронходилататоры.

³ДДАХ — длительно действующие антихолинергетики.

⁴ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты.

⁵ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды.

⁶ОФV₁ — объем форсированного выдоха в 1-ю секунду.

⁷инг.ФДЭ-4 — ингибитор фосфодиэстеразы-4.

Характеристика лекарственных препаратов для регулярной терапии хронической обструктивной болезни легких

Бронхолитические препараты представляют основной и единственный класс лекарственных средств, рекомендуемый больным с ХОБЛ в качестве монотерапии или в комбинации с ИГК и/или инг.ФДЭ-4 независимо от принадлежности пациента к каким-либо группам больных с ХОБЛ стабильного течения (A-D) (табл. 8.32) [2, 3].

Бронхолитические средства оказывают положительное влияние **на симптомы**, более выра-

женные в сравнении с минимальной динамикой или отсутствием изменений показателя ОФV₁, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Расслабление гладких мышц, снижение динамической гиперинфляции, сопровождаемое уменьшением ОО и ОЕЛ, улучшение функции дыхательных мышц, усиление мукоцилиарного клиренса объясняют **редукцию симптомов** у больных с ХОБЛ. Основные механизмы ДДБД у больных с ХОБЛ отражены на рис. 8.36.

Таблица 8.32. Место бронхолитических препаратов для лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких [2, 3]

Показания и режим дозирования	ДДБД ¹	КДБД ²
Больные ХОБЛ, группы, степень тяжести	Любая степень тяжести (GOLD II, III, IV; группы B, C, D)	ХОБЛ легкого течения (GOLD I; группа A)
Режим дозирования	Постоянная терапия	Режим по требованию

Примечание: ¹ДДБД — длительно действующие бронходилататоры; ²КДБД — короткодействующие бронходилататоры.

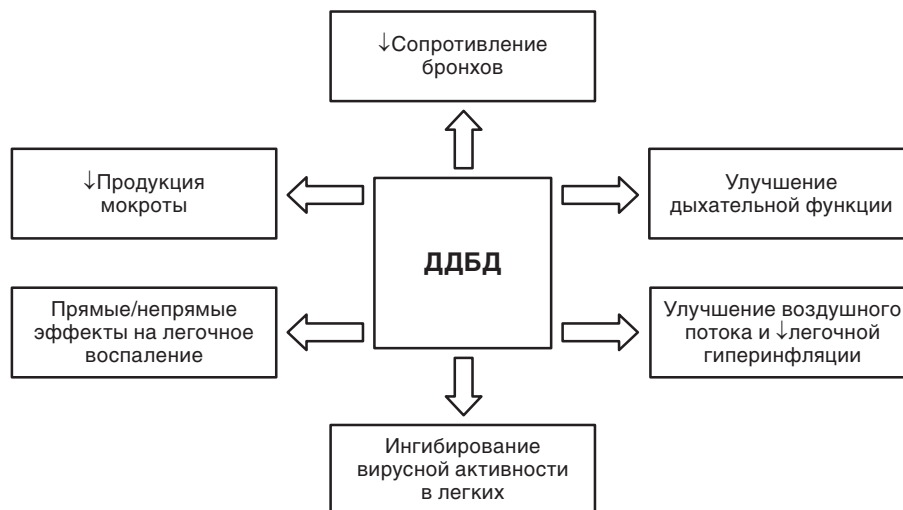


Рис. 8.36. Основные механизмы длительно действующих бронходилататоров [4]

Длительно действующие антихолинергические препараты. Среди ДДБД ведущая роль в лечении больных с ХОБЛ принадлежит ДДАХ. Наиболее важным эффектом ДДАХ у больных с ХОБЛ является блокирование действия ацетилхолина на уровне М3-рецепторов, расположенных на гладких мышцах дыхательных путей, что приводит к их расслаблению.

В терапии больных с ХОБЛ стабильного течения, согласно рекомендациям GOLD, 2015 [2] и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [3], ДДАХ рекомендуются в качестве препаратов 1-го ряда для монотерапии при любой тяжести ХОБЛ и входят в состав практически всех схем лекарственной комбинированной терапии (группы больных А–D по классификации GOLD, 2011).

Длительно действующие β_2 -агонисты. Принципом действия β_2 -агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов благодаря стимуляции β_2 -адренергических рецепторов, которые повышают уровень цАМФ и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. Не рекомендуется применять высокие дозы β_2 -агонистов короткого действия по потребности у пациентов, использующих ДДБД, так как подобная тактика не поддерживается результатами клинических исследований и может вызывать развитие побочных эффектов.

Показаниями к назначению ДДБА при стабильном течении ХОБЛ в качестве монотерапии являются только пациенты с нетяжелым течением и низким риском обострений (группы больных А, В).

Применение ДДБА для лечения больных ХОБЛ значительно расширяется в следующих случаях:

- сочетания с ДДАХ и инг.ФДЭ-4 (группы больных В, С, D);
- в фиксированной комбинации с ИГК (группы больных С, D);
- в составе трехкомпонентной комбинации с ИГК и ДДАХ (больные группы D).

Комбинированная терапия длительно действующими бронходилататорами

Одновременное назначение ДДБА и ДДАХ повышает эффективность лечения, снижает риск побочных эффектов, оказывает большее влияние на ОФВ₁, чем каждый из препаратов в отдельности, и расширяет возможности бронхолитической терапии у больных с ХОБЛ [5]. Доказано преимущество в виде более выраженного влияния на ОФВ₁ при одновременном применении двух препаратов с различными механизмами действия и точками приложения, в частности: ДДАХ — тиотропия бромида и ДДБА — формотерола [5]. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ комбинация ДДБД повышает эффективность лечения, снижает риск побочных эффектов и оказывает большее влияние на ОФВ₁, чем каждый из препаратов в отдельности [3]. Применение ДДБД с различным механизмом действия существенно расширяет возможности лечения больных с ХОБЛ. Принципы выбора ДДБД при ХОБЛ изложены в табл. 8.33.

Двойная терапия ДДАХ + ДДБА показана следующим категориям больных с ХОБЛ:

- при впервые выявленном заболевании, с выраженными симптомами независимо от тяжести течения (с учетом показаний к назначению ИГК).

Ингаляционные глюкокортикоиды

Роль ИГК в лечении стабильной ХОБЛ ограничена специфическими показаниями, и их роль менее заметна, чем при БА. Назначение ИГК больным с ХОБЛ не приводит к такому значимому быстрому положительному клиническому эффекту, как при БА. При назначении ИГК необходимо учесть, что высокие и средние дозы ИГК у больных с ХОБЛ одинаково эффективны.

Принципиальным является положение о том, что ни один из ИГК не лицензирован для монотерапии ХОБЛ. Результаты большинства рандо-

Таблица 8.33. Принципы выбора длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких

ДДБА Чаще назначаются как дополнительные лекарственные препараты для регулярной терапии ХОБЛ		ДДАХ Основные лекарственные препараты для регулярной терапии ХОБЛ
<ul style="list-style-type: none"> • Впервые выявленная при нетяжелом течении (ОФВ₁ постдилатационный $\geq 50\%$ должной величины), с астмоподобными симптомами и ранее нелеченая с помощью ДДБА. • Пациенты, получающие короткодействующие антихолинергические (КДАХ) препараты при нетяжелом течении заболевания 		<ul style="list-style-type: none"> • Впервые выявленная при нетяжелом течении (ОФВ₁ постдилатационный $\geq 50\%$ должной величины). • При тяжелом течении (ОФВ₁ постдилатационный $< 50\%$ должной величины) с учетом предполагаемого фенотипа. • Пациенты, получающие КДБА при нетяжелом течении заболевания
<ul style="list-style-type: none"> • В качестве дополнительной терапии ДДАХ пациентам, у которых назначение ДДАХ не обеспечивает контроля над заболеванием (сохраняются симптомы, пациент не удовлетворен качеством проводимой терапии и т.п.) 	+	<ul style="list-style-type: none"> • В качестве дополнительной терапии ДДБА пациентам, у которых назначение ДДБА не обеспечивает контроля над заболеванием (сохраняются симптомы, пациент не удовлетворен качеством проводимой терапии и т.п.)

мизированных клинических исследований, посвященных фармакотерапии ХОБЛ и проведенных в течение последних 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболеваний, улучшении качества жизни больных с ХОБЛ при длительном применении фиксированной комбинации ИГК и ДДБА [6]. С высокой степенью доказательности установлено, что включение в схему лечения больным с тяжелым и крайне тяжелым течением и/или высоким риском обострений ХОБЛ ИГК позволяет уменьшить частоту обострений заболевания, увеличить время до развития первого обострения, повышает уровень качества жизни. Заслуживает внимания, что применение ИГК у больных со среднетяжелым и тяжелым течением (GOLD II–III) оказывает позитивное влияние на уровень ОФВ₁ только в первые 6 мес, особенно у бывших курильщиков по сравнению с теми, кто продолжает курить, однако после 6 мес терапии ИГК не влияют на падение ОФВ₁ [7].

Применение ИГК при тяжелом течении ХОБЛ и ДН, требующей ДКТ, приводит к снижению риска смерти от всех причин в течение 1 года на 54%. В то же время ИГК не оказывают значительного влияния на кардиоваскулярную смертность [8].

Комбинированная терапия ИГК и ДДБА может повышать риск развития пневмонии, но не имеет других побочных явлений [9–12].

Показания к назначению ИГК в сочетании с ДДБА при стабильном течении ХОБЛ зависят от ряда факторов. Так, в отличие от больных БА, когда ИГК являются основным лекарственным средством для базисной терапии, показания к применению ИГК определяются фенотипом ХОБЛ. Анализ литературных данных позволил выделить следующие показания к применению ИГК с ДДБА при ХОБЛ.

Ингаляционные ГК в качестве комбинированной терапии показаны больным с ХОБЛ тяжелого/крайне тяжелого течения (ХОБЛ III–IV / группы С

и D) с учетом следующих клинико-лабораторных и анамнестических показателей:

- при 2 и более неинфекционных обострений в году, не требующих госпитализации, или при 1-й и более госпитализаций по поводу неинфекционного обострения;
- больным с эозинофилией мокроты (более 3%) и/или крови (более 300 кл/мл) [13];
- больным с ХОБЛ в сочетании с БА [2].

При назначении ИГК необходимо учитывать риск побочных эффектов, высокие суточные дозы ИГК не имеют преимуществ по сравнению со средними суточными дозами. Не следует назначать ИГК больным с ХОБЛ с ОФВ₁ постдилатационным $\geq 50\%$ должной величины или низким риском обострений (при I–II степени тяжести — группы А и В по GOLD, 2015).

Показания к отмене ИГК у пациентов с ХОБЛ:

- ИГК могут быть отменены, если они были назначены не по показаниям;
- нет общепринятых клинических рекомендаций по режиму отмены;
- при отмене ИГК пациент должен находиться под активным наблюдением в течение года, регулярно принимая ДДБД (контроль легочной функции и клиническая оценка 1 раз в 3 мес).

Системные глюкокортикоиды

Постоянное применение системных ГК больным с ХОБЛ не показано, в первую очередь в связи с неблагоприятным отношением польза/риск, и количество исследований по оценке долговременного эффекта этого вида лечения невелико [14, 15].

Ингибитор фосфодиэстеразы-4

Основным действием **ингибиторов ФДЭ-4** является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточной цАМФ [16–18].

Инг.ФДЭ-4 используются только в качестве комбинированной терапии при лечении ХОБЛ. Добавление инг.ФДЭ-4 к регулярной терапии ДДБД применяется у больных с ХОБЛ с высо-

ким риском обострений и редкими симптомами (группа больных С) и в составе трехкомпонентной лекарственной терапии с ИГК и ДДБА у больных с высоким риском обострений и частыми симптомами (группа больных D).

Схема начальной терапии ХОБЛ с учетом выраженности симптомов и риска обострений представлена в табл. 8.34 [1]*.

В табл. 8.35 представлены схемы регулярной стартовой медикаментозной терапии в зависимо-

Таблица 8.34. Схемы начальной фармакологической терапии хронической обструктивной болезни легких

Группа больного с ХОБЛ и характеристика	Рекомендуемый выбор препаратов 1-го ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные группы препараты**
Группа А Симптомы не выражены, ОФВ ₁ ≥50% должной, и/или в течение года обострений <2, или госпитализации не было. Риск обострений низкий	<i>1-я схема:</i> КДАХ «по требованию» <i>2-я схема:</i> КДБА «по требованию»	<i>1-я схема:</i> ДДАХ <i>2-я схема:</i> ДДБА <i>3-я схема:</i> КДБА и КДАХ	• Теофиллин медленного высвобождения
Группа В Симптомы выражены, ОФВ ₁ ≥50% должной, и/или в течение года обострений <2, или госпитализации не было. Риск обострений низкий	<i>1-я схема:</i> ДДАХ <i>2-я схема:</i> ДДБА	<i>1-я схема:</i> ДДАХ и ДДБА	• КДБА и КДАХ. • КДАХ. • Теофиллин медленного высвобождения
Группа С Симптомы не выражены, ОФВ ₁ <50% должной, и/или в течение года обострений ≥2, или 1 и более госпитализация. Риск обострений высокий	<i>1-я схема:</i> ИГК + ДДБА <i>2-я схема:</i> ДДАХ	<i>1-я схема:</i> ДДАХ и ДДБА <i>2-я схема:</i> ДДАХ и инг.ФДЭ-4 <i>3-я схема:</i> ДДБА и инг.ФДЭ-4	• КДБА и КДАХ. • КДАХ. • Теофиллин медленного высвобождения
Группа D Симптомы выражены, ОФВ ₁ <50% должной, и/или в течение года обострений ≥2, или 1 и более госпитализация Риск обострений высокий	<i>1-я схема:</i> ИГК + ДДБА и ДДАХ <i>2-я схема:</i> ДДАХ	<i>1-я схема:</i> ИГК + ДДБА и инг.ФДЭ-4 <i>2-я схема:</i> ДДАХ и ДДБА <i>3-я схема:</i> ДДАХ и инг.ФДЭ-4	• Карбоцистеин, ацетилцистеин (N-ацетилцистеин*). • КДБА и КДАХ. • КДАХ. • Теофиллин медленного высвобождения

* Выбор препаратов 1-го и 2-го столбца основывается на фенотипе ХОБЛ, право выбора принадлежит лечащему врачу.

** Данные препараты могут быть использованы самостоятельно или в комбинации с другими препаратами из первого или второго столбца.

Таблица 8.35. Схемы регулярной стартовой медикаментозной терапии в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

	Фенотипы ХОБЛ и их характеристика	Лекарственные препараты, группы
I	Фенотип ХОБЛ, нетяжелое течение (GOLD 1, 2 или GOLD A, B) с невыраженными симптомами	ДДАХ; ДДБА
II	Фенотип ХОБЛ, нетяжелое течение (GOLD 1, 2 или GOLD A, B) с выраженными симптомами	ДДАХ и ДДБА; ДДАХ + ДДБА
III	Фенотип ХОБЛ, эмфизематозный, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D)	ДДАХ; ДДАХ и ДДБА; ДДАХ + ДДБА
IV	Фенотип ХОБЛ, бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) без эозинофилии мокроты (≤3%) и/или крови (≤300 кл/мл)	ДДАХ; ДДАХ и ДДБА; ДДАХ + ДДБА
V	Фенотип ХОБЛ, бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) с эозинофилией мокроты (>3%) и/или крови (>300 кл/мл)	ИГК + ДДБА; ИГК + ДДБА и ДДАХ
VI	Фенотип ХОБЛ, бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) с инфицированной бронхоэктазией и/или инфекционными обострениями	ДДАХ и инг.ФДЭ-4; ДДБА и инг.ФДЭ-4; ДДАХ и ДДБА ДДАХ + ДДБА
VII	Фенотип сочетания БА и ХОБЛ (нетяжелое течение)	ИГК и ДДАХ; ИГК + ДДБА
VIII	Фенотип сочетания БА и ХОБЛ (тяжелое/крайне тяжелое течение)	ИГК + ДДБА и ДДАХ

сти от фенотипа ХОБЛ, которая послужит ориентиром в выборе лекарственных средств в качестве регулярной терапии ХОБЛ.

В помощь практическому врачу в табл. 8.36 представлены схемы регулярной фармакологической терапии при стабильном течении ХОБЛ.

Подавляющее большинство лекарственных средств, назначаемых больным с ХОБЛ независимо от тяжести течения и риска обострения болезни, — ингаляционные препараты. Считается доказанным, что ингаляционная терапия — наиболее предпочтительный метод лекарственной терапии

Таблица 8.36. Схемы регулярной фармакологической терапии при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких (указаны международные непатентованные наименования препаратов)

Группа больного с ХОБЛ	Препараты 1-го ряда*	Альтернативные препараты*	Другие возможные препараты**
Группа А «Риск обострения низкий, симптомы не выражены»	<i>1-я схема</i> Монотерапия Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». <i>2-я схема</i> Монотерапия 1. Сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». 2. Фенотерол 100 мкг в ингаляциях 1–2 дозы «по требованию»	<i>1-я схема</i> Монотерапия 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг 1 доза в сутки (Тиотропия бромид Респимат® 2,5 мкг — 2 дозы в сутки) в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 2. Аclidиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 3. Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. <i>2-я схема</i> Монотерапия 1. Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 2. Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 3. Олодатерол Респимат® 2,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 1 раз в сутки — постоянно. <i>3-я схема</i> Фиксированная комбинация Фенотерол 50 мкг + Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию»	Теofilлин 300 мг 2 раза в сутки внутрь
Группа В «Риск обострений низкий, симптомы выражены»	<i>1-я схема</i> Монотерапия 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг 1 доза в сутки (Тиотропиум Респимат® 2,5 мкг — 2 дозы в сутки) в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 2. Аclidиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 3. Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раза в сутки — постоянно. <i>2-я схема</i> Монотерапия 1. Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 2. Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 3. Олодатерол Респимат® 2,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 1 раз в сутки — постоянно	<i>1-я схема</i> Свободная комбинация 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 2. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 3. Аclidиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 4. Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. Фиксированная комбинация 1. Тиотропия бромид Респимат® 2,5 мкг + Олодатерол Респимат® 2,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 1 раз в сутки — <i>постоянно</i> [#] . 2. Умеклидиниум [®] 62,5 мкг + вилантерол 25 мкг в ингаляциях — 1 раз в сутки — постоянно. 3. Гликопиррония бромид 50 мкг + Индакатерол 110 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно [#]	<i>1-я схема</i> Монотерапия Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». <i>2-я схема</i> 1. Сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». 2. Фенотерол 100 мкг в ингаляциях 1–2 дозы «по требованию». <i>3-я схема</i> Фиксированная комбинация Фенотерол 50 мкг + Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». <i>4-я схема</i> Теofilлин 300 мг 2 раза в сутки внутрь

Группа больного с ХОБЛ	Препараты 1-го ряда*	Альтернативные препараты*	Другие возможные препараты**
<p>Группа С «Риск обострений высокий, симптомы не выражены»</p>	<p><i>1-я схема</i> Фиксированная комбинация 1. Будесонид 160 мкг + Формотерол 4,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки — постоянно. 2. Будесонид 320 мкг + Формотерол 9,0 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 3. Флутиказон 500 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 4. Флутиказон 250 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 5. Флутиказон 250 мкг + Сальметерол 25 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки — постоянно. 6. Беклометазон 200 мкг + Формотерол 12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 7. Флутиказона фураат 100 мкг + вилантерол 25 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. <i>2-я схема</i> Монотерапия 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг 1 доза в сутки (Тиотропиум Респимат® 2,5 мкг — 2 дозы в сутки) в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 2. Аclidиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 3. Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно</p>	<p><i>1-я схема</i> Свободная комбинация 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 2. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 3. Аclidиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно. 4. Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно Фиксированная комбинация 1. Тиотропия бромид Респимат® 2,5 мкг + Олодатерол Респимат® 2,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 1 раз в сутки — постоянно*. 2. Умеклидиниум® 62,5 мкг + вилантерол 25 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 3. Гликопиррония бромид 50 мкг + Индакатерол 110 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно*. <i>2-я схема</i> Сочетания лекарственных средств 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно. <i>3-я схема:</i> 1. Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно. 2. Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно</p>	<p><i>1-я схема</i> Монотерапия Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». <i>2-я схема</i> Монотерапия 1. Сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». 2. Фенотерол 100 мкг в ингаляциях 1–2 дозы «по требованию». <i>3-я схема</i> Фиксированная комбинация Фенотерол 50 мкг + Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». <i>4-я схема</i> Теофиллин 300 мг 2 раза в сутки внутрь</p>
<p>Группа D «Риск обострений высокий, симптомы выражены»</p>	<p><i>1-я схема</i> Комбинация лекарственных средств 1. Будесонид 160 мкг + Формотерол 4,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки и Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно. 2. Будесонид 320 мкг + Формотерол 9,0 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p>	<p><i>1-я схема</i> Сочетания лекарственных средств 1. Будесонид 160 мкг + Формотерол 4,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно. 2. Будесонид 320 мкг + Формотерол 9,0 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно. 3. Флутиказон 500 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно.</p>	<p><i>1-я схема</i> Карбоцистеин 2,7 г/сут. <i>2-я схема</i> Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». <i>3-я схема</i> 1. Сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию». 2. Фенотерол 100 мкг в ингаляциях 1–2 дозы «по требованию».</p>

Группа больного с ХОБЛ	Препараты 1-го ряда*	Альтернативные препараты*	Другие возможные препараты**
	<p>3. Флутиказон 500 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p> <p>4. Флутиказон 250 мкг + Сальметерол 25 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки и Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p> <p>5. Флутиказон 250 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 1 доза 2 раза в сутки и Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p> <p>6. Будесонид 160 мкг + Формотерол 4,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки и Акклидиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно.</p> <p>7. Будесонид 320 мкг + Формотерол 9,0 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Акклидиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно.</p> <p>8. Флутиказон 500 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p> <p>2-я схема: Монотерапия 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг 1 доза в сутки (Тиотропиум Респимат® 2,5 мкг — 2 дозы в сутки) в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно</p>	<p>4. Флутиказон 250 мкг + Сальметерол 25 мкг в ингаляциях 2 дозы 2 раза в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно.</p> <p>5. Флутиказон 250 мкг + Сальметерол 50 мкг в ингаляциях 1 доза 2 раза в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно.</p> <p>2-я схема: Свободная комбинация 1. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно.</p> <p>2. Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p> <p>3. Акклидиния бромид 322 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки и Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях 2 раза в сутки — постоянно</p> <p>4. Гликопиррония бромид 50 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Индакатерол 150 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно</p> <p>Фиксированная комбинация 1. Тиотропия бромид Респимат® 2,5 мкг + Олодатерол Респимат® 2,5 мкг в ингаляциях 2 дозы 1 раз в сутки — постоянно^г.</p> <p>2. Умеклидиниум^в 62,5 мкг + вилантерол 25 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно.</p> <p>3. Гликопиррония бромид 50 мкг + Индакатерол 110 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки — постоянно^г.</p> <p>4-я схема Сочетание лекарственных средств Тиотропия бромид Хандихалер® 18 мкг в ингаляциях 1 раз в сутки и Рофлумиласт 500 мг/сут внутрь — постоянно</p>	<p>4-я схема Фиксированная комбинация Фенотерол 50 мкг + Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы «по требованию».</p> <p>5-я схема Теofilлин 300 мг 2 раза в сутки внутрь</p>

* Каждая схема лечения имеет равнозначное значение; ** медикаменты из этой колонки могут применяться в качестве монотерапии либо в сочетании с препаратами 1-го ряда или альтернативными препаратами; # в настоящее время препараты в РФ не зарегистрированы.

для больных с ХОБЛ. Существенное значение для достижения эффекта имеют форма доставки и техника ингаляций у каждого индивидуума.

Ингаляционные устройства, применяемые больными с ХОБЛ в качестве способа доставки лекарственных средств, представлены ДАИ, ПИ, небулайзерами и инновационной формой доставки Респимат®.

Среди ДАИ наиболее эффективным является обеспечивающий создание экстрамелкодисперсных форм аэрозолей. Доля частиц оптимального диаметра в процентах отмеренной дозы, создаваемая экстрамелкодисперсным ДАИ, составляет 37–55%, а ингаляция обычным ДАИ — до 27% [19].

Ингаляторы, содержащие препарат в виде сухой пудры, — ПИ, активируются вдохом больного: Тубухалер®, Дискхалер®, Аэролайзер®, Мультидиск®, Хандихалер®, Изихейлер® и более современные Бризхалер®, Эллипта®, Джентуэйр®. Эффективность ПИ зависит от скорости инспираторного потока, при которой они используются. Чем меньше разница между минимальной и оптимальной пиковой скоростью вдоха, тем меньше вариабельность доставленной дозы. Минимальные скорости инспираторного воздушного потока для различных ПИ представлены в табл. 8.37 [20].

Кроме того, эффективность ингаляционных препаратов, помимо скорости инспираторного потока, зависит от внутреннего сопротивления ингалятора. Современные ПИ имеют низкое внутреннее сопротивление, что позволяет при пользовании ими выполнить ингаляцию даже пациентам со значительной сниженной функцией легких.

Многие препараты доступны в виде растворов для небулайзера, и у пациентов со значительной гиперинфляцией и соответственно с очень низкой скоростью потока на вдохе небулайзерная терапия теоретически может иметь преимущества. Если отдается предпочтение небулайзеру, то больной должен быть обеспечен необходимыми инструкциями по его использованию. Небулайзерная терапия лекарственными средствами проводится больным с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. В 2012 г. в России зарегистрировано ингаляционное устройство Респимат®, представляющее инновационную форму доставки лекарственных средств. Особенностью ингалятора Респимат является способность образовывать медленное скоростное облако аэрозоля, что обе-

спечивает высокую респираторную фракцию тиотропиума в нижние дыхательные пути (до 55%) и минимальную ротоглоточную депозицию [21].

Другие методы лечения

Так называемые другие, но не менее важные, а в ряде случаев жизненно важные методы лечения включают:

- длительную кислородотерапию;
- вентиляционную поддержку;
- хирургическое лечение.

ДКТ. Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ является ХДН. Главным признаком ХДН служит развитие гипоксемии, т.е. снижение содержания кислорода в артериальной крови. Коррекция гипоксемии с помощью кислорода — наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии тяжелой ДН. Использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется «длительная кислородотерапия». ДКТ — единственный метод лечения, способный снизить летальность больных с ХОБЛ и предотвратить развитие ОДН, являющейся основной причиной смерти больных с ХОБЛ.

Показания к ДКТ при ХОБЛ представлены в табл. 8.38.

Целью оксигенотерапии является повышение P_{aO_2} не менее чем до 60 мм рт.ст. в покое и SpO_2 выше 90%. У больных с ХОБЛ с ХДН рекомендуется поддержание P_{aO_2} в пределах 60–65 мм рт.ст. и SpO_2 в пределах 90–92%. ДКТ не показана больным с умеренной гипоксемией ($P_{aO_2} > 60$ мм рт.ст. и/или SpO_2 выше 90%) [22].

Таблица 8.37. Минимальные скорости инспираторного воздушного потока для различных порошковых ингаляторов

Наименование ПИ (представлены в алфавитном порядке)	Минимальные скорости инспираторного воздушного потока, л/мин
Аэролайзер	Минимальная — более 60
Джентуэйр	Минимальная — 30 Оптимальная — 45
Дискус	Минимальная — 30
Изихейлер	Минимальная — 28
Турбухалер	Минимальная — 30 Оптимальная — 60
Хандихалер	Минимальная — 30

Таблица 8.38. Показания к длительной кислородотерапии при хронической обструктивной болезни легких

Показания	P_{aO_2} , мм рт.ст.	SpO_2 , %	Показания
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55–59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (гематокрит $> 55\%$)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке. Десатурация во время сна. Болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне ингаляций кислорода

Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3–4 нед после обострения ХОБЛ, так как именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. При проведении ДКТ необходимо проведение пульсоксиметрии, а также двукратное исследование КОС в течение 3 нед [23].

Что касается режимов назначения кислородотерапии, то большинству больных с ХОБЛ достаточно потока O_2 1–2 л/мин, хотя, конечно, у наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4–5 л/мин. Оптимальным режимом считается ДКТ от 15 до 20 ч/сут. ДКТ увеличивает выживаемость больных с ХДН. Максимальные перерывы между сеансами O_2 -терапии не должны превышать 2 ч подряд.

Благоприятные эффекты ДКТ не были получены у больных, продолжающих курить и имеющих повышенный уровень карбоксигемоглобина. В ночное время, при физической нагрузке и при воздушных перелетах пациенты должны увеличивать поток кислорода в среднем на 1 л/мин по сравне-

нию с оптимальным дневным потоком. Алгоритм ДКТ у больных с ХОБЛ представлен на рис. 8.37.

Длительная вентиляционная поддержка — метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН и не нуждающихся в интенсивной терапии.

Клиническими показаниями к длительной домашней вентиляции легких являются [24]:

- инвалидизирующая одышка, слабость, утренние головные боли;
- расстройства сна и изменения личности;
- легочная гипертензия и легочное сердце, не поддающееся консервативной терапии.

Функциональные показания к длительной домашней вентиляции легких:

- $P_aCO_2 > 55$ мм рт.ст., или
- P_aCO_2 в пределах 50–54 мм рт.ст. в сочетании с ночной десатурацией ($SpO_2 < 88\%$ продолжительностью более 5 мин во время проведения кислородотерапии с потоком более 2 л/мин), или
- P_aCO_2 50–54 мм рт.ст. в сочетании с частыми эпизодами госпитализации больного по пово-

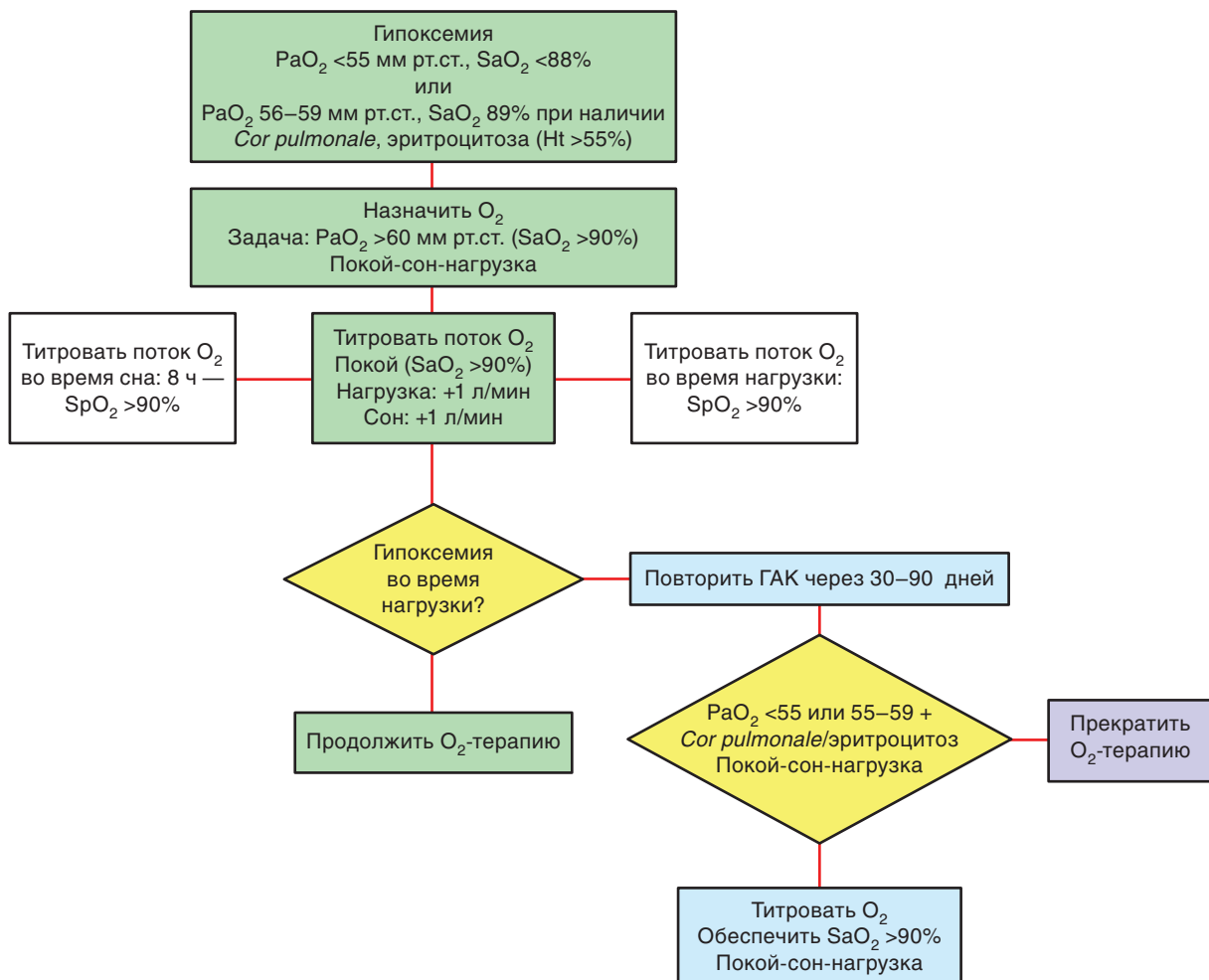


Рис. 8.37. Алгоритм длительной кислородотерапии

ду гиперкапнической ДН (более 2 эпизодов в течение 12 мес).

Параметры вентиляции подбираются в условиях стационара. Масочная НВЛ является основным методом длительной домашней вентиляции легких и обеспечивает снижение числа инфекционных и механических осложнений респираторной поддержки.

Применение масочной НВЛ у больных с ХОБЛ и тяжелой ДН снижает пребывание больных в стационаре, приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам, улучшает качество сна, субъективное улучшение самочувствия больных, снижение P_aCO_2 . Длительная домашняя вентиляция легких считается более предпочтительной для лечения больных с ХОБЛ с гиперкапнической ДН.

Хирургическое лечение. Буллэктомия приводит к снижению одышки и улучшению легочной функции легких у больных с ХОБЛ. Оперативная коррекция легочного объема остается паллиативной хирургической процедурой с неподтвержденной эффективностью. Трансплантация легкого улучшает качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных больных с очень тяжелым течением ХОБЛ. Критериями отбора к хирургическому лечению считаются $ОФВ_1 < 25\%$ должной величины, $P_aO_2 < 55$ мм рт.ст., $P_aCO_2 > 50$ мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом и легочная гипертензия ($P_{ра} > 40$ мм рт.ст.).

Прогноз ХОБЛ во многом зависит от отношения пациента к своей болезни. Для облегчения состояния многие больные вынуждены до конца жизни пользоваться кислородным концентратором и принимать лекарственные средства в постепенно возрастающих дозах, а также использовать дополнительные средства в период обострений.

Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких

Терапия обострения ХОБЛ во многом определяется его тяжестью. Обычно тяжесть обострения соответствует выраженности клинических проявлений заболевания. Так, у пациентов с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD I–II стадии) обострение, как правило, характеризуется усилением одышки, кашля и увеличением объема мокроты, что позволяет вести больных в амбулаторных условиях. Напротив, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD III–IV стадии) обострение сопровождается прогрессированием ХДН, вплоть до развития ОДН.

Факторами риска развития обострений являются возраст пациента старше 65 лет, сопутствующие ССЗ, а также частота и тяжесть обострений в предшествующий год.

Наиболее частыми причинами обострения оказываются респираторные инфекции верхних

и нижних дыхательных путей (вирусные или бактериальные). В возникновении обострений ХОБЛ играет роль и воздействие неинфекционных факторов. В первую очередь — вредные факторы окружающей среды (NO_2 , SO_2 , озон), ДКТ, неэффективная легочная реанимация, ТЭЛА, развитие пневмоторакса, а также дисфункция ЛЖ (СН). Примерно в 1/3 случаев причина тяжелых обострений ХОБЛ может быть не установлена. Повышение числа обострений ХОБЛ в холодное время года часто связано с повышением распространенности респираторных вирусных инфекций в зимние месяцы и чувствительности к ним эпителии верхних дыхательных путей.

Исходя из положения, что все обострения с клинической точки зрения следует рассматривать как фактор прогрессирования ХОБЛ, основной целью лечения ХОБЛ является предупреждение обострений заболевания. Лечебные мероприятия, которые могут уменьшить количество обострений и госпитализаций:

- отказ от курения;
- вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции;
- осведомленность пациента о проводимой терапии, в том числе о технике выполнения ингаляций;
- терапия адекватная тяжести течения ХОБЛ с учетом риска последующих обострений.

Цель лечения обострений ХОБЛ — минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития обострений в будущем.

Медикаментозное и немедикаментозное лечение обострений ХОБЛ

Принципы медикаментозной терапии обострения ХОБЛ

I. КДБД:

- увеличение дозы и/или частоты приема применяемого бронходилататора (КДБА, фиксированная комбинация КДБА и КДАХ);
- при монотерапии КДБА добавляются КДАХ до улучшения симптомов;
- предпочтение отдается комбинированным КДБД.

II. ГК:

- 30–40 мг/сут преднизолона внутрь или другого системного ГК в дозе, эквивалентной преднизолону, или небулизированный будесонид 2–4 мг/сут в течение 5 дней.

III. Антибиотики (при I и II типе обострения по N. Anthonisen) в течение 5–7 сут: β-лактамы, макролиды, β-лактамы/ингибитор β-лактамаз, респираторные фторхинолоны.

Перечень групп лекарственных препаратов и немедикаментозных средств, применяемых у больных с различной тяжестью обострения ХОБЛ, в соответствии с уровнями доказательности представлены в табл. 8.39.

Таблица 8.39. Перечень групп лекарственных препаратов и немедикаментозных средств, применяемых у больных с различной тяжестью обострения хронической обструктивной болезни легких в соответствии с уровнями доказательности

Степень рекомендаций	Уровень доказательности	Лекарственные препараты и немедикаментозные средства
A B B	1+++ 2++ 2++	Бронходилататоры [2, 5]: • КДБА • КДАХ • КДБА + КДАХ
B C B	2++ 2+ 2++	ГК: • преднизолон (или другой системный ГК в эквивалентной дозе) 30–40 мг/сут [24]; • при эозинофилии крови >2% и/или эозинофилии в мокроте ≥3% [25, 26]; • будесонид (небулизованный) [27, 28]
B	2++	Антибиотики (показания и схемы применения представлены в табл. 8.40 и на рис. 8.38) [29–31]
C	2+	Мукоактивные препараты [ацетилцистеин (N-ацетилцистеин*), карбоцистеин, эрдостеин и другие препараты] [32]
B	2++	Кислородотерапия [33]
A	1++	НВЛ [34, 35]
B	2++	ИВЛ [3]

КДБД относятся к лекарственным средствам, которые применяются независимо от характеристики обострения, имеющие наивысшую степень доказательности их эффективности. Перечень КДБД и их характеристика представлена в табл. 8.40.

Интенсификация бронходилатирующей терапии не всегда дает ощутимый лечебный эффект и улучшает бронхиальную проходимость при обострении ХОБЛ. Синдром фиксированной бронхиальной обструкции и гиперинфляция, характерные для больных с ХОБЛ, являются причиной менее выраженной эффективности бронхолитической терапии при обострении ХОБЛ по сравнению с эффективностью бронходилататоров у больных БА [37]. Во всех случаях обострения ХОБЛ, независимо от тяжести обострения и причин, его вызвавших, назначаются, если не применялись ранее, ингаляционные бронхолитические лекарственные средства или увеличивается их доза и/или кратность приема [3].

В отличие от КДБД, которые применяются всегда при обострении ХОБЛ, антибиотики и ГК

назначаются в соответствии с конкретными показаниями [2, 3].

ИГК, в отличие от системных ГК, оказывают более быстрый клинический эффект за счет «прямого» действия на слизистую оболочку бронхов, а именно:

- сосудосуживающий эффект и снижение бронхиального кровотока;
- уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях.

У некоторых пациентов с ХОБЛ частота обострений очень высока, и эти пациенты нуждаются в высоких и повторных дозах глюкокортикоидов [38]. Установлено, что короткие курсы терапии системных ГК приводят к развитию тяжелых нежелательных реакций. В отличие от системных ГК, небулизованные ГК проявляют высокую эффективность за счет выраженного местного действия в сочетании с минимальными системными эффектами.

Одной из наиболее частых причин обострений ХОБЛ является бактериальная инфекция.

Таблица 8.40. Перечень и характеристика короткодействующих бронхолитических препаратов, применяемых при обострении хронической обструктивной болезни легких

Препарат, международное непатентованное наименование	Разовая лечебная доза, мг		Пик действия, мин	Продолжительность действия, ч
	дозированный ингалятор	небулайзер		
Сальбутамол	0,1–0,2	2,5–5,0	30–60	4–6
Фенотерол	0,1–0,2	0,5–1,0	30	4–6
Ипратропия бромид	0,02–0,08	0,50	45	6–8
Ипратропия бромид + фенотерол	0,2/0,50–0,4/1,0	1,0/0,5 (2 мл)	30	6
Ипратропия бромид + сальбутамол	–	2,5/ 0,5 (2,5 мл)	30	6

Таблица 8.41. Показания для назначения антибиотикотерапии при обострении хронической обструктивной болезни легких по N. Anthonisen

Показание	Степень рекомендаций	Уровень доказательности
Обострение 1-го типа: гнойная мокрота, увеличение объема мокроты, нарастание одышки	B	2++
Обострение 2-го типа: гнойная мокрота в сочетании с одним из основных признаков — увеличение объема мокроты или нарастание одышки	B	2++
Тяжелое обострение с потребностью ИВЛ или НВЛ	D	3
Уровень С-реактивного белка ≥ 10 –15 мг/л [20]	C	2+
Антибактериальная терапия (АБТ), как правило, не рекомендуются при обострении 2-го типа при отсутствии гнойной мокроты	A	2++

Продолжительность АБТ больных, переносящих обострение ХОБЛ, составляет, как правило, 5–7 дней.

Определенным ориентиром в выборе антибиотиков является тяжесть бронхиальной обструкции, что в значительной мере связано с характером микробной колонизации. Так, при $ОФВ_1 \geq 50\%$ чаще причиной обострения являются: *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* с возможной резистентностью к β -лактамам. При $ОФВ_1 < 50\%$ к указанным выше микроорганизмам присоединяется грамотрицательная флора (*Klebsiella pneumoniae* и др.), часто развивается резистентность к β -лактамам. При постоянной продукции гнойной мокроты возрастает вероятность, помимо вышеуказанных агентов, участия в воспалении *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*.

Показания к АБТ при обострении ХОБЛ в зависимости от типа обострения по N. Anthonisen (табл. 8.41) [34].

Большое влияние на эффективность АБТ оказывает резистентность микроорганизмов к назначаемым антибиотикам. Выделяют так называемые модифицирующие факторы, т.е. факторы риска формирования резистентности микроорганизмов:

- для пневмококков — возраст старше 65 лет, терапия β -лактамами в течение последних 3 мес, алкоголизм, иммуносупрессия (включая терапию системными ГК), наличие сердечно-сосудистых или нескольких других сопутствующих заболеваний, частые обострения (≥ 2 в год);
- для грамотрицательных энтеробактерий — проживание в доме престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, наличие нескольких сопутствующих заболеваний, недавняя антибактериальная терапия;
- для *P. aeruginosa* — структурные заболевания легких (бронхоэктазия), терапия ГК (более 10 мг преднизолона в течение последних 2 нед), частые курсы антибиотиков (4 и более в течение последнего года), выделение

P. aeruginosa в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*.

Схемы антибиотикотерапии у больных с инфекционным обострением ХОБЛ представлены в табл. 8.42.

Представляем алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, в зависимости от тяжести обострения ХОБЛ (рис. 8.38).

Кислородотерапия

Целью кислородотерапии является достижение P_{aO_2} в пределах 60–65 мм рт.ст. и/или $SpO_2 > 90$ –93% (в норме P_{aO_2} 80–100 мм рт.ст., $SpO_2 \geq 95\%$) [39]. При ОДН у больных с ХОБЛ для доставки O_2 используются носовые канюли или маска Вентури. При назначении O_2 через канюли большинству больных достаточно потока O_2 1–2 л/мин, причем в ночные часы поток кислорода увеличивается на 1 л/мин. После назначения кислородотерапии в течение ближайших 30–60 мин рекомендовано проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей P_{aCO_2} и pH или, по крайней мере, определение SpO_2 .

Показания проведения респираторной поддержки (НВЛ и ИВЛ) по поводу ОДН при обострении ХОБЛ осуществляются врачом-реаниматологом в отделении реанимации и интенсивной терапии или специализированной палате интенсивного наблюдения, желателен совместный консилиум с пульмонологом.

Неинвазивная вентиляция легких

Показания и противопоказания для проведения НВЛ представлены в табл. 8.43 [40, 41].

НВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных с ХОБЛ с ОДН.

Инвазивная респираторная поддержка

ИВЛ показана пациентам ХОБЛ с ОДН, у которых медикаментозная или другая консервативная терапия, в том числе НВЛ, не приводит к дальнейшему улучшению состояния. Показания к проведению вентиляции должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативных ме-

Таблица 8.42. Схемы антибиотикотерапии у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких

Вид обострений	Показатель ОФВ ₁ , % должного значения	Наиболее частые патогенные микроорганизмы	Наименование антибиотиков (МНН)
ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения, без факторов риска обострений	>50	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Chl pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин, азитромицин, klarитромицин, ЦФ III поколения (цефиксим и др.)
ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения, с факторами риска обострения	>50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP,	Амоксициллин + клавулановая кислота; левофлоксацин, моксифлоксацин
ХОБЛ тяжелого течения	30–50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP, энтеробактерии, грам -	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30	<i>H. influenzae</i> , PRSP, энтеробактерии, грам - <i>P. aeruginosa</i> *	Ципрофлоксацин и другие антибиотики с антисинегнойной активностью

PRSP — пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*.

* Предикторы инфекции *P. aeruginosa*:

- частые курсы антибиотиков (>4 за последний год);
- ОФВ₁ <30%;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы системных ГК (>10 мг преднизолона в последние 2 нед);
- наличие БЭ.

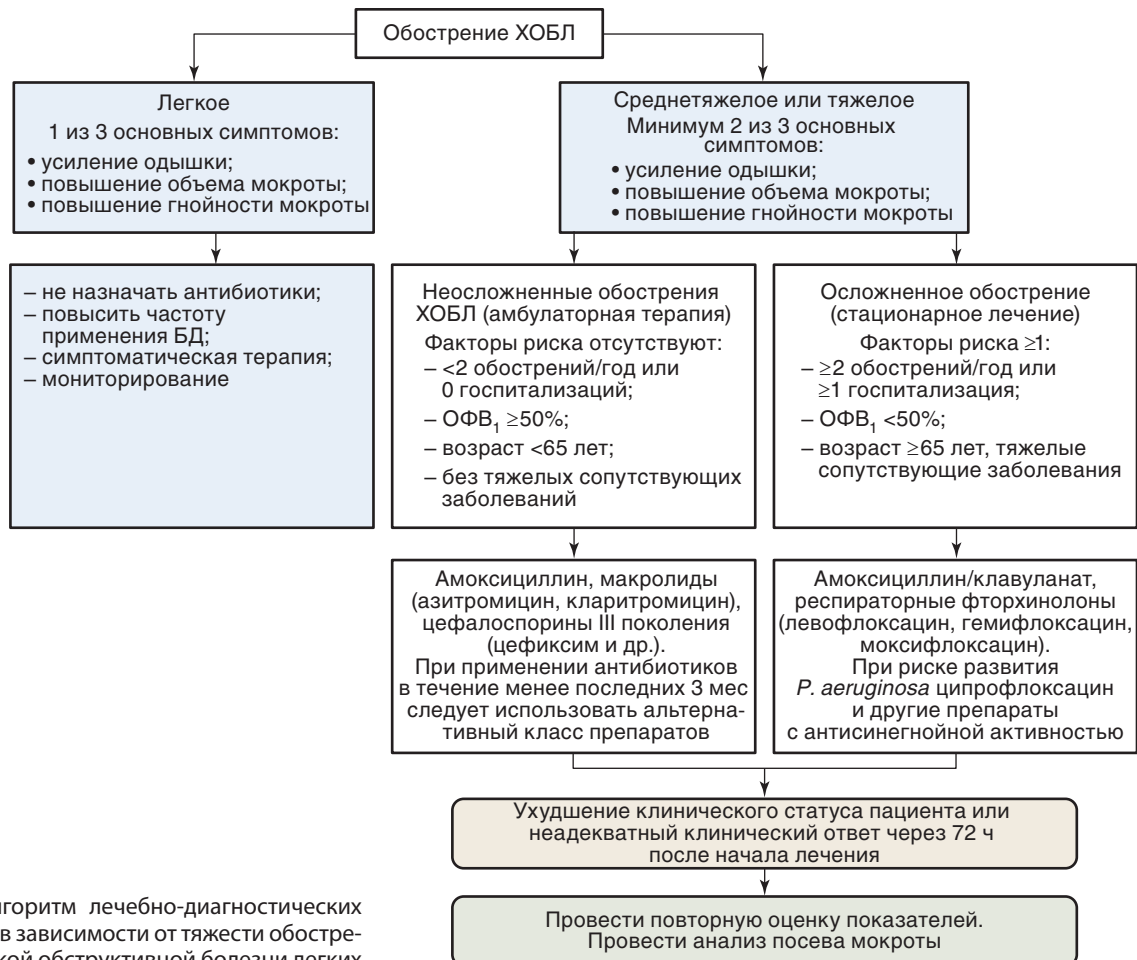


Рис. 8.38. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от тяжести обострения хронической обструктивной болезни легких

Таблица 8.43. Показания к НВЛ при острой дыхательной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких

Показатели	Характеристика
Симптомы и признаки ОДН	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженная одышка в покое. • ЧДД >24, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс
Признаки нарушения газообмена	<ul style="list-style-type: none"> • $P_aCO_2 >45$ мм рт.ст., pH <7,35. • $P_aO_2/FiO_2 <200$ мм рт.ст.
Критерии исключения для НВЛ при ОДН	<ul style="list-style-type: none"> • Остановка дыхания. • Нестабильная гемодинамика (гипотензия, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда). • Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания). • Избыточная бронхиальная секреция. • Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом

тодов терапии, степень тяжести функциональных показателей, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН (табл. 8.44) [42].

Как правило, при назначении респираторной поддержки проводится комплексная клиническая и функциональная оценка статуса больного. Отлучение от ИВЛ должно начинаться как можно раньше у больных с ХОБЛ, так как каждый дополнительный день инвазивной респираторной поддержки значительно повышает риск развития осложнений ИВЛ, особенно таких как вентилятор-ассоциированная пневмония.

В помощь практическому врачу ниже приводим схемы лечения и показания к госпитализации больных с обострением ХОБЛ.

Лечение больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях

1. Образование больных. Проверить технику применения ингаляторов.
2. Применение КДБА и/или КДАХ или их комбинации с помощью спейсера 2–4 дозы либо небулайзера 2 мл «по требованию» 3–4 раза в сутки в течение 5–7 дней.
3. Глюкокортикоиды:
 - преднизолон 30–40 мг/сут внутрь или небулизированный будесонид 2–4 мг/сут в течение 5 дней.
4. Антибиотики в соответствии с критериями обострения ХОБЛ по N. Anthonisen для боль-

ных с легким или среднетяжелым неосложненным обострением и $ОФВ_1 \geq 50\%$ назначаются внутрь (один из ниже перечисленных):

- амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки — до 7 дней;
- азитромицин 500 мг 1 раз в сутки 3 дня, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки или кларитромицин СР 1000 мг 1 раз в сутки — 7–10 дней;
- цефиксим 400 мг 1 раз в сутки — до 7 дней.

При отсутствии эффекта от первоначально назначенной АБТ (гнойная мокрота, одышка, фебрильная температура тела) в течение 3 сут:

- амоксициллин/клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в сутки — 7 дней или
- левофлоксацин 500 мг 1 раз в день — 7 дней;
- моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день — 5 дней.

Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ:

- с высоким риском и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (пневмония, аритмия, СН, СД, почечная и/или печеночная недостаточность);
- резистентность к ранее проводимой амбулаторной терапии;
- усиление одышки;
- нарушение сна из-за усиления симптомов;
- гипоксемия ($SpO_2 <90\%$);
- гиперкапния ($P_aCO_2 >45$ мм рт.ст.);

Таблица 8.44. Показания к искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких

Показатели	Характеристика
Абсолютные показания	<ul style="list-style-type: none"> • Остановка дыхания. • Выраженные нарушения сознания (сопор, кома). • Нестабильная гемодинамика (систолическое АД <70 мм рт.ст., ЧСС <50 в минуту или >160 в минуту). • Утомление дыхательной мускулатуры
Относительные показания	<ul style="list-style-type: none"> • ЧД >35 в минуту. • pH артериальной крови <7,25. • $P_aO_2 <45$ мм рт.ст., несмотря на проведение кислородотерапии

- нарушение сознания;
- невозможность пациентом обслуживать себя;
- неуточненный диагноз.

Лечение госпитализированных больных с обострением ХОБЛ

1. Применение КДБА и/или КДАХ либо их комбинации с помощью спейсера 2–4 дозы либо небулайзера 2 мл «по требованию» 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней.
2. Малопоточная кислородотерапия 1–2 л/мин, если $SpO_2 < 90\%$, и/или $P_aO_2 < 60$ мм рт.ст., и/или $P_aCO_2 > 45$ мм рт.ст.
3. Глюкокортикоиды:
 - преднизолон 30–40 мг/сут внутрь или небулизированный будесонид 2–4 мг/сут в течение 5 дней;
 - при невозможности приема ГК внутрь назначается эквивалентная доза ГК внутривенно.
4. Антибиотики в соответствии с рекомендациями по N. Anthonisen для больных с осложненным обострением ХОБЛ и $ОФВ_1 < 50\%$, назначаемые по принципу ступенчатой терапии, один из перечисленных ниже:
 - амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно и 1000 мг 2 раза в сутки внутрь;
 - левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки или моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки.

При подозрении на *Pseudomonas* spp. и/или другие *Enterobacteriaceae* spp. рассматривается вопрос о назначении комбинированной АБТ с активностью против *Pseudomonas* spp.:

- ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки внутривенно и 500–750 мг 2 раза в сутки внутрь или
- цефтазидим 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно и другие антибиотики с активностью против *Pseudomonas* spp.

Показания для лечения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии:

- угроза развития ОДН или ее наличие;
- полиорганная дисфункция (шок, почечная, печеночная недостаточность, нарушение сознания);
- гемодинамические нарушения;
- прогрессирующее снижение $P_aO_2 < 55$ мм рт.ст., $SpO_2 < 88\%$ и/или повышение $P_aCO_2 > 45$ мм рт.ст., несмотря на оксигенотерапию.

Критерии возможной выписки из стационара при обострении ХОБЛ:

- потребность в КДБА не более чем через 4–6 ч;
- стабильное состояние больного в течение последних 24 ч;
- стабильные показатели газов крови или SpO_2 в последние 24 ч;
- пациент способен передвигаться в пределах палаты, самостоятельно принимать пищу и спать без частых приступов одышки;

- пациент и члены семьи полностью понимают необходимые режимы терапии;
- наличие кислородного концентратора;
- при выписке больного из отделения реанимации и интенсивной терапии домой больному обеспечены необходимые условия домашнего наблюдения и ухода.

Список литературы

См. [9]

8.6. Табакокурение — фактор риска бронхолегочных заболеваний

Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова

Введение

Табачный дым является одной из лидирующих причин заболевания и смерти, которую можно устранить. В среднем в Российской Федерации ежегодно преждевременно от заболеваний, связанных с потреблением табака, умирают около 400 000 человек [1]. Каждый третий курящий человек умирает от заболеваний, связанных с потреблением табака, потеряв более 10 лет жизни. Незлокачественные респираторные заболевания, вызванные курением, вносят значительный вклад в показатели заболеваемости и смертности. В настоящее время выявляется тенденция выравнивания риска преждевременной смерти среди мужчин и женщин, и ВОЗ прогнозирует, что в XXI в. более миллиарда смертей будут связаны с потреблением табака [2].

Курение табака особенно связано с респираторной медициной, поскольку является основной причиной развития рака легкого и ХОБЛ. Курение табака также является существенным причинным фактором развития респираторной инфекции, включая пневмококковую пневмонию, грипп и туберкулез, а также заболеваний других органов и систем человека.

Эпидемиология табакокурения

По данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака, проведенного в 2009 г. Минздравсоцразвития РФ совместно с ВОЗ, распространенность табакокурения составила среди всего населения — 39,1%, у мужчин — 60,2%, у женщин — 21,7%. Причем распространенность женского курения в возрасте от 19 до 24 лет увеличилась до 37,9%, а мужского — в возрасте от 25 до 44 лет — до 68,3%. Среди курящих взрослых высокую степень никотиновой зависимости имели 59%, что требует особого комплексного

Таблица 8.45. Факторы риска, воздействующие на бронхолегочную систему, по данным GARD в России

Участники, <i>n</i>	Мужчины 3067 (42,8%) (95% CI: 41,7–44,0)	Женщины 4093 (57,2%) 95% CI: 56,0–58,3	Всего, % 7164
Статус курения			
Курение в прошлом	2132 (69,5%) (95% CI: 67,9–71,1)	1152 (28,1%) (95% CI: 26,8–29,6)	45,9
Курение в настоящее время	1608 (52,4%) (95% CI: 50,6–54,2)	792 (19,4%) (95% CI: 18,1–20,6)	33,5
Воздействие пыли на рабочем месте	956 (31,2%) (95% CI: 29,5–32,8)	630 (15,4%) (95% CI: 14,3–16,5)	22,2
Воздействие органических веществ	960 (31,3%) (95% CI: 29,7–33,0)	1473 (36,0%) (95% CI: 34,5–37,5)	34,0

подхода к лечению данных пациентов, включая мотивацию, поведенческую терапию и назначение фармакологических препаратов. Потери бюджета РФ, обусловленные данной болезнью, составляют более 16 млрд рублей [3].

Инициатива GARD в России, проводимая под руководством ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА» и реализуемая в виде эпидемиологического исследования «Эпидемиология хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска их развития во взрослой популяции с оценкой эффективности образовательных программ на ведение пациентов с респираторной патологией в первичном звене здравоохранения в Российской Федерации», выявила, что 45,9% респондентов отметили курение в прошлом, 33,5% человек курили в настоящее время [4]. Среди всех курящих регистрировалось преобладание мужчин. Около 22,2% респондентов указали на воздействие пыли на рабочем месте (табл. 8.45). Таким образом, 79,4% респондентов с хроническими респираторными заболеваниями курили табак.

Токсикология табачного дыма

Табачный дым является аэрозолем (смесью) частиц, содержащих воду, никотин и другие алкалоиды, а также смолы. Табачный дым содержит около 7000 различных химических веществ, многие из которых служат факторами развития заболеваний у человека: никотин, бензапирен и другие полициклические углеводороды, N-нитрозоникотин, β-нафтиламин, полоний-210, никель, кадмий, мышьяк и свинец. Газовая фаза табачного дыма содержит монооксид углерода (угарный газ), ацетальдегид, ацетон, метанол, оксиды азота, цианид водорода, акролеин, аммоний, бензен, формальдегид, нитрозамины и винилхлорид. Табачный дым обладает особенно сильным окислительным потенциалом, так как и газовая фаза, и смолы содержат высокие концентрации свободных радикалов. Многие компоненты табачного дыма являются объектами нормативных санитарно-гигиенических документов, так как обладают токсическим эффектом. Развитие заболеваний происходит как

в результате системной абсорбции токсичных веществ табачного дыма, так и локального поражения бронхолегочных путей химическими оксидантами [5].

Механизмы повреждающего действия табачного дыма

Для защиты легких от повреждения в респираторном тракте существует ряд механизмов нейтрализации частиц и газов вдыхаемого воздуха. Эти защитные механизмы включают в себя физические барьеры, рефлекс и кашлевой ответ, абсорбирующую емкость эпителиальной выстилки, мукоцилиарный аппарат, альвеолярные макрофаги и иммунный ответ легких [6]. Защитные механизмы крайне важны в силу значительных объемов ежедневно вдыхаемого воздуха: взрослый человек вдыхает около 10 000 л в день. Вредные вещества, представленные даже в низких концентрациях, могут постепенно достичь токсичной дозы после длительного потребления. Кроме того, воздействие в высоких концентрациях, особенно длительное, может перегрузить защитные барьеры легких, а некоторые токсичные вещества могут снижать эффективность этих барьеров. Сигаретный дым содержит, например, вещества, которые нарушают мукоцилиарный клиренс (табл. 8.46).

Размер частиц в дыме, вдыхаемом непосредственно из сигареты (основной поток), был изучен в разных системах. Такие исследования показывают, что масс-медианный аэродинамический диаметр частиц составляет до 0,3 мкм. Частицы такого размера проникают глубоко в легкие и там оседают. Переработка частиц легочными защитными барьерами зависит от их размера. Большие частицы удаляются в верхних дыхательных путях, в основном путем осаждения. Небольшие частицы со средним масс-медианным аэродинамическим диаметром менее 2,5 мкм достигают легких, где оседают в дыхательных путях и альвеолах путем осаждения, оседания и диффузии. Таким образом, около 60% частиц, вдыхаемых из основного потока, оседают в дыхательных путях. Хотя эти

Таблица 8.46. Потенциальные механизмы повреждения некоторыми веществами табачного дыма

Вещество	Механизм повреждения
Акриловый альдегид	Токсичен для ресничек; повреждает защитные барьеры легкого
Формальдегид	Токсичен для ресничек; раздражает
Двуокись азота	Оксидантная активность
Кадмий	Оксидативное повреждение; стимуляция эмфиземы
Синильная кислота	Оксидативный механизм вовлеченных клеток

частицы должны быть выведены с помощью мукоцилиарного аппарата и альвеолярных макрофагов, удаление не происходит полностью из-за очень большого количества частиц у многолетних курильщиков, что доказывает значительную нагрузку от задержавшихся частиц. Было показано, что у курильщиков замедлено выведение этих частиц [7]. Удаление газообразных веществ из респираторного тракта достигается путем сорбции жидкостью, которая выстилает эпителиальный слой [7]. Место и эффективность удаления веществ зависят от растворимости газа. Легкорастворимые газы удаляются в верхних дыхательных путях, а нерастворимые (т.е. угарный газ) могут достигать альвеолы и диффундировать через альвеоло-капиллярную мембрану. Это свидетельствует о высоком риске повреждения легких у активных курильщиков.

Заболевания, связанные с табакокурением

Табачные изделия содержат никотин, вещество, которое вызывает развитие зависимости, так же как героин, кокаин, алкоголь и др. Никотин попадает в организм с табачным дымом, быстро распространяется по кровеносной системе, преодолевает гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг. В среднем достаточно 7 с после вдыхания табачного дыма, чтобы никотин достиг мозга. Никотин взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, в результате чего происходит высвобождение дофамина и других нейромедиаторов, что является положительным подкреплением для развития никотиновой зависимости. При прекращении такого взаимодействия развиваются симптомы отмены, связанные с центральной нервной системой, основным из которых является желание закурить, а также раздражительность, возбудимость, невозможность сосредоточиться. Из соматических проявлений можно отметить развитие сердцебиения, подъем АД, головокружение, потливость, повышение аппетита и др. Период полувыведения никотина из организма составляет около 2 ч. В связи с этим для поддержания постоянной концентрации никотина в крови, предотвращающей развитие симптомов отмены, человек должен постоянно курить [8]. Таким образом, после начала потребления табака у курящего человека довольно

быстро развивается табачная зависимость — болезнь, которая в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отмечена как синдром зависимости от табака.

При потреблении табачных изделий, как курительных, так и бездымных, в организм курящего человека поступают также другие вредные вещества, приводящие к развитию серьезных заболеваний различных органов и систем. Табакокурение является существенным фактором риска развития онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых и легочных болезней. При табакокурении значительно увеличивается также риск развития остеопороза, нарушений репродуктивной системы, а также развития нарушений практически во всех системах организма (табл. 8.47) [5].

Около 30% смертей от онкологических заболеваний связано с раковыми заболеваниями, вызванными курением табака. В составе табачного дыма находится много веществ, которые вызывают развитие канцерогенеза или участвуют в этом процессе на разных стадиях. Рак легкого является лидирующей причиной смерти от раковых заболеваний, вызванных курением табака (табл. 8.48). Риск развития рака пропорционально зависит от количества ежедневно выкуриваемых сигарет и от стажа курения. У курящих людей уровень ДНК-аддуктов (соединение ДНК с другими молекулами) связан с количеством потребляемого табака. Однако у бывших курильщиков уровень ДНК-аддуктов находится в обратной зависимости с возрастом начала курения [9]. Эти данные подтверждают, что молодые курильщики более чувствительны к повреждению ДНК и сохранению генетических повреждений, чем старшие по возрасту.

Важным является то, что многие профессиональные факторы значительно увеличивают риск развития рака легкого, связанного с табакокурением [10]. Так, риск развития рака легкого у курящих людей значительно увеличивается при их экспозиции на рабочем месте асбестом или α -радиацией. Одновременное потребление алкоголя вместе с табакокурением значительно увеличивает риск развития рака ротовой полости, ротоглотки и пищевода [11]. Механизмом взаимодействия алкоголя и табака может стать алкогольная солюбилизация табачных канцерогенов, а также связанная с алкоголем индукция ферментов печени или желудочно-кишечного тракта, которые

Таблица 8.47. Заболевания и патологические состояния, связанные с табакокурением

Физиологическая система	Заболевание/патологическое нарушение
Сердечно-сосудистая система	Внезапная смерть
	Острый инфаркт миокарда
	Нестабильная стенокардия
	Инсульт
	Окклюзионная болезнь периферических артерий
	Аневризма аорты
Бронхолегочная система	Рак легкого
	Хронический бронхит
	Эмфизема
	Бронхиальная астма
	Повышенная заболеваемость пневмонией и туберкулезом легких
	Повышенная заболеваемость десквамативным интерстициальным пневмонитом
	Повышенная заболеваемость вирусной респираторной инфекцией
Желудочно-кишечный тракт	Язвенная болезнь желудка
	Рефлюкс-эзофагит
Репродуктивная система	Снижение фертильности
	Преждевременные роды
	Снижение массы тела новорожденных
	Спонтанный аборт
	Преждевременное отслоение плаценты
Ротовая полость	Рак ротовой полости
	Лейкоплакия
	Гингивит
Другие	Инсулиннезависимый диабет
	Ранняя менопауза
	Остеопороз
	Катаракта
	Табачная амблиопия (потеря зрения)
	Макулярная дегенерация
	Преждевременные морщины кожи
	Обострение гипотиреоза

Таблица 8.48. Табакокурение и риск развития рака

Локализация рака	Средний относительный риск
Легкое	15,0–30,0
Гортань	10,0
Ротовая полость	4,0–5,0
Ротоглотка	4,0–5,0
Пищевод	1,5–5,0
Поджелудочная железа	2,0–4,0
Мочевыводящие пути	3,0
Полость носа, синусы, носоглотка	1,5–2,5
Желудок	1,5–2,0
Печень	1,5–2,0
Шейка матки	1,5–2,5

метаболизируют или активируют табачные канцерогены. У взрослых около 15% случаев лейкемий и 20% случаев колоректального рака связано с курением табака. Многочисленными когортными исследованиями и метаанализом доказано, что курение сигарет у женщин до рождения первого ребенка приводит к увеличению риска развития рака молочной железы.

Курение табака ассоциируется с увеличением риска развития бактериальной и вирусной инфекций (табл. 8.49). Значительно повышается риск развития пневмококковой пневмонии, особенно у пациентов с ХОБЛ [12].

Таблица 8.49. Табакокурение и инфекция

Заболевание	Оценка шансов (95% CI)
Туберкулез	4,5 (4,0–5,0)
Болезнь легионеров	3,5 (2,1–5,0)
Парадонтит	2,8 (1,9–4,1)
Пневмококковая пневмония	2,6 (1,9–3,5)
Менингококковая инфекция	2,4 (0,9–6,6)
Грипп	2,4 (1,5–3,8)
<i>Helicobacter pylori</i>	2,2 (1,2–4,0)

Бронхолегочные заболевания, вызванные табакокурением

Вдыхаемый табачный дым проникает через верхние дыхательные пути в альвеолы. По мере проникновения дыма вглубь респираторного тракта более растворимые газы всасываются, а частички осаждаются в дыхательных путях и в альвеолах. Значительные дозы канцерогенов и токсинов, доставляемых в эти участки, подвергают курильщиков риску развития заболеваний всех участков респираторного тракта [13, 14].

Важнейшие из незлокачественных респираторных заболеваний, вызываемых курением табака, — ХОБЛ, эмфизема, хронический бронхит, БА и идиопатический фиброз. В табл. 8.50 приведены данные о причинно-следственной связи между курением и заболеваниями респираторного тракта.

Более 80% случаев ХОБЛ связаны с курением табака. Рассмотрим, к примеру, легкие 60-летнего человека с индексом курения в 40 пачко-лет, который начал курить в возрасте 20 лет. К 60 годам этот человек вдохнет дым приблизительно 290 тыс. сигарет и будет подвержен значительному риску ХОБЛ и рака легкого. Доза полученных при вдохе токсичных частиц и газов из каждой сигареты зависит от вида табака, объема и количества затяжек сигаретой, количества воздуха, вhaled через вентиляционные отверстия во

Таблица 8.50. Причинно-следственные связи между курением табака и заболеваниями респираторного тракта

Табакокурение	Заболевание
Активное курение табака	Острые респираторные заболевания, включая пневмонию у лиц, не страдающих исходными хроническими обструктивными легочными заболеваниями
	Нарушенное развитие легких в детском и подростковом возрасте
	Раннее начало ухудшения функции легких (на поздней стадии пубертатного периода и ранней стадии полового созревания)
	Преждевременное начало и ускоренное возрастное снижение респираторных показателей легочной функции у детей и подростков, включающие кашель, мокроту, хрипы и одышку
	Астматические симптомы (т.е. хрипы) в детском и подростковом возрасте
	Все основные респираторные симптомы у взрослых, включающие кашель, мокроту, хрипы и одышку
	Слабый уровень контроля бронхиальной астмы
	Заболевание и смерть от ХОБЛ
Активное курение беременной	Снижение легочной функции у детей, матери которых курили во время беременности
	Устойчивое негативное влияние на легочную функцию в течение детства
Пассивное курение	Заболевания нижних дыхательных путей у младенцев и детей
	Заболевания среднего уха у детей, включая острый и рецидивирующий средний отит и воспаление барабанной полости среднего уха
	Кашель, мокрота, хрипы и удушье у детей школьного возраста
	Любые случаи бронхиальной астмы у детей школьного возраста
	Начало болезней с хрипами в раннем детстве

время вдыхания дыма и локальных особенностей легкого, которые определяют диффузию токсичных газов и осаждение частиц. Вследствие такого многократного и непрерывного повреждающего раздражения процесс регенерации и заживления, который восстанавливает поврежденные ткани легкого, происходит одновременно с работой защитных систем легких против токсического воздействия табачного дыма во время вдоха.

По классификации GOLD (2006) выделялась стадия 0 ХОБЛ, которая подразумевала повышение риска развития ХОБЛ у пациентов с длительным курением табака даже при наличии нормальных показателей $ОФВ_1$ и индекса Тиффно. Флетчер и соавт. [15] выяснили, что только у 15–25% курящих развилось ограничение воздушного потока, и показали, что отказ от курения замедлял скорость снижения $ОФВ_1$ у тех, кто окончательно бросил курить. В последующих исследованиях на разных популяциях не у всех курильщиков развивалась ХОБЛ. Эти повторно полученные данные указывают на роль генетических факторов, которые могут определить восприимчивость к сигаретному дыму. Используя данные Исследования сердца в Копенгагене, Вестбо и соавт. [16] обнаружили, что основным симптомом развития ХОБЛ является ускоренное снижение $ОФВ_1$. В результате многолетнего всестороннего рассмотрения природы табачного дыма и его воздействия на респираторный тракт в 1984 г. был сделан вывод, что курение сигарет — основная причина ХОБЛ.

В связи с высокой распространенностью табакокурения в Российской Федерации, распространенность ХОБЛ также очень высока и, по оценкам экспертов, составляет 12–15 млн человек, причем 2/3 из них со средней или тяжелой степенью тяжести [4]. Проведенное сотрудниками НИИ пульмонологии исследование по изучению состояния бронхолегочной системы курящих людей у 100% обследованных выявляло ограничение воздушного потока, из них 87,5% имели обратимый характер обструкции [17]. По данным проведенной пикфлоуметрии, у 85% курящих людей был выявлен синдром гиперреактивности бронхов. В рамках исследования при отказе от курения у всех пациентов отмечалось статистически значимое нарастание признаков гиперреактивности бронхов, усиливалась обратимая бронхиальная обструкция. Отмечено, что суточные колебания ПСВ (более 20%) не достигали их нормальных значений в течение месяца после отказа от курения, что клинически сопровождалось симптомами обострения хронического бронхита курильщика в виде кашля, мокроты, одышки. Для восстановления выявленных нарушений бронхиальной обструкции, а также профилактики и лечения обострений во время отказа от курения пациентам был назначен бронхорасширяющий препарат пролонгированного действия. В результате включения бронхолитика в комплексную программу лечения курящего человека повышается

уровень успешных отказов от курения с 36 до 68%. Доказанная высокая эффективность комплексного подхода к лечению табакокурения стала основанием для разработки методических рекомендаций «Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких», утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 2002/154 [18].

Лечение табачной зависимости

После развития зависимости курящие люди испытывают большие трудности в достижении постоянного воздержания от курения. Около 70% курящих, перенесших серьезные осложнения ССЗ, возобновляют курение в течение года, причем около 40% делают это, еще находясь в больнице, и около 50% больных раком легкого возвращаются к курению после операции [19]. Для лечения табачной зависимости у таких пациентов недостаточно одной их силы воли. Также малоэффективными в этих случаях являются поведенческая терапия и психологическая поддержка врача. В случаях развития высокой и очень высокой степени никотиновой зависимости эффективным лечением является комбинация поведенческой и медикаментозной терапии [20]. Полный курс лечения табачной зависимости составляет не менее 6 мес и может длиться до 12 мес. Возможно проведение повторных курсов лечения при развитии рецидива курения. Повторные курсы лечения с использованием лекарственных препаратов должны назначаться в соответствии с инструкцией по применению препарата и учитывать особенности его действия.

Основными принципами лечения табачной зависимости являются:

- снижение тяги к курению и ослабление симптомов отмены;
- уменьшение положительного подкрепления от приема никотина за счет снижения высвобождения дофамина или снижения чувствительности ацетилхолиновых рецепторов;
- формирование положительного подкрепления, не связанного с поступлением никотина.

В настоящее время разработаны или находятся в разработке лекарственные препараты, которые обеспечивают следующие воздействия:

- связывание никотина, блокирование или снижение взаимодействия никотина с рецепторами (бупропион, вакцина, частичные агонисты никотиновых рецепторов, антагонисты каннабиоидных рецепторов, опиоидные антагонисты);
- облегчение проявления симптомов отмены (никотинзаместительная терапия, частичные агонисты никотиновых рецепторов);
- замещение эффектов воздействия никотина (анксиолитики, антидепрессанты);
- симптоматическая терапия.

Алгоритм оказания помощи по отказу от табака (рис. 8.39) включает в себя следующие этапы [21].

1. Проведение короткой беседы с курящим пациентом в целях мотивации его/ее к отказу от табакокурения.
2. Оценка степени мотивации и выбор дальнейших действий в зависимости от готовности пациента бросить курить. Если мотивация средняя, то врач переходит к этапу, на котором проводится продолжительная беседа для усиления мотивации бросить курить (этап 3). Если мотивация высокая, то врач проводит беседу (этап 4), направленные на дальнейшую поддержку и сохранение мотивации и формирование плана по отказу от табака. Если пациент полностью отрицает отказ от табака и высказывает нежелание продолжать беседы, то врач может назначить пациенту повторный визит через 6 мес или более для контроля его функционального состояния и проведения следующей короткой беседы.
3. При средней мотивации врач проводит продолжительную беседу для усиления мотивации и вовлечения пациента в отказ от табака (методика 5R).
4. При высокой мотивации врач начинает продолжительные беседы с пациентом в целях поддержания мотивации к отказу от табака и формирования плана по отказу от табака (методика 5A).
5. После подтверждения пациентом готовности бросить курить врач начинает формирование плана по отказу от табака с использованием поведенческой терапии.
6. Если степень никотиновой зависимости у пациента выше 6, то рекомендуется включить в план по отказу от табака фармакологическое

лечение никотиновой зависимости. Кроме того, при выявлении признаков бронхита или наличия бронхолегочных синдромов в план рекомендуется включить лечение, направленное на профилактику обострения данного состояния.

7. После формирования плана лечения врач составляет график визитов пациента в целях максимального обеспечения выполнения плана лечения.

Если пациент не готов бросить курить, что устанавливается на 3-м шаге алгоритма оказания помощи по отказу от табака, врач должен продолжить беседу в целях усиления мотивации бросить курить. Методология такой помощи содержит 5 шагов, и в международной литературе она получила название «5R».

Шаг 1 — обосновать вред курения (Relevance). На этом этапе беседа должна быть направлена на данного пациента, и врач должен дать обоснование вреда потребления табака, используя медицинскую информацию о состоянии его/ее здоровья.

Шаг 2 — определить риск для здоровья (Risks). Врач должен попросить пациента определить негативные последствия продолжения потребления табака и подчеркнуть, что снижение интенсивности курения, переход на сигареты с более низким содержанием никотина и смолы или замена сигарет на другой табачный продукт не приведут к устранению риска развития заболеваний.

Шаг 3 — определить положительные стороны отказа от табака (Rewards). Врач должен попросить пациента определить возможные для него положительные изменения для здоровья в результате отказа от табакокурения.

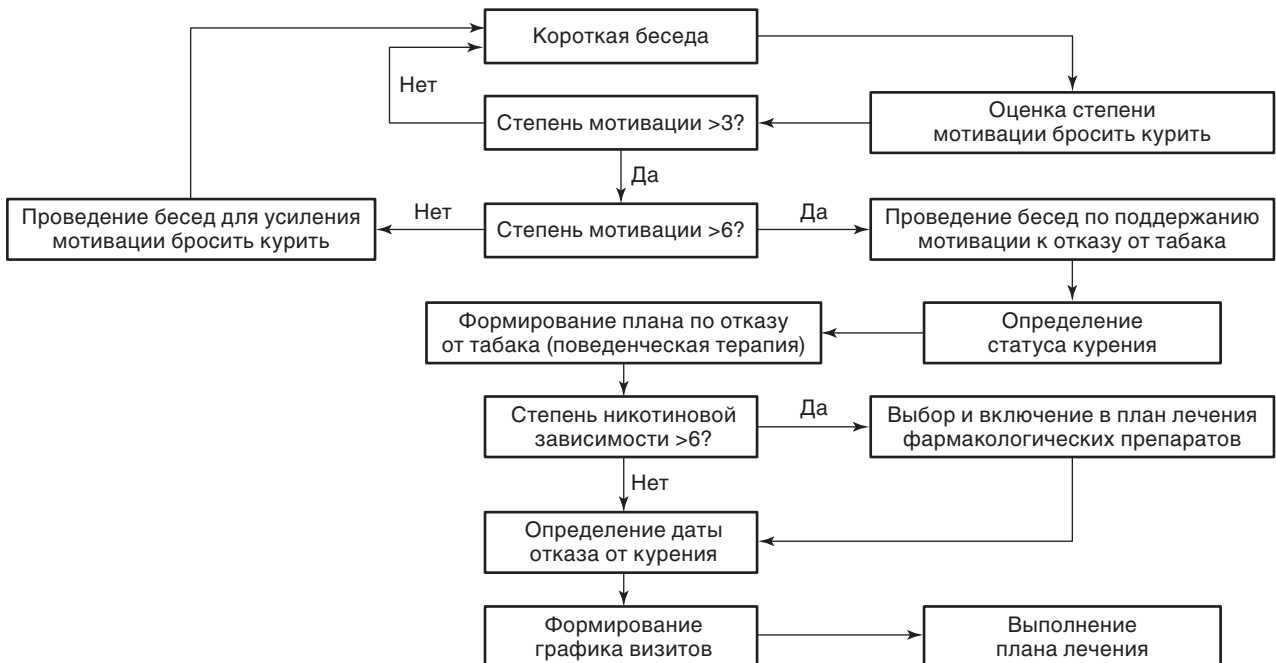


Рис. 8.39. Алгоритм оказания помощи по отказу от потребления табака

Шаг 4 — определить трудности (Roadblocks). Врач должен попросить пациента определить препятствия и трудности для отказа от табака (симптомы отмены, страх перед неудачей, увеличение массы тела, недостаток в поддержке, депрессия, потеря удовольствия от табака, курящее окружение).

Шаг 5 — повторять беседы (Repetition). Мотивационные беседы должны проводиться каждый раз, когда пациент посещает врача в медицинском учреждении. Пациентов, которые потерпели неудачу в отказе от табака, надо поддерживать и стимулировать на повторные попытки, объясняя, что большинство курящих делает несколько попыток бросить курить, прежде чем достигает успеха.

Когда курящий человек решает, что пришло время бросить курить, это называется «состояние готовности». Курильщики могут находиться в таком состоянии неопределенное время, если у них не будет мотивации и смелости предпринять определенные действия. Врачи должны помочь курящим людям начать эти действия, беседуя с ними во время каждого визита в медицинское учреждение. Если курящий человек не отрицает курение или находится в условиях курящего окружения, самостоятельно ему очень трудно бросить курить. В этих случаях необходимо применение методологии поддержания мотивации бросить курить в комбинации с поведенческой терапией.

Наиболее полная методология оказания помощи в поддержании мотивации к отказу от табака включает 5 шагов и в международной литературе получила название «5А».

Шаг 1 — задать вопрос (Ask). Врач должен спросить пациента, курит ли он/она. Иногда курящие приостанавливают курение из-за проблем со здоровьем. Таких людей надо выявлять и активно стимулировать для продолжения отказа от курения.

Шаг 2 — дать совет (Advise). Врач должен обсудить с пациентом немедленные и отдаленные положительные результаты отказа от табакокурения. Кроме того, может быть также обсужден вред потребления табака для здоровья, особенно если у пациента уже есть какие-либо нарушения.

Шаг 3 — оценить состояние (Assess). Определить готовность пациента продолжить потребление табака или отказаться от него. Если пациент не готов бросить курить, то в дальнейшем должны проводиться беседы, направленные на усиление мотивации бросить курить (методология 5R).

Шаг 4 — оказать помощь (Assist). Пациентам, которые готовы бросить курить, врач должен составить индивидуальную программу лечения, направленную на снижение проявления симптомов отмены и способность противостоять желанию закурить. Если пациент имеет высокую степень никотиновой зависимости и согласен на медикаментозную терапию, то врач должен подобрать наиболее эффективный для данного пациента

фармакологический препарат, его режим приема и дозировку.

Шаг 5 — установить график визитов (Arrange). Врач должен назначить пациенту график посещений для проведения поддерживающих бесед и коррективы лечения.

Заключение

Для большинства курящих людей отказ от курения — это единственное и наиболее важное воздействие, которое сможет улучшить здоровье на длительный период. Кроме того, данное воздействие является экономически эффективным для системы здравоохранения.

Табакокурение является существенным фактором риска развития не только онкологических заболеваний и ХОБЛ, но также ряда других легочных заболеваний и респираторной инфекции (пневмококковая пневмония, туберкулез, дисквамативный интерстициальный пневмонит, идиопатический фиброзирующий альвеолит), а также ССЗ. Потребление табака приводит к стойкому развитию никотиновой зависимости.

Врач-пульмонолог должен опрашивать пациентов на каждом визите о потреблении табака, фиксировать это в истории болезни, давать совет бросить курить, мотивировать пациента к отказу от табака, а также оказывать медицинскую помощь по отказу от табака с применением краткого консультирования, поведенческой терапии, фармакологического воздействия и профилактики обострения бронхолегочных заболеваний во время отказа от табака.

Отказ от курения в любом возрасте приводит к снижению риска развития рака легкого, респираторных и сердечно-легочных заболеваний.

Список литературы

См. @+

8.7. Муковисцидоз

Е.Л. Амелина, С.А. Красовский, М.В. Самсонова

МВ, или кистозный фиброз поджелудочной железы, — моногенное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Клинически оно проявляется прогрессирующей инфекцией и обструкцией дыхательных путей, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, холестатическими осложнениями, а также снижением репродуктивной функции у мужчин в связи с недоразвитием или отсутствием семявыносящих протоков.

Болезнь впервые была описана в 1938 г. Дороти Андерсен, патологоанатомом Нью-Йоркской детской больницы. Она опубликовала первое подро-

ное описание кистозной дегенерации поджелудочной железы в сочетании с легочной патологией у детей, выделив его в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз» (англ. *cysticfibrosis*) [1]. Другое наименование — «муковисцидоз» — предложил С. Фарбер в 1944 г. (от лат. *mucus* — слизь, *viscus* — вязкий), указывая на роль повышения вязкости экскрета [2]. Уже тогда была очевидна ведущая роль хронической легочной инфекции в патогенезе МВ. С началом эры антибиотиков (середина 1940-х годов) связаны первые успехи в лечении МВ, когда Paul di Sant' Agnese применил пенициллин. Тогда наиболее распространенным бактериальным патогеном был пенициллинчувствительный *Staphylococcus aureus* [3]. В эти же годы Андерсен и Ходжес высказали предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования МВ [4]. Важным открытием 1950-х годов было обнаружение повышенного содержания хлоридов в поте больных МВ во время жары в Нью-Йорке летом 1953 г. (тепловой коллапс у грудничков) [5]. Потовый тест, разработанный Гиббсоном и Куком, стал на долгие годы «золотым стандартом» прижизненной диагностики МВ [6], необходимость выявления обеих мутаций гена *МВТР* стала очевидной лишь в связи с появлением индивидуализированной патогенетической терапии. До 60-х годов XX века считалось, что МВ приводит к смерти больного в I декаде жизни; однако в начале 1960-х годов появились первые сообщения о больных, достигших подросткового и взрослого возраста. Тогда же были введены в практику программы активного непрерывного лечения МВ [7–10], которые продолжают совершенствоваться и сейчас [11–14]. В дальнейшем были созданы специализированные центры для лечения больных МВ, что привело к значительному увеличению выживаемости и росту числа взрослых больных [15–16]. В настоящее время медиана выживаемости больных МВ в США, Канаде и странах Западной Европы приблизилась к 40 годам. В России такой уровень выживаемости только в Москве и Московской области [17], что связано с недостаточным развитием общенациональной сети специализированных центров МВ, отсутствием во многих областях центров МВ взрослых.

МВ — не только наиболее частое моногенное заболевание, но и яркий пример достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний [18]. В 1989 г. совместными усилиями канадских и американских ученых под руководством д-ра Лап Чи-Тсуи был открыт ген муковисцидоза. Ген кодирует белок, который получил название «муковисцидозный трансмембранный регуляторный» (МВТР) [19, 20]. Проблема доставки *МВТР*-гена в эпителиальные клетки в целях получения терапевтически значимой дозы белкового продукта продолжает оставаться актуальным проектом генной терапии.

Эпидемиология и выживаемость

МВ является самым частым моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В среднем каждый 25-й представитель европейской расы является носителем гена МВ. Частота рождения больного ребенка в разных популяциях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем 1:2000–4500 новорожденных у представителей белой расы. По данным неонатального скрининга, частота МВ в России 1:8000–12 000 новорожденных [21]. Согласно Регистру больных муковисцидозом РФ, общее расчетное число больных МВ превышает 3000 человек [22].

В Общеввропейском и национальных регистрах мира собраны сведения о 70 000 больных МВ.

Прогресс в диагностике и лечении МВ привел к значительным изменениям продолжительности жизни больных. В 1938 г. 70% заболевших погибали в течение первого года жизни. Сейчас во многих странах доля пациентов старше 18 лет превышает 50%: в Канаде — 57%, в США — 51%, Австралии — 50%, в Великобритании доля пациентов старше 16 лет — 57,6%, Общеввропейский регистр — 51% [23–27].

Этиология

МВ развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече хромосомы 7, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген *МВТР* состоит из 250 000 пар оснований, его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена 27 экзонами [18, 28]. Мутация гена МВ приводит к нарушению функции белка МВТР, который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных, потовых железах, поджелудочной железе, кишечнике [29, 30]. Он располагается на поверхности апикальной мембраны, а также в мембранах эндоплазматического ретикулума и в составе пиноцитозных пузырьков. МВТР относится к семье АТФ-связывающих протеинов, является трансмембранным белком и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал [31].

Первичный повреждающий эффект мутации гена *МВТР* на молекулярном уровне может реализовываться в результате нарушения 5 различных процессов (отсутствие или снижение синтеза, нарушение внутриклеточного транспорта, нарушение регуляции и функции МВТР как ионного канала) (рис. 8.40). В результате каждый из этих механизмов приводит к нарушению экскреции ионов хлора [29].

Мутации I, II и III классов относятся к «тяжелым», при которых белок МВТР практически полностью отсутствует на апикальной мембране либо его функция тяжело нарушена.

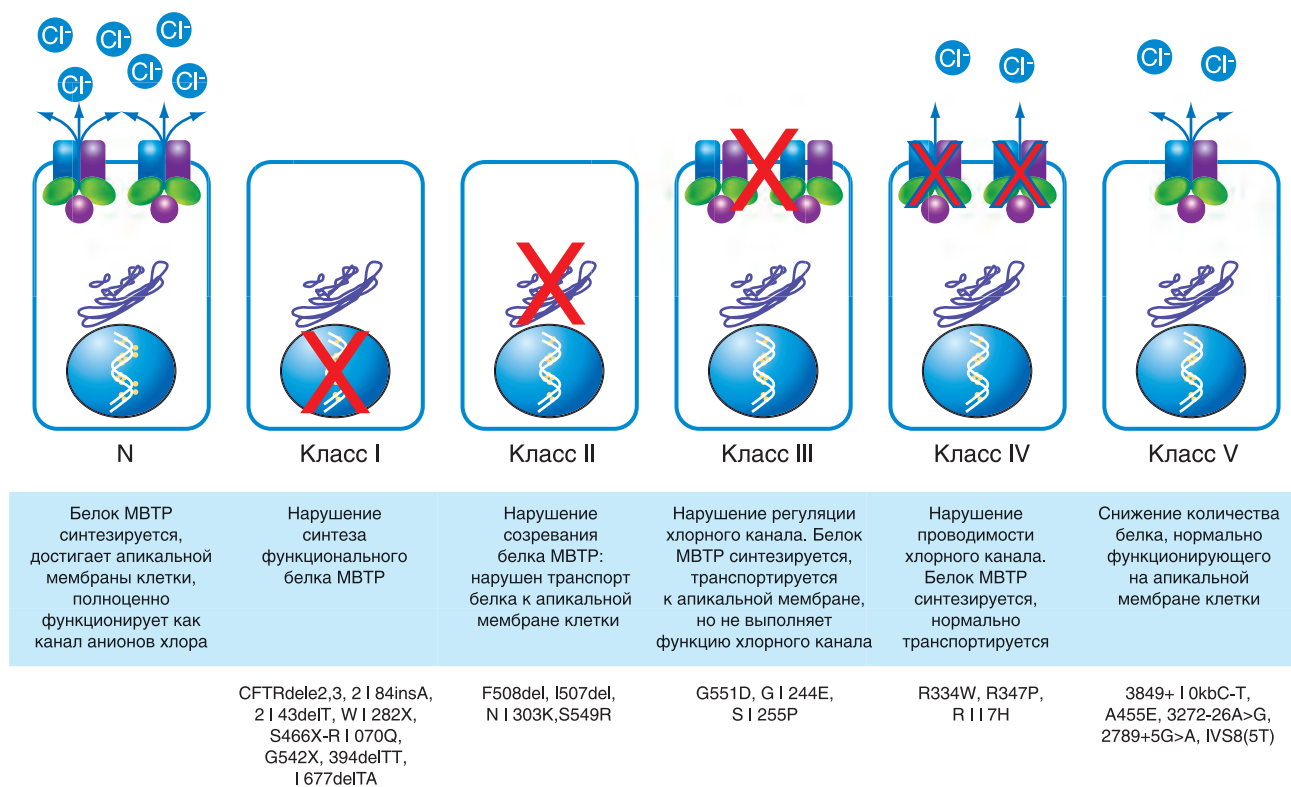


Рис. 8.40. Типы мутаций трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза

Мутации IV и V классов относятся к «мягким», при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала.

В настоящее время известно более 2000 мутаций, из которых большинство являются редкими или даже уникальными. Мутация 10-го экзона — делеция трех нуклеотидов (СТТ), ведущая к потере аминокислоты фенилаланина в 508-м положении MBTP, — является доминирующей для большинства популяций белой расы. Она получила название «F508 делеция» (F508del) и была выявлена у 66% из 20 000 хромосом пациентов всего мира [18, 32]. Следует отметить, что распространение данной мутации в Европе происходит не случайно, а соответствует определенному градиенту: с севера на юг и с запада на восток [33]. Так, максимальная частота мутации (80–85%) была зарегистрирована в Дании и Великобритании, на юге Европы она снижалась до 50% (в Испании — 49%, в Италии — 42%). Минимальная частота отмечена у жителей Ближнего Востока (евреи-ашкенази) — 30%. Частота F508del в России составляет 53% [33–36]. Общеввропейский регистр выявил 15 наиболее частых мутаций, имеющих большое диагностическое значение для этих стран Европы: F508del, G542X, N1303K, G551D, W1282X, R117H, 2789+5G>A, 1717-1G>A, 3849+10kbC>T, R553X, 621+1G->T, R1162X, 2183AA->G, CFTR~~dele2,3~~, D1152H [27]. В РФ, по данным национально-го регистра, наиболее часто встречаются мутации F508del, CFTR~~dele2,3~~, E92K, 3849+10kbC>T, 2184insA, W1282X, 2143delT, N1303K, G452X,

1677delTA, L138ins, R334W, 394delTT, 3821delT, 2789+5G>A, S466X-R1070Q, S1196X, 3272-16T>A, W1282R, 3944delGT; всего на их долю приходится около 76% суммарной аллельной частоты [22]. Почти все они (кроме F508del, W1282X, N1303K, G542X, R334W, 2789+5G>A) встречаются в России намного чаще, чем в Западной Европе и Америке, а частота некоторых настолько высока в определенных этносах, что послужило их обозначением как «славянская» мутация для CFTR~~dele2,3~~, «чувашская» для E92K и «кавказская» для 1677delTA. Большое число описанных мутаций гена *MBTP* обуславливает разнообразие клинических проявлений МВ. Среди пациентов старше 18 лет наиболее часто встречается форма с преимущественным поражением бронхолегочной системы, которая в 95% наблюдений определяют течение и прогноз заболевания.

Патогенез муковисцидоза

Между мутациями в гене *MBTP* и внешнесекреторной функцией поджелудочной железы существует доказанная зависимость [37]. Однако связь между другими проявлениями МВ и MBTP-генотипом неоднозначна. В частности, течение бронхолегочного процесса, определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ в 95% случаев, напрямую не зависит от MBTP-генотипа. За патологию желудочно-кишечного тракта отвечают также гены-модификаторы: модулирующий локус хромосомы 19q13 (CFM1) (ме-

кониальный илеус), Ca^{2+} -активированный канал проводимости калия (KCNN4), MBL, AT- α 1 [38]. Ряд авторов полагают, что риск развития поражения печени у больных МВ может зависеть от наличия аллеля DQw6 генов главного комплекса гистосовместимости (HLA II), MBL2, мутаций Z и S гена ингибитора протеаз (A1AT), аллельного варианта TGF β и др. [39, 40]. Кроме того, в международном исследовании было установлено, что носительство Z аллеля в гене *SERPINA1* является предрасполагающим фактором к развитию у больных МВ тяжелого поражения печени с портальной гипертензией [41].

Патогенез легочной патологии

МВТР является мембранным каналом для активного транспорта ионов хлора, а также регулятором абсорбции ионов натрия. Нарушение функции МВТР в эпителиальных клетках бронхиального дерева блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток (рис. 8.41) [42, 43]. Вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, тогда как уровень очистки (клиренса) на поверхности РЭ резко снижается. Биохимические нарушения, связанные с основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной колонизации. Присоединению и в последующем колонизации микроорганизмов способствуют изменения характера секрета, повышенная осмолярность в легких при МВ, а также измененный состав гликоконъюгатов эпителиальных клеток. В то же время изменение осмолярности среды в просвете бронхов приводит к снижению активности защитных противомикробных систем на клеточном и молекулярном уровнях (см. рис. 8.42).

Инфекционный процесс при МВ не связан с первичным повреждением клеточной и гуморальной защитных систем.

Инфекционный процесс при МВ имеет ряд особенностей, в том числе эндобронхиальное распространение и характерную бактериальную флору: наиболее частые возбудители — золотистый стафилококк и синегнойная палочка (в последние годы и другие виды неферментирующих грамотрицательных бактерий).

Постоянная персистенция микроорганизмов в легких не является следствием функциональной неполноценности фагоцитов, в том числе макрофагов и нейтрофилов. Скорее, это является отражением способности микроорганизмов персистировать в иммунокомпетентных клетках (характерно для синегнойной палочки) или связано с повторным инфицированием (свойственно золотистому стафилококку).

Бактериальное инфицирование и выброс бактериальных липополисахаридов грамотрицательными микроорганизмами стимулируют выработку эндогенных антимикробных субстанций белковой природы, относящихся к классу β -дефензинов, а также повышенную экспрессию воспалительных маркеров, в том числе гена *MUC2*, посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, что ведет к повышению выработки IL-8 эпителиальными клетками и макрофагами, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов [44, 45]. Лизосомальные ферменты нейтрофилов могут высвобождаться из клеток путем трех различных механизмов: во время фагоцитоза из еще незамкнутой фаголизосомы, в результате незавершенного фагоцитоза или клеточной гибели. Нейтрофильная эластаза играет важную роль в патофизиологии хронического воспаления при МВ, поскольку, помимо инактивации ингибитора α_1 -протеиназы, разрушает эластин легочной ткани. Кроме того, нейтрофильная эластаза, так же как и катепсин G, обладает способностью стимулировать секрецию желез и разрушать высвобождающиеся протеогликаны [46]. Показано, что нейтрофильная эластаза снижает частоту бие-

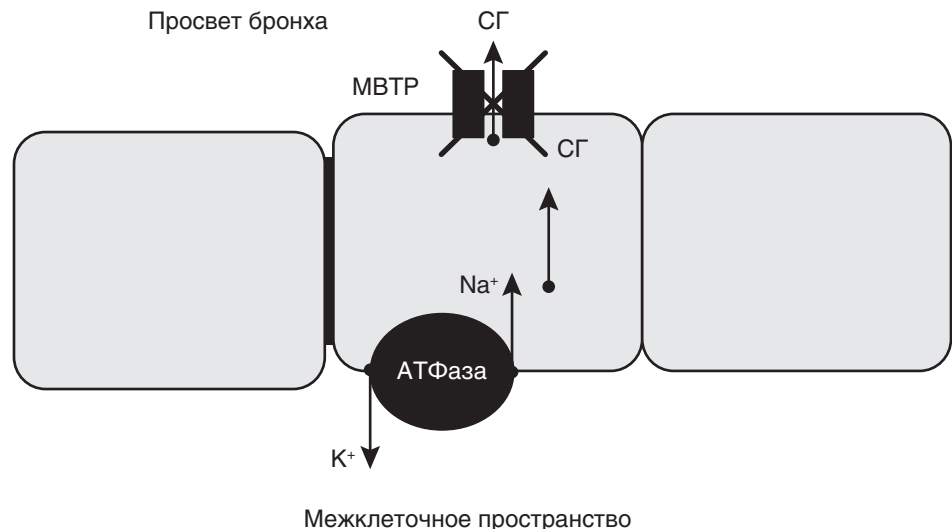


Рис. 8.41. Механизм развития экзокринопатии при муковисцидозе

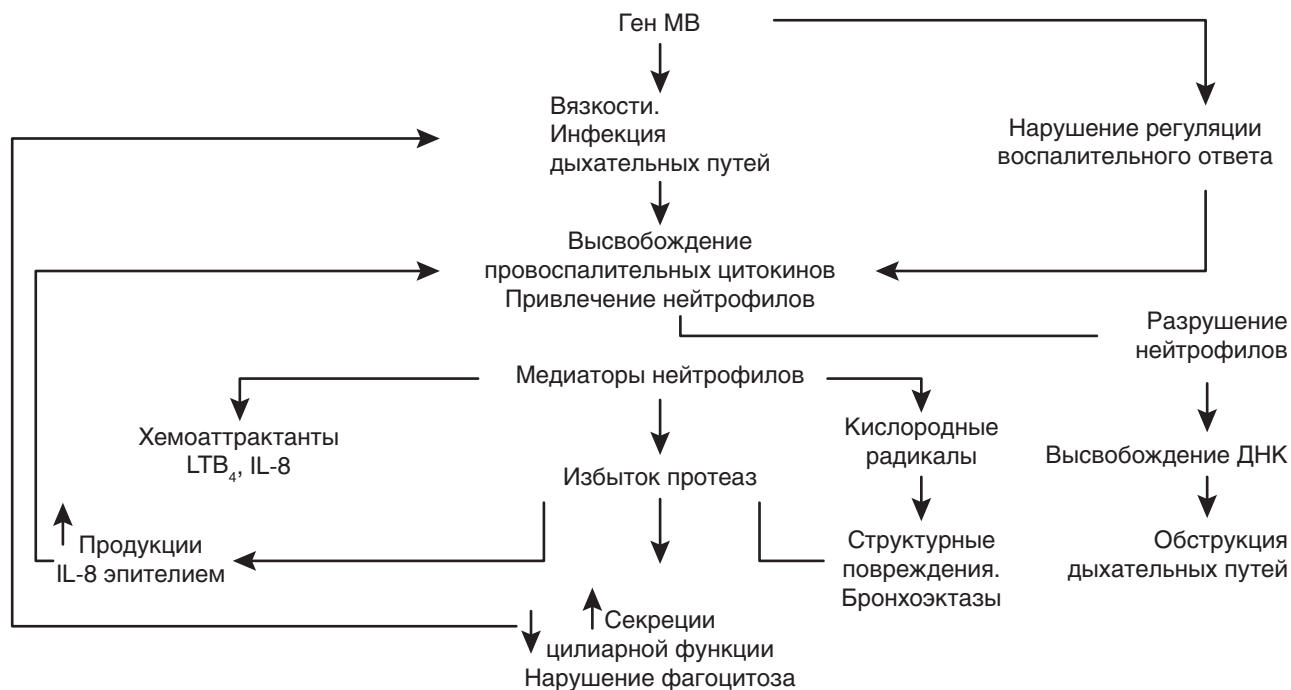


Рис. 8.42. Патофизиологический каскад воспалительной реакции в легких при муковисцидозе

ния ресничек, усугубляя нарушение мукоцилиарного клиренса при МВ. Помимо этого, разрушение фибронектина, связанное с действием нейтрофильной эластазы, способствует адгезии синегнойной палочки и нарушает бактериальный клиренс. Разрушение фибронектина может также приводить к повышению концентрации лейкотриена В₄. Помимо перечисленных свойств, нейтрофильная эластаза играет важную роль в осуществлении опсонофагоцитоза, а именно этот фермент способен нарушать опсонофагоцитоз на уровне опсонизированных иммуноглобулинов, комплемента и рецепторов к комплементу на нейтрофилах и является медиатором повреждения лимфоцитарных рецепторов, что в дальнейшем приводит к ингибции иммунного ответа против персистирующих бактерий при МВ [47]. Помимо нейтрофильной эластазы, другие протеиназы могут играть роль в деструкции легочной ткани при МВ, среди них — алкалинная протеиназа и эластаза синегнойной палочки, интерстициальная коллагеназа, макрофагальные и нейтрофильные металлопротеиназы.

При нарушении баланса между протеазами и их ингибиторами повышение первых может приводить к повреждению эпителиальных клеток путем разрушения фибронектина или ресничек, что способствует адгезии синегнойной палочки. Персистенция синегнойной палочки у больных МВ приводит к выработке большого числа специфических АТ, в результате связывания которых с антигеном образуются иммунные комплексы. Их можно выявить в мокроте, бронхиальном секрете, сыворотке больных МВ. Иммунные комплексы играют важную роль в иммунопатологии МВ, а

их титры коррелируют с тяжестью течения заболевания [48].

Гуморальные антимикробные факторы, вырабатываемые СК эпителия или подслизистого слоя, включающие β-дефензины, лактоферрин, лизоцим, являются неспецифическими противовоспалительными агентами; показано, что их продукция при МВ не изменена. Однако их активность существенно снижается из-за изменения осмолярности в просвете бронхиального дерева, специфического для МВ [49]. Нарушение осмолярности также приводит к уменьшению активности нейтрофильных бактерицидных систем, в том числе выработки активных форм кислорода [50].

Иммунологические нарушения возрастают при длительной колонизации синегнойной палочкой, способной формировать на поверхности клеток дыхательных путей микроколонию, которая образует вокруг себя биопленку (мукоид), охраняющую их от действия защитных факторов макроорганизма и противосинегнойных препаратов. В процессе размножения микроколонию продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию [51].

Хронический характер бактериальной инфекции ведет к функциональному нарушению местного воспалительного ответа, причиной которого являются в большей степени сами медиаторы воспаления, нежели продукты жизнедеятельности бактерий. Это, в свою очередь, приводит к хронизации бактериальной инфекции, усугублению бронхиальной обструкции — таким образом замыкается «порочный круг».

Патогенез поражения поджелудочной железы

Панкреатическую недостаточность, по данным различных авторов, имеют 85–90% больных МВ. Поражение поджелудочной железы выявляется уже в антенатальном периоде. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким, и скорость его продвижения замедляется, в связи с чем белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани — отсюда другое название заболевания — «кистозный фиброз». Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров и белков. Помимо этого, при МВ происходит нарушение выработки бикарбонатов. Некоторые мутации гена МВ (IV и V класса) связаны с медленным развитием описанного выше хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет. В старшем возрасте примерно у 1/5 части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет [52, 53].

Патогенез поражения печени при муковисцидозе

Поражение печени при МВ относится к генетически детерминированным холангиопатиям [54, 55]. Белок CFTR локализуется в апикальной части

эпителиальных клеток, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь, и функционирует как канал ионов хлора [56, 57]. В связи с недостаточностью этого канала печеночные секреты обезвоживаются, становятся вязкими и плохо растворимыми [58]. Вследствие этого развивается гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, который приводит к целой серии нежелательных реакций: задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, избыточному поступлению желчи в кровь и ткани наряду с уменьшением ее количества или отсутствию в кишечнике [59].

Показано, что вариабельность тяжести поражения печени, как и многих других фенотипических проявлений МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации CFTR, но от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса CFTR, и от факторов окружающей среды, включая ятрогенные. Было установлено, что наличие аллеля A VNTR в гене *eNOS4* у российских больных МВ достоверно снижало частоту развития цирроза печени. В недавнем международном исследовании, проведенном на большом количестве больных МВ, было изучено модифицирующее влияние кандидатных генов (*SERPINA1*, *ACE*, *TGFBI*, *MBL2* и *GSTPI*) на тяжесть поражения гепатобилиарной системы у больных МВ. Взаимосвязь развития тяжелого поражения печени с портальной гипертензией была выявлена только у пациентов, имеющих Z-аллель гена *SERPINA1* (α_1 -antitrypsin или α_1 -antiprotease) [62, 63]. Важно отметить, что при МВ функция гепатоцита длительно не страдает, и клинические признаки печеночной недостаточности у больных МВ развиваются крайне редко.

По последним данным, стеатоз, который встречается в той или иной степени практически у всех больных МВ, не является прямым следствием первичного генетического дефекта (табл. 8.51) [64, 65]. Массивный стеатоз стал возникать редко в

Таблица 8.51. Признаки поражения гепатобилиарной системы при муковисцидозе (модифицированная таблица D. Kelly) [63]

Тип поражения	Клинические признаки	Частота
Специфические изменения, связанные с основным CFTR дефектом	Фокальный билиарный цирроз Мультинодулярный билиарный цирроз Портальная гипертензия Неонатальный холестаз Склерозирующий холангит Микроскопический желчный пузырь Холелитиаз	20–30 10 2–5 <10 Часто бессимптомный 30 15
Поражения ятрогенного происхождения	Печеночный стеатоз Медикаментозная гепатотоксичность	25–60 Не определена
Нарушения, вызванные внепеченочными заболеваниями	Печеночный блок Общий стеноз желчных протоков *	Редко Редко

* Может быть частью склерозирующего холангита.

связи с ранней диагностикой и адекватной панкреатической и диетической коррекцией заболевания. Полагают, что жировое перерождение гепатоцитов может быть связано с отдельными нарушениями питания, включая дефицит эссенциальных жирных кислот и нарушение фосфолипидного обмена [59, 63, 66]. Уровень общих липидов сыворотки обычно нормальный у пациентов, получающих адекватную ферментную терапию. Стеатоз при МВ принято относить к доброкачественным состояниям, без доказанной связи с развитием цирроза печени [54, 63]. Однако появившиеся доказательства того, что неалкогольный стеатогепатит является причиной цирроза у взрослых, может привести к пересмотру данного вопроса и при МВ [67].

Выявлено, что при МВ нарушена нейроэндокринная регуляция желудочно-кишечного тракта и прежде всего — выработка и структура гастроинтестинальных полипептидов, что может влиять на выделение компонентов желчи, внутрипеченочную циркуляцию желчных кислот, увеличение проницаемости стенки тонкой кишки [59].

Патологическая анатомия муковисцидоза

Патологическая анатомия легких

Пренатальные изменения

Многие авторы показали, что легкие плода при подтвержденном генетически диагнозе МВ не имеют каких-либо изменений. Однако в одном исследовании было обнаружено повышенное содержание слизи в трахеобронхиальных железах у плода во II триместре [68].

Постнатальные изменения

Гистологически нарушения в бронхолегочной системе больных МВ можно обнаружить уже в первые дни жизни в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции их протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных хрящевых бронхов. Такие изменения описаны у умерших от мекониевого илеуса в раннем неонатальном периоде при отсутствии каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса в бронхолегочной системе [69]. Появление слизистых пробок в бронхах и бронхиолах — один из ранних признаков, которые удается выявить у детей первых месяцев жизни. Их наличие становится основой для присоединения бактериальной инфекции с появлением в очаге воспаления нейтрофилов. Густая слизь, приобретающая с присоединением нейтрофилов гнойный характер, вызывает обструкцию бронхов и бронхиол, приводя впоследствии к возможному коллапсу нижележащей респираторной ткани легких. Еще одной из причин развития коллапса являются увеличенные лимфатические узлы, сдавливающие бронхи [70].

Развитие бронхита и бронхиолита в сочетании с обструкцией гнойными пробками приводит к необратимому расширению просвета и образованию бронхо- и бронхиолоэктазов.

У детей в 1-й месяц жизни БЭ не обнаруживаются, у детей в возрасте 1–6 мес их обнаруживают в 58% наблюдений, старше 6 мес — в 100% [70]. БЭ при МВ развиваются в верхних и нижних долях легкого с одинаковой частотой. Воспалительный процесс захватывает не только бронхи, но и легочную ткань, о чем свидетельствуют фокусы пневмонии, которые можно обнаружить у большинства умерших в 1-й год жизни [71].

С возрастом описанные изменения прогрессируют. При макроскопическом исследовании легких умерших пациентов обнаруживают увеличение прикорневых лимфатических узлов и лимфатических узлов бифуркации трахеи. На разрезе определяется заполнение бронхов всех калибров вязким гнойным секретом, иногда секрет заполняет и просвет трахеи, доходя до уровня голосовой щели (рис. 8.43).

Типичными изменениями при МВ служат наличие бронхо- и бронхиолоэктазов, определяемых макроскопически в виде сближенных бронхов, мешотчатые БЭ, располагающиеся, как правило, подплеврально и представляющие собой полости. Перибронхиально выявляются серовато-красные, иногда светло-серые с серым венчиком очаги пневмонии. При пневмонии, вызванной *Burkholderia cepacia*, выявляют белесоватые, местами сливающиеся очаги (рис. 8.44, 8.45).

Изменения в виде интерстициального фиброза также описаны у пациентов с МВ. Так, J.F. Tomashefski и соавт. обнаружили макроскопически интерстициальный фиброз у 21% пациентов. При этом наиболее выраженные фиброзные изменения наблюдали в нижних долях, заднебазальных сегментах и передних сегментах верхних долей [72]. У всех пациентов с выявленными фиброзными изменениями отмечалась синегнойная инфекция.



Рис. 8.43. Макропрепарат. Гнойный секрет в просвете трахеи и главных бронхов

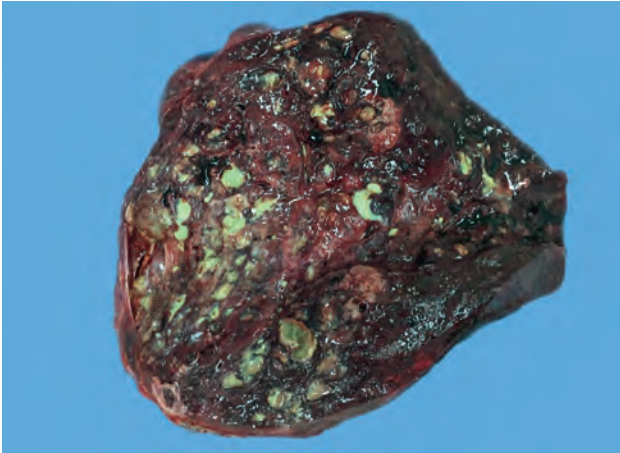


Рис. 8.44. Макропрепарат. Очаговая пневмония, варикозные бронхоэктазы, заполненные гнойным секретом



Рис. 8.45. Пневмония, вызванная *B. cepacia complex*

Микроскопически определяются десквамативный бронхит, гиперплазия бокаловидных клеток с появлением их в бронхиолах, где в норме они составляют 1% всех клеток эпителия, папиллярная пролиферация и плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия. В подслизистом слое бронхов обнаруживают гипертрофированные и кистозно-расширенные переполненные секретом железы (рис. 8.46) с преобладанием слизистых клеток над серозными [72]. Просветы бронхов и бронхиол, а также БЭ, как правило, заполнены секретом с большим количеством нейтрофилов, десквамированных клеток бронхиального эпителия и клеточного детрита (рис. 8.47), в подслизистом слое хрящевых бронхов отмечены инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами. Воспаление в стенке бронхов может приводить к фиброзным изменениям с развитием ОБ, в результате которого происходит коллапс или, напротив, расширение альвеолярных ходов и мешочков («гиперинфляция») — в зависимости от возможностей коллатер-

альной вентиляции. Частота развития ОБ выше у подростков и взрослых больных МВ.

Среди паренхиматозных изменений наиболее часто встречаются фокусы пневмонии, очаги фиброза и ателектазы. Пневмонию описывают у пациентов всех возрастов, к возрасту 24 лет при аутопсийном исследовании пневмонию обнаруживают в 82% наблюдений [73]. При микроскопическом исследовании в альвеолах определяется большое число нейтрофилов. Организующаяся пневмония с тельцами Массона в виде грануляционной ткани в альвеолах, а также наличие интерстициальной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, очаговый фиброз, по-видимому, являются следствием вирусной инфекции. У некоторых пациентов организующаяся пневмония сочетается с ОБ — характерно развитие псевдомембранозного некротического, фолликулярного или полипозного бронхоолита. У части пациентов описаны изменения по типу альвеолита (рис. 8.48), которые, однако, чаще очаговые.

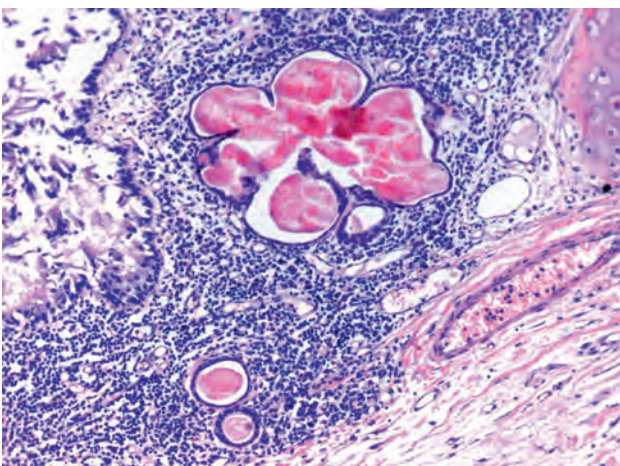


Рис. 8.46. Стенка бронха с кистозно-расширенными бронхиальными железами собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

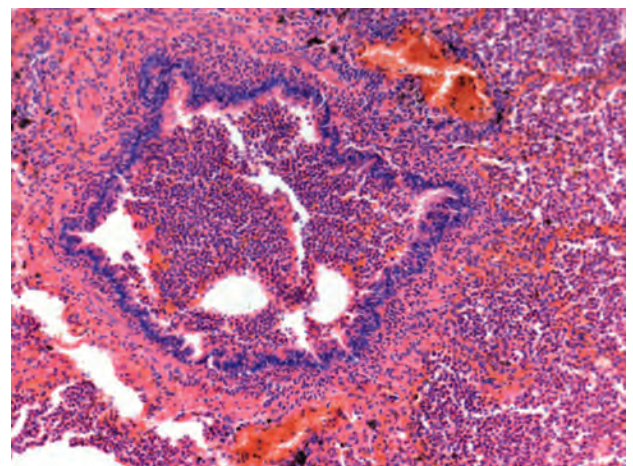


Рис. 8.47. Воспалительная инфильтрация стенки бронхиолы, в просвете — секрет с большим числом нейтрофилов, клеточным детритом. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

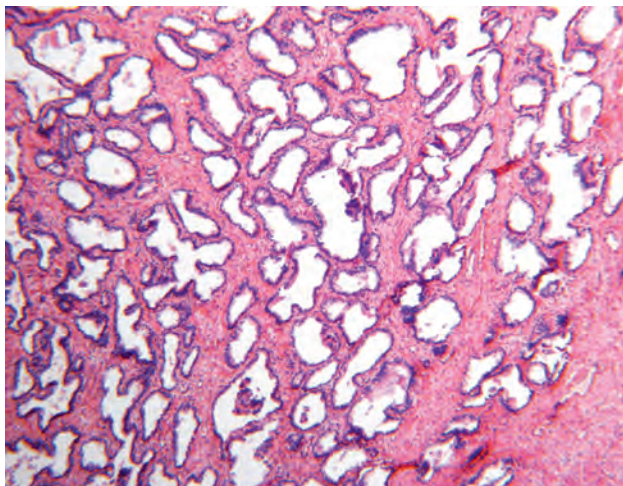


Рис. 8.48. Альвеолит: выраженное утолщение межальвеолярных перегородок за счет фиброза, пролиферация альвеолоцитов II типа. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Причина развития альвеолита у больных МВ до конца не изучена, можно предположить, что он может формироваться в результате воздействия вирусной инфекции или связан с длительной антибиотикотерапией.

Роль грибковой инфекции и в первую очередь *Aspergillus fumigatus* в развитии воспаления при МВ является дискуссионной. Инвазивная или диссеминированная грибковая инфекция у этих больных встречается редко: при анализе 156 аутопсий с 1964 по 1982 г. было выявлено лишь одно наблюдение диссеминированного распространения грибковой инфекции [74], в другом же ретроспективном исследовании 63 аутопсийных наблюдений МВ описано грибковое поражение в 21% [75]. У пациентов с кандидозной инфекцией описаны фокусы воспаления и образование абсцессов, тогда как для аспергиллезной инфекции характерны очаги кровоизлияний с наличием гифов гриба, иногда с инвазией сосудов, что может приводить к развитию кровотечения. Аллергический бронхолегочный аспергиллез отмечен в 0,6–11% наблюдений, по данным разных авторов [76, 77]. Микроскопические проявления бронхолегочного аспергиллеза напоминают изменения при астме, могут наблюдаться БЭ, бронхоцентрические гранулемы или эозинофильная пневмония [78].

В результате нарушения в ферментной системе протеаз–антипротеаз, связанных с персистенцией инфекции и постоянным привлечением в очаг воспаления большого числа нейтрофилов, у больных МВ развивается локальная иррегулярная эмфизема, наиболее часто — буллезная. Эмфизематозные изменения редко можно обнаружить у детей до 2 лет жизни, тогда как в подростковом возрасте и у взрослых она встречается более чем в 30% наблюдений. Разрывы подплевральных булл могут приводить к развитию спонтанного пневмоторакса. По данным Voat и соавт. (1969), подплевральные

буллы при аутопсийном исследовании взрослых умерших обнаруживают у 60% пациентов [79].

Изменения сосудов малого круга кровообращения у больных МВ прогрессируют с развитием гипоксии и связаны с вазоконстрикцией. Развитие гипертрофии мышечного слоя артериол наряду с интимальным фиброзом приводит к необратимой легочной гипертензии, прогрессирование которой связано с появлением гладких мышц в мелких легочных артериолах и венулах и редукцией их числа. Такие изменения чаще встречаются у взрослых пациентов, при этом нередко развивается кровохарканье в результате разрыва расширенных бронхиальных артерий или вен в стенке бронхов либо бронхоэктатически расширенных полостей [80].

Выраженность морфологических изменений при МВ повышается с возрастом пациентов. При этом увеличивается частота встречаемости кровотечений, буллезной эмфиземы с развитием пневмоторакса, что может быть причиной смерти пациентов. У взрослых пациентов с МВ повышается частота развития легочного сердца [81], описано развитие системного амилоидоза [82].

Внелегочные патологоанатомические изменения

Поджелудочная железа

Наиболее выражены изменения в поджелудочной железе, в большей степени — в экзокринной ее части [83]. Обтурация протоков секретом происходит довольно рано. Впоследствии протоки расширяются, эпителий сглаживается, происходит замещение ацинусов соединительной или жировой тканью (рис. 8.49), иногда встречаются кальцификаты, которые могут быть обнаружены при рентгенологическом исследовании. Воспалительная инфильтрация обычно не выражена. В более поздние сроки в процесс вовлекаются островки Лангерганса [84]. Выраженные нарушения в поджелудочной железе обнаруживают на аутопсии у 90% пациентов, страдавших МВ.

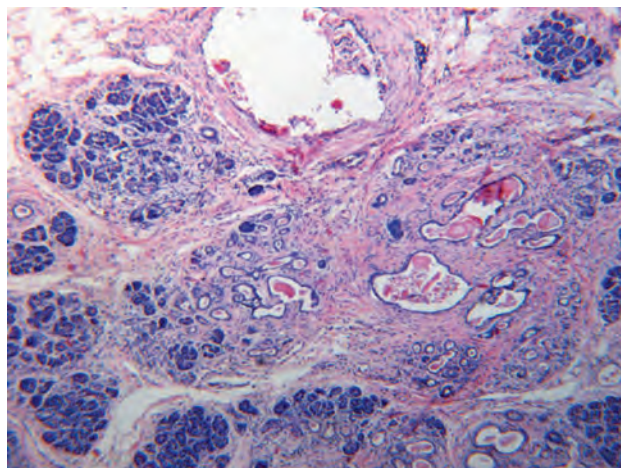


Рис. 8.49. Кистозный фиброз поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Печень

Патологические изменения в печени встречаются реже, характеризуются закупоркой печеночных протоков, сопровождаемой воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузловой билиарного цирроза [85]. Приблизительно у 30% пациентов имеется жировой гепатоз. У 25% больных описаны изменения со стороны желчного пузыря в виде его гипоплазии, часто с образованием камней.

При электронной микроскопии печени у больных МВ определяются закупорка желчных протоков, увеличение внутриклеточного отложения желчных пигментов в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей, редукция микроворсинок гепатоцитов, появление гигантских многоядерных клеток желчных протоков и их пролиферация. Иногда отмечается выраженный некроз клеток желчных протоков с обширным отложением коллагена вокруг них и последующим развитием фиброза и цирроза. Фиброз начинается вокруг портальных трактов, располагаясь как вдоль пограничных пластинок, так и вдоль печеночных балок и внутри долек [86, 87].

Кишечник

Изменения в тонкой кишке обычно не столь выражены, типична гипертрофия бруннеровых желез с расширением протоков и заполнением просвета слизью. В аппендиксе часто наблюдают

бокаловидно-клеточную гиперплазию эпителия, скопление секрета внутри крипт и в просвете, аналогичные изменения происходят и в толстой кишке. Ряд исследователей полагают, что установление диагноза МВ возможно на основании исследования биопсии прямой кишки [87].

При МВ часто обнаруживают изменения в органах репродуктивной системы [88]. У большинства мужчин семявыводящие протоки, хвост и тело придатка яичка, а также семенные пузырьки облитерированы за счет разрастания в них фиброзной ткани. У женщин выявляют расширение цервикальных желез, закупорку цервикального канала вязким слизистым секретом.

Серозные железы, как правило, обычного строения. Муцинодержущие железы, в частности слюнные, гипертрофированы, характерна закупорка протоков секретом.

Клинические проявления муковисцидоза

Разнообразие клинических проявлений МВ соответствует большому числу мутаций, которые в различной степени воздействуют на количество и функцию белка МВТР в эпителиальных клетках. В патологический процесс при МВ вовлекаются все органы, в эпителиальных клетках которых нарушен транспорт ионов хлора через апикальную мембрану (рис. 8.50).

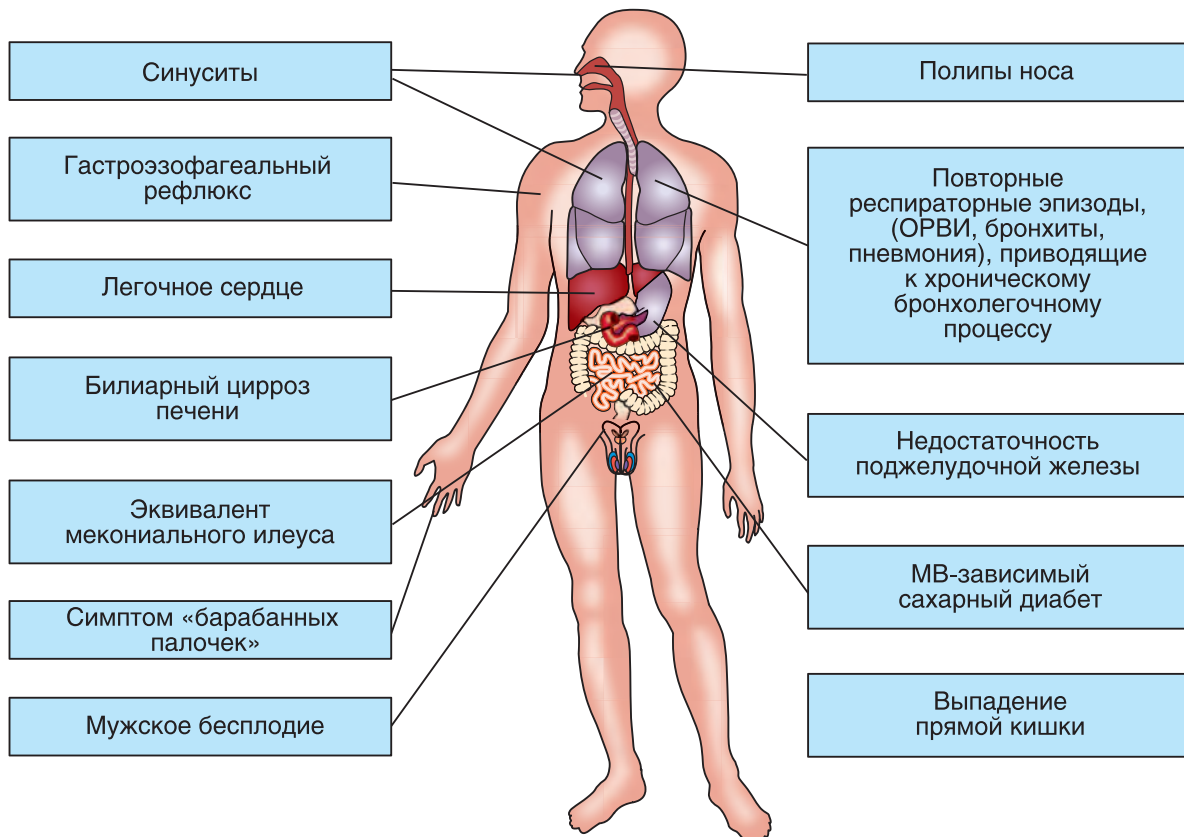


Рис. 8.50. Клинические проявления муковисцидоза

Респираторная система

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя ее прогноз у 95% больных. В течение первого года жизни появляются симптомы поражения респираторной системы: сухой кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью или при пробуждении. Как правило, воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи (РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа), ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия и присоединению бактериальной флоры. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхоолитов, бронхитов, пневмоний.

В дальнейшем основными жалобами, связанными с поражением легких у больных МВ, являются кашель с большим количеством трудноотделяемой гнойной мокроты, периодическое кровохарканье, одышка, снижение физической работоспособности. Выраженность этих проявлений зависит от тяжести существующей легочной патологии или наличия обострения, связанного с вирусной суперинфекцией.

Физикальное обследование выявляет пониженное питание пациента, бочкообразную форму грудной клетки, деформацию позвоночника и изменение дистальных фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». Могут быть одышка, акроцианоз. При перкуссии грудной клетки определяется коробочный звук. Над легкими выслушиваются множественные разнокалиберные хрипы.

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ является его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных бронхоол- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза и гиперинфляции легких.

Рентгенологическая картина

Эти изменения находят отражение в рентгенологической картине легких — у большинства пациентов определяются признаки гипервоздушности легких: повышение прозрачности легочной ткани, уплощение диафрагмы, выбухание грудины вперед, кифоз грудного отдела позвоночника. Обращают на себя внимание выраженная деформация и усиление легочного рисунка, перибронхиальная инфильтрация, проявляющаяся при рентгенографии в виде параллельных линейных или кольцевидных теней (рис. 8.51, 8.52).

В настоящее время самым достоверным методом выявления соответствующих морфологических изменений является КТ органов грудной клетки. Этот метод позволяет выявить БЭ, буллы, мукоидные пробки и ателектазы, уточнить характер инфильтративных изменений (рис. 8.53).

Наиболее частой находкой у взрослых больных МВ являются БЭ и перибронхиальная инфильтрация. Количество БЭ и уровень поражения бронхиального дерева в наибольшей степени коррелируют с клиническими, антропометрическими и функциональными показателями [89].

Респираторная функция

Первые выявляемые функциональные изменения у детей с МВ — увеличение сопротивления дыхательных путей, преимущественно в дистальных отделах бронхов, признаки «воздушных ловушек» [90]. Когда больные достигают возраста, позволяющего провести спирометрию и бодиплетизмографию (5–6 лет), можно определить obstructive изменения и гиперинфляцию легких,



Рис. 8.51. Типичная рентгенологическая картина муковисцидоза во взрослом возрасте



Рис. 8.52. Рентгенограмма больного Л., 30 лет, во время обострения хронической респираторной инфекции: легочный рисунок избыточен, деформирован по тяжисто-ячестому типу, множественные очаговоподобные и сливные инфильтративные тени преимущественно в средних отделах легких, корни расширены

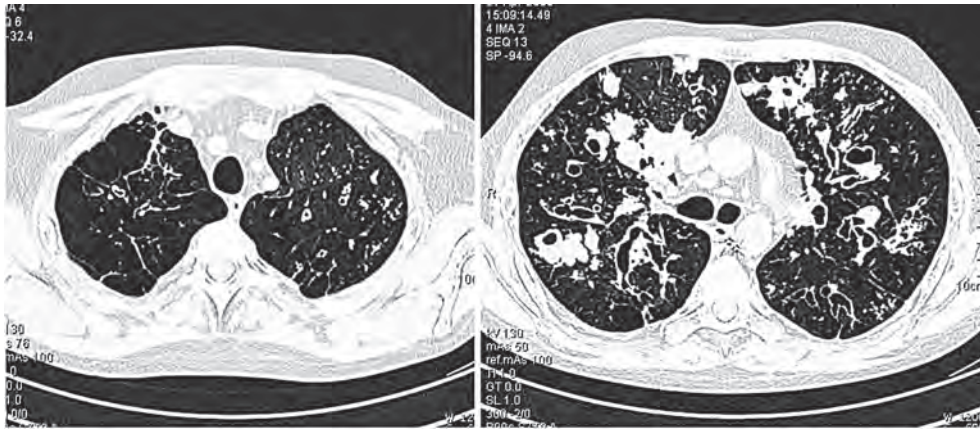


Рис. 8.53. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больного Л., 30 лет: субплевральные буллы, множественные бронхоэктазы, выраженная перибронхиальная инфильтрация

которые усиливаются при прогрессировании заболевания [91]. Измерение объемов легких методом разведения газов и методом бодиплетизмографии позволяет выявить наличие «воздушных ловушек». При этом объем невентилируемого пространства коррелирует с тяжестью обструкции [92]. Значительное увеличение ООЛ приводит к снижению ЖЕЛ и ее доли в структуре ОЕЛ. У больных с тяжелой обструкцией ($ОФВ_1 < 40\%$ должного) определяется снижение ДСЛ [92]. Показатели вентиляционной функции легких коррелируют с возрастом и массо-ростовыми характеристиками пациентов [94, 95]. Вентиляционные нарушения и следующий за ними вентиляционно-перфузионный дисбаланс приводят к развитию гипоксемии.

При проведении ЭхоКГ и доплер-КГ у взрослых больных МВ значения эхокардиографических параметров в большинстве случаев остаются в пределах нормы. Однако у больных с тяжелой обструкцией ($ОФВ_1 < 30\%$ должного) могут быть выявлены повышение давления в малом круге кровообращения, нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ [93].

Микробиология

Микробиологический анализ мокроты крайне важен для постановки диагноза, для определения прогноза течения болезни и прицельного назначения антибактериальной терапии.

«Микробный пейзаж» при МВ достаточно характерен. В раннем детском возрасте доминируют золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), затем присоединяются синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Дыхательные пути взрослых больных МВ значительно чаще, чем в детской клинической практике, инфицированы синегнойной палочкой [94, 95] и другими мультирезистентными грамотрицательными возбудителями. Присоединение синегнойной инфекции может иметь различные последствия

для больного — от бессимптомного носительства до значительного ухудшения течения заболевания с выраженной активизацией воспалительного процесса и ухудшением функциональных показателей. Хроническое инфицирование мукоидным штаммом синегнойной палочки является характерной чертой течения МВ у подростков и взрослых [96–98]. Частота выявления синегнойной палочки среди старших возрастных групп при МВ составляет, по данным различных авторов, 50–70%. По данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2014), доля пациентов, хронически инфицированных синегнойной палочкой, составила 24% среди детей и 52% среди взрослых пациентов [22]. Регистр США 2014 г. показал, что у 20% больных в возрасте 2–5 лет и у 68% в возрасте 36–44 лет в бронхиальном секрете обнаруживается синегнойная палочка [23]. Хронической синегнойной инфекции предшествуют месяцы интермиттирующей или низкой степени колонизации. Повышение уровня специфических АТ может отражать антигенную нагрузку из-за пролиферативного роста микроколоний синегнойной палочки. Эрадикация синегнойной инфекции возможна только на стадии ранней колонизации; *Pseudomonas aeruginosa* обладает гипермутабельностью, которая улучшает ее адаптацию к бронхиальному секрету, облегчает хронизацию процесса, способствует ранней трансформации гладкой формы в мукоидную высокорезистентную форму. Все это диктует необходимость прервать процесс на стадии начальной колонизации. Клинические исследования по влиянию агрессивной антибиотикотерапии при инфицировании *Pseudomonas aeruginosa*, начатые в 1980-х годах, показали, что активная антибактериальная терапия может блокировать или, по крайней мере, замедлить переход от ранней и интермиттирующей колонизации к хронической инфекции [99]. Она ведет к значительному уменьшению частоты высеваемости *Pseudomonas aeruginosa* у больных МВ, большая часть которых длительное время может

оставаться свободной от синегнойной инфекции [100, 101].

В течение последних лет во всем мире растет число больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями — *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Achromobacter*, характеризующимися множественной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Инфицирование бактериями *Burkholderia cepacia complex*, особенно *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia multivorans*, часто приводит к развитию тяжелых обострений хронического бронхита, мультилобарной пневмонии, резистентной к антибактериальному лечению и септицемии, значительно ухудшая прогноз [102–104]. Медиана выживаемости больных, инфицированных возбудителем *Burkholderia cepacia complex*, на 10 лет ниже общей для больных МВ [105]. В связи с этим изменились правила организации амбулаторного приема и госпитализации больных МВ — необходима строгая изоляция пациентов друг от друга [106].

Верхние дыхательные пути

Затемнения при рентгенографии придаточных пазух носа определяются почти у всех больных МВ [107]. При этом клинические проявления поражения верхних дыхательных путей, по данным различных авторов, отмечены у 33–100% [108, 109] больных МВ.

Хронический воспалительный процесс в носоглотке у больных МВ приводит к формированию назальных полипов. Полипоз носа развивается у 25–40% больных преимущественно в подростковом возрасте [110].

Нарушение ионного транспорта в клетках РЭ, приводящее к повышению вязкости слизи, влечет за собой блокаду соустьев ОНП, нарушает систему клиренса верхних дыхательных путей с формированием хронического риносинусита. Ведущими клиническими признаками поражения слизистой оболочки носа являются постоянная заложенность, ринорея, постназальный затек, головная боль, ночной храп, нарушения обоняния, извращение вкуса [111]. Однако указанные выше симптомы часто недооцениваются пациентом. Активные жалобы, обусловленные хроническим риносинуситом, предъявляют только 10% пациентов [112].

Внепочечные проявления муковисцидоза

Поджелудочная железа

Клиническим проявлением кистозного фиброза поджелудочной железы является экзокринная недостаточность, которая связана с основным генетическим дефектом МВ и определяется «тяжелым» генотипом — с двумя мутациями I, II или III классов, при которых белок МВТР практически полностью отсутствует на апикальной мембране. Панкреатическая недостаточность отмечается у 85% больных МВ и проявляется нарушением

ассимиляции жира, стеатореей и отставанием в физическом развитии. Нарушение стула возникает уже с первых дней жизни. Для пациентов, не получающих соответствующего лечения, характерен вторичный дефицит жирорастворимых витаминов — А, Е, D и К.

У взрослых пациентов значительно чаще, чем у детей, определяется «мягкий» генотип, т.е. одна или обе мутации IV и/или V класса, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала [22, 23]. В связи с этим во взрослом возрасте экскреторная недостаточность поджелудочной железы определяется у меньшего числа больных и требует верификации с помощью определения эндогенной эластазы в стуле.

Сахарный диабет развивается преимущественно у подростков и взрослых больных МВ и является следствием прогрессирующего кистозного фиброза поджелудочной железы и разрушения β-клеток островков Лангерганса. По данным регистра США (2014), объединившим сведения о 27 тыс. пациентов, сахарный диабет развился у 34% взрослых и 6% детей, больных МВ [23].

Кишечник

Нарушение транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке сопровождается закупоркой дистальных отделов тонкой кишки густым, вязким меконием и развитием меконияльного илеуса у 6–20% больных новорожденных. За редким исключением картина меконияльного илеуса свидетельствует о МВ. В более позднем возрасте у 20% больных МВ возможна обструкция просвета кишечника на уровне илеоцекального угла клейким секретом слизистой оболочки и каловыми массами, формированием «эквивалента меконияльного илеуса» или синдромом дистальной интестинальной обструкции [113, 114]. Другой причиной интестинальной обструкции у больных МВ может служить инвагинация тонкой кишки.

Выпадение прямой кишки отмечено у 25% больных, как правило, в возрасте 1–3 лет. У детей старше 5 лет ректальный пролапс встречается значительно реже [115].

Печень и желчевыводящие пути

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при МВ. Признаки фиброза печени той или иной степени отмечаются практически у всех больных МВ, а у 5% больных развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии. В 2% случаев печеночная недостаточность становится причиной смерти больного. Желчнокаменная болезнь отмечается у 10–30% больных, причем частота холелитиаза не зависит от пола, но нарастает с увеличением возраста пациентов [116].

Потовые железы

Экскрет потовых желез при МВ характеризуется повышенной концентрацией натрия и хлора:

содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Это связано с нарушением реабсорбции ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы — основного лабораторного теста для диагностики МВ. В условиях жаркого климата, при гипертермии и избыточной физической нагрузке потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, гипохлоремическому алкалозу и подверженности тепловому удару [117].

Репродуктивная система

Почти у всех мужчин (97%), больных МВ, развивается обструктивная азооспермия, вызванная обструкцией, атрофией или атрезией семявыносящих протоков. Это синдром СВАВД. Фертильные мужчины чаще всего имеют мутацию 3849+10kbC>T в компаунд-гетерозиготном положении [119]. При этом сперматогенез не нарушен, что позволяет решить проблему бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения [118, 120].

Репродуктивная система женщин, больных МВ, не изменена. Возможно снижение детородной функции в связи с вторичной аменореей, вызванной истощением больных. Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных с нормальным овуляторным циклом являются изменения водного и электролитного состава слизистой оболочки шейки матки и цервикальной слизи. Сообщения о случаях беременности и родов у женщин, больных МВ, неизменно растут. Исследование, проведенное в США в 2006 г., содержало анализ 216 случаев беременности у больных МВ, наступившей в возрасте от 15 до 38 лет. Его результаты свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий в течении МВ у женщин, перенесших беременность, и других пациенток [121]. По данным регистра НИИ пульмонологии (Москва), за период 1992–2013 гг. 28 больных МВ перенесли 30 беременностей, при этом их антропометрические и функциональные показатели были достоверно выше аналогичных показателей для остальных женщин, включенных в регистр [122]. Перенесенная беременность и роды не оказывают негативного воздействия на дальнейшее течение болезни и выживаемость больных с легкой и средней степенью поражения респираторной системы ($ОФВ_1 > 50\%$ должного) и удовлетворительным нутритивным статусом.

Диагноз


Диагноз «муковисцидоз» ставится на основе характерной клинической картины в сочетании с положительным потовым тестом и генетическим исследованием.

В связи с генетическим полиморфизмом МВ отмечается значительное разнообразие клинических форм заболевания, от тяжелых до субклинических. У больных с относительно легкими клиническими проявлениями МВ диагноз устанавливается на основании пограничного содержания электролитов в поте и таких признаков, как назальный полипоз, азооспермия, снижение фертильности у женщин, рецидивирующий панкреатит и цирроз печени, а также случай МВ в семье. Диагноз подтверждается генетическим исследованием.

В центрах, занимающихся молекулярной диагностикой МВ, вначале проводят анализ мутаций, наиболее распространенных в данной популяции. При этом анализ 15–30 мутаций обеспечивает 80–90% выявляемость мутаций у больных МВ. Если мутации не найдены, прибегают к полному секвенированию гена МВ.

Неонатальный скрининг МВ основан на определении уровня иммунореактивного трипсина в крови всех новорожденных. У новорожденных, страдающих МВ, уровень иммунореактивного трипсина в 5–10 раз превышает норму. Этот метод характеризуется ограниченной чувствительностью и специфичностью и должен быть дополнен генетическим исследованием и потовым тестом. В РФ неонатальный скрининг на МВ проводится с 2007 г. [123, 124].

Лечение

Исходя из клинической, функциональной и микробиологической картины МВ строится тактика его лечения, которая воздействует на различные звенья его патогенеза (рис. 8.54, см. )

Программа активного лечения больных МВ должна быть направлена на уменьшение выраженности основных факторов риска летального исхода [125]. Этими факторами являются: «тяжелый» генотип, снижение массы тела, ухудшение респираторной функции, инфицирование дыхательных путей грамотрицательной микрофлорой, женский пол, возраст [126, 127].

Три из них — нутритивный статус пациента, степень бронхиальной обструкции и инфицирование дыхательных путей синегнойной палочкой доступны лечебному воздействию. В соответствии с этим формируются три основных направления лечения МВ.

- Поддержание нутритивного статуса.
- Уменьшение бронхиальной обструкции.
- Антибактериальная терапия.

Поддержание нутритивного статуса

Массо-ростовые характеристики больного тесно связаны с выраженностью бронхолегочной патологии, так как снижение массы тела может быть результатом метаболической реакции на активный инфекционно-воспалительный процесс в легких.

В то же время 85–90% больных МВ страдают внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липаза, амилаза, трипсин) в двенадцатиперстной кишке [128]. При проведении заместительной терапии больным МВ следует назначать микрогранулированные ферменты поджелудочной железы с рН-чувствительной оболочкой в дозе 500–1000 ЕД/кг липазы во время основного приема пищи и половину этой дозы при дополнительном приеме пищи. Активность панкреатических ферментов может быть уменьшена на фоне повышения кислотности желудочного сока [129]. В этом случае максимальный эффект заместительной ферментной терапии достигается назначением антацидных препаратов (блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и/или ингибиторов протонной помпы).

Адекватная ферментная терапия позволяет рекомендовать больным МВ высококалорийную диету, обеспечивающую 120–150% возрастной нормы, 35–40% энергетической потребности должно обеспечиваться жирами. Высококалорийные пищевые добавки в виде молочных коктейлей можно назначать пациентам с ИМТ менее 18 кг/м² в дозе 800–900 ккал/сут в качестве дополнения к основному рациону. Больным с выраженным дефицитом массы тела проводят ночную гипералиментацию — зондовое кормление в ночное время с использованием назогастрального зондирования или гастростомы [130].

Больные с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать жирорастворимые витамины А, D, E, K, оптимально в водорастворимой форме (табл. 8.52). Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать витамин E. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста [131].

Таблица 8.52. Рекомендуемые суточные дозы витаминов для больных муковисцидозом

Витамин	Суточная доза
Витамин D	800–2000 МЕ
Витамин E	100–400 МЕ
Витамин K	2–10 мг/нед
Витамин A	4000–10 000 ЕД

Внезапное снижение массы тела больного, сопровождаемое появлением жажды, полиурии, полидипсии, является чаще всего клиническим проявлением сахарного диабета. Муковисцидозозависимый сахарный диабет развивается преимущественно у подростков и взрослых больных МВ и является следствием прогрессирующего кистозного фиброза поджелудочной железы и разрушения β-клеток островков Лангерганса.

Сахарный диабет развивается у 15–20% взрослых больных МВ. Больные с МВ, осложненным муковисцидозозависимым сахарным диабетом, нуждаются в обязательной заместительной терапии инсулином [132].

Уменьшение бронхиальной обструкции

Бронхиальная обструкция — главный компонент патогенетической цепочки в болезни легких при МВ. Снижение бронхиальной проходимости вызвано утолщением слизистой оболочки и разрушением бронхиальной стенки в результате активного нейтрофильного воспаления, скоплением гнойного и вязкого бронхиального секрета, также у многих пациентов диагностирован бронхоспазм. В связи с этим бронхиальную обструкцию при МВ можно снизить с помощью бронходилататоров и муколитиков в сочетании с приемами кинезитерапии, а также назначением противовоспалительных препаратов и активной антибактериальной терапии.

Доказано, что систематическое применение β₂-агонистов короткого действия у большинства больных МВ (рутинно перед занятиями кинезитерапией) замедляет деградацию респираторной функции [134, 135], что связано с БГР, которая выявлена у большинства пациентов [133]. Однако в редких случаях бывает парадоксальное ухудшение респираторной функции [136], поэтому назначение препаратов этой группы возможно только после проведения спирометрии с бронходилатационной пробой. Назначение высоких доз бронходилататора пролонгированного действия (100 мкг/сут сальметерола) 1 раз в сутки безопасно, сокращает число обострений хронического бронхита и курсов антибактериальной терапии [137], а также замедляет деградацию респираторной функции и улучшает оксигенацию в ночное время [138].

Добавление антихолинергического бронходилататора пролонгированного действия — тиотропия бромида — к базисной терапии взрослых пациентов в течение 6 мес позволило снизить тяжесть клинических симптомов (шкала Paggiaro) и повысить толерантность к физической нагрузке [139].

Муколитики — обязательная, патофизиологически обусловленная составляющая лечения МВ, обеспечивающая разжижение патологически вязкой мокроты больного и очищение бронхиального дерева. При МВ оправдано применение различных групп муколитических препаратов в сочетании, особенно при тяжелых состояниях. Возможна комбинация способов введения (ингаляционный, внутривенный, пероральный). Муколитики, применяемые при лечении острых и хронических бронхитов [ацетилцистеин (N-ацетилцистеин*), амброксол и их аналоги] назначаются и при лечении МВ в ингаляциях, внутрь и внутривенно. Исследование эффективности ацетилцистеина

(N-ацетилцистеина*) у больных МВ показало, что применение препарата увеличивает концентрацию глутатиона, обладающего антиоксидантным действием. Отмечен также муколитический эффект препарата [140]. Многолетний опыт применения этих препаратов свидетельствует об их хорошей переносимости и эффективности при лечении МВ. Амброксол при лечении МВ используется как муколитическое средство и как стимулятор синтеза сурфактанта [141]. Контролируемых исследований эффективности препарата у больных МВ в настоящее время не опубликовано.

Дорназа альфа — препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это генно-инженерный муколитик, копия человеческого фермента ДНКазы, который фрагментирует длинные цепи ДНК, высвобождающиеся из разрушенных ядер нейтрофилов и накапливающиеся в бронхиальном секрете, и таким образом улучшает реологические свойства мокроты [142]. С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [143–145]. Показано, что длительное лечение ДНКазой (от 2 до 4 лет) снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс ОФВ₁ у больных МВ, улучшает нутритивный статус, оказывает выраженное противовоспалительное действие: снижает концентрацию IL-8, нейтрофильной эластазы. Аналогичные результаты были получены М.Е. Hodson [146] в группе взрослых больных: снижение частоты обострения на 28% при однократной ингаляции в день и на 37% при двукратной ингаляции в день.

Ингаляции 7% раствора NaCl повышают концентрацию соли в бронхиальном секрете, что приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, снижает частоту обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования [147]. По данным проведенных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких у больных по сравнению с контрольной группой [147]. Показывая положительную динамику ОФВ₁ у пациентов, получавших лечение гипертоническим раствором, авторы отмечают высокую вариабельность результатов и значительную (до 30%) частоту побочных эффектов в виде кашля и бронхоспазма [148].

Добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты — препарат Гианеб[®] — обеспечивает защиту слизистой оболочки дыхательных путей от раздражающего действия соли в высокой концентрации, а также увеличивает увлажняющие свойства раствора.

Сухой порошок маннитола для ингаляций обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. Препарат улучшает гидратацию

дыхательных путей, способствуя диффузии внеклеточной жидкости [151]. Международное исследование по оценке эффекта от ингаляции сухого порошка маннитола на функцию легких при МВ показало устойчивый клинический эффект маннитола [152]. Рекомендуется предварительное использование бронходилататоров перед применением маннитола из-за риска возникновения бронхоспазма [149].

Эффективность муколитической терапии во многом зависит от качества проводимой кинезитерапии. Кинезитерапия — комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционные методики — перкуSSIONный массаж и постуральный дренаж много лет были основой дренажных процедур при МВ [153, 154]. Однако с возрастом пациентов растет их потребность в независимости, в том числе возможность проводить кинезитерапию без посторонней помощи. В связи с этим разработаны методики самостоятельных упражнений: аутогенный дренаж, цикл активного дыхания, хаффинг. Используется также флаттер, усиливающий вибрацию бронхиальной стенки, и РЕР-система (positive expiratory pressure) для создания положительного давления на выдохе и предотвращения экспираторного коллапса. Существуют работы, показывающие преимущество последней методики (РЕР-система) перед традиционными методиками [155] и флаттер-терапией [156] по критерию стабилизации респираторной функции.

В настоящее время существуют убедительные доказательства, что специфическая тренировка дыхательных мышц с помощью тренажеров дыхательной мускулатуры улучшает функцию дыхательной мускулатуры больных МВ, уменьшает тяжесть одышки и улучшает физическую работоспособность [157, 158].

Тренировку можно проводить в домашних условиях с помощью портативных, простых в использовании приборов. Тренировка дыхательных мышц проводится созданием порогового давления во время вдоха с помощью механического инспираторного клапана. Пороговое инспираторное давление задается индивидуально, так как зависит от силы дыхательной мускулатуры пациента. Ежедневные упражнения в течение 6 нед позволили достоверно улучшить вентиляционную функцию легких, снизить одышку и повысить толерантность к физической нагрузке [159].

Антибактериальная терапия

В силу прогрессивно прогрессирующего течения хронической респираторной инфекции при МВ антибактериальная терапия требует активного и систематического подхода. Во многих исследованиях было показано снижение интенсивности воспалительного процесса в результате назначения адекватной антибактериальной терапии [160]. Одним из приоритетных направлений в увели-

чении продолжительности жизни и улучшении прогноза при МВ является дальнейшая разработка стратегии оптимальной антимикробной терапии. В настоящее время существует несколько опубликованных зарубежных согласительных документов и рекомендаций по антибактериальной терапии при МВ [162, 163]. В 2014 г. опубликован Российский национальный консенсус по антимикробной терапии [161]. До настоящего времени нет единого мнения о том, как долго и как часто следует применять антибиотики у больных МВ. Отмечается отчетливая тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения хронического бронхита) назначению антибиотиков и более длительному их применению, а также к проведению плановых курсов антибактериальной терапии с профилактической целью.

На ранних этапах заболевания бронхиальный секрет больных МВ инфицирован преимущественно золотистым стафилококком и в меньшей степени гемофильной палочкой. При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *Staph. aureus*, назначаются курсы антибиотикотерапии продолжительностью до 2 нед.

Чаще применяются противостафилококковые таблетированные антибиотики (оксациллин, цефалоспориновые антибиотики I–II поколения, макролиды, ко-тримоксазол, клиндамицин, фузидиевая кислота, рифампицин). При тяжелом обострении гнойного бронхита или пневмонии стафилококковой этиологии широко применяются цефалоспориновые антибиотики I–III поколения парентерально (табл. 8.53). При обострении, вызванным MRSA (метициллинорезистентным стафилококком), следует назначать ванкомицин, линезолид, цефтаролина фосамил. Кроме этого, проводится длительное лечение, направленное на эрадикацию MRSA, включающее лечение легочных и внелегочных источников возбудителя (туалет носоглотки, гастростомы, внутривенных портов, ингаляции ванкомицина, таблетированные курсы линезолида, рифампицина, фузидовой кислоты) (см. табл. 8.53).

В бронхиальном секрете большинства больных с возрастом начинает доминировать синегнойная палочка [164]. При высеве синегнойной палочки рекомендованы курсы внутривенной антибактериальной терапии с использованием не менее двух антибактериальных препаратов продолжи-

Таблица 8.53. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения
Амоксициллин	50–1000 мг/кг	1 г 4 раза	Внутрь
Цефаклор	<1 года: 125 мг 3 раза. 1–7 лет: 250 мг 3 раза. >7 лет: 500 мг 3 раза	500 мг 3 раза	Внутрь
Цефуроксим	6 мес–1 год: 75 мг 2 раза. 1–4 года: 100 мг 2 раза. 5–10 лет: 150 мг 2 раза. 11–12 лет: 250 мг 2 раза	500 мг 2 раза	Внутрь
Азитромицин	>6 мес: 10 мг/кг в день. 15–25 кг: 200 мг. 26–35 кг: 300 мг. 36–45 кг: 400 мг	500 мг 1 раз (курс 3–5 дней)	Внутрь
Кларитромицин	<8 кг: 7,5 мг 2 раза. 1–2 года: 62,5 мг 2 раза. 3–6 лет: 125 мг 2 раза. 7–9 лет: 187,5 мг 2 раза. >10 лет: 250 мг 2 раза	500 мг 2 раза	Внутрь
Клиндамицин	20–30 мг/кг	600 мг 4 раза	Внутрь
Ко-тримоксазол	6 нед–5 мес: 120 мг 2 раза. 6 мес–5 лет: 240 мг 2 раза. 6–12 лет: 480 мг 2 раза. При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	960 мг 2 раза. При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 100%	Внутрь
Оксациллин	100 мг/кг	2 г 3–4 раза	Внутрь
Цефтриаксон	50–80 мг/кг	4 г 1 раз	Внутривенно
Рифампицин	10–20 мг/кг	0,6–1,2 г	Внутрь
Ванкомицин	40 мг/кг в 4 введения	1 г 2 раза	Внутривенно
Линезолид	20 мг/кг	600 мг 2 раза	Внутрь, внутривенно
Цефтаролин	Не назначается	600 мг 2 раза	Внутривенно

тельностью 14–21 день, при появлении признаков обострения хронического гнойно-воспалительного процесса в легких или в плановом порядке — каждые 3 мес [165]. Частое назначение курсов системных антибиотиков основано на наблюдении, что показатели легочной функции улучшаются во время проведения антибактериальной терапии, и этот эффект сохраняется в течение 1–2 мес после завершения курса. Таким образом, режим ежеквартального проведения курсов антибактериальной терапии позволяет восстанавливать легочную функцию и поддерживать ее в стабильном состоянии.

С возрастом больного МВ растет число обострений хронического инфекционного процесса в легких. Критериями начинающегося обострения являются: повышение температуры тела, снижение массы тела, обнаружение новых возбудителей в мокроте, кровохарканье, усиление кашля, усугубление одышки, увеличение количества мокроты. Объективными показателями обострения могут служить десатурация гемоглобина, снижение ОФВ₂ на 10% и более, изменения в рентгенологической картине [166].

Выбор антибактериальных препаратов зависит от результата микробиологического исследования мокроты и антибиотикограммы. Наиболее часто применяемыми сочетаниями противосинегнойных препаратов являются карбоксипенициллины,

β-лактамы антибиотики или цефалоспорины III, IV поколения в сочетании с аминогликозидами (табл. 8.54), фторхинолонами. Препараты из группы хинолонов, чаще всего дифторированный хинолон ципрофлоксацин, — единственная группа противосинегнойных препаратов, обладающих удобством приема внутрь, часто применяется для лечения обострений легкой и средней степени тяжести.

Курсы противосинегнойной терапии проводятся в следующих случаях.

1. При первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* в целях предупреждения развития хронической синегнойной инфекции.
2. Плановые курсы у больных хронической синегнойной инфекцией в целях предупреждения прогрессирования хронического гнойного бронхита.
3. При обострении хронического бронхита, пневмонии у больных хронической синегнойной инфекцией.

При тяжелом обострении хронического гнойного бронхита или пневмонии, вызванном возбудителями *Burkholderia cepacia complex*, рекомендуется комбинация из 2 или 3 антибиотиков (например: фторхинолоны + цефалоспориновые антибиотики III–IV поколения или карбапенемы либо хлорамфеникол + цефтазидим). Цефтазидим, меропенем, имипенем, ципрофлоксацин приме-

Таблица 8.54. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высевах из бронхиального секрета синегнойной палочки

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин	15–30 мг/кг	700–1000 мг	Внутривенно	1
Концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения не более 30 мкг/мл				
Гентамицин Тобрамицин	10 мг/кг	10 мг/кг	Внутривенно	1
Пиковая концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения >10 мкг/мл, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) <1 мкг/мл				
Ципрофлоксацин	15–40 мг/кг	1,5 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	Внутривенно	2
Цефтазидим	150–250 мг/кг	6–9 г	Внутривенно	2
Цефепим	100–150 мг/кг	4–6 г	Внутривенно	3
Цефоперазон	50–100 мг/кг	6–12 г	Внутривенно	2–3
Пиперациллин + тазобактам	360 мг/кг	13,5–20,25 г	Внутривенно	3–4
Тикарциллин + клавулановая кислота	320–360 мг/кг	9,60–19,2 г	Внутривенно	3–4
Карбенициллин	250–400 мг/кг	20–30 г	Внутривенно	6
Имипенем	50–100 мг/кг	2–4 г	Внутривенно	3–4
Меропенем	60–120 мг/кг	3–6 г	Внутривенно	3
Дорипенем	Не применяется	1,5 г	Внутривенно	3
Азтреонам	30–50 мг/кг	6–8 г	Внутривенно	2–4
Азлоциллин	50–100 мг/кг	15–25 г	Внутривенно	3–4

няются в максимальных дозах, рекомендованных для синегнойной инфекции [167].

Следует отметить парадоксальную чувствительность *Burkholderia cepacia complex* и *Stenotrophomonas maltophilia* к Ко-тримоксазолу* [триметоприм + сульфаметоксазол], а также чувствительность *Burkholderia cepacia complex* к хлорамфениколу, доксициклину, миноциклину [168, 169].

Частые госпитализации, связанные с внедрением тактики активной терапии, в значительной степени нарушают течение повседневной жизни пациента, слишком часто прерывая работу или учебу. Внутривенная антибактериальная терапия в домашних условиях широко применяется во многих специализированных центрах. В настоящее время нет единого мнения о сравнительной эффективности антибактериальной терапии в стационаре и на дому [170, 171].

Суммируя накопленный опыт, J. Thornton, R. Elliott и соавт. пришли к выводу, что работы, доказывающие тождество клинической эффективности внутривенной терапии в домашних условиях и стационаре, анализируют, как правило, результаты одного курса антибактериальной терапии. При оценке сравнительной эффективности двух видов лечения на протяжении длительного времени (1 год и более) становится очевидным более выраженный клинический эффект после лечения в условиях стационара [172–174].

Сравнительный анализ качества жизни больных МВ в зависимости от подхода к организации плановой антибактериальной терапии позволяет сделать вывод о более благоприятном влиянии на социальную и ментальную сферы больных амбулаторного метода ведения [175]. При домашнем лечении значительно менее нарушается течение повседневной жизни больного, не прерывается его работа или учеба. Сокращение числа госпитализаций позволяет избежать перекрестного инфицирования больных, а также уменьшает материальные затраты, связанные с госпитализацией. Необходимы дальнейшие работы по оценке результатов домашнего лечения (в том числе и парентерального введения антибиотиков) и разработке методов повышения его эффективности.

При тяжелой форме обострения необходимо госпитализировать пациента. Безусловными показаниями к госпитализации амбулаторного больного являются фебрильная температура, признаки ОДН, кровохарканье и пневмоторакс [167].

Ингаляционная антибактериальная терапия

Ингаляционная антибактериальная терапия назначается как самостоятельно, так и в дополнение к пероральной и парентеральной антибактериальной терапии при МВ для достижения более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете. Тактика ингаляционной антибактериальной терапии при МВ описана в консенсусах [161] и ряде литературных обзоров [163, 166, 167,

176]. Разработаны специальные ингаляционные формы (растворы и порошки для ингаляций) для колистиметата натрия, тобрамицина, азтреонама, лизина, левофлоксацина, ципрофлоксацина, амикацина и фосфомицина.

В России в настоящее время широко используются ингаляционные формы тобрамицина и колистиметата натрия. Многочисленные мультицентровые испытания [177, 178] доказали безопасность и клиническую эффективность ингаляционного тобрамицина, снижение числа обострений, улучшение респираторной функции и уменьшение колонизации синегнойной палочки в группе больных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой.

Колистиметат натрия в ингаляциях применяется у больных МВ для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, более 20 лет, однако контролируемых исследований мало. Исследование 40 пациентов с МВ показало, что ингаляция колистиметата натрия уменьшает симптоматику и замедляет деградацию показателей ФВД [180, 181]. В сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина ингаляционный колистиметат натрия приводил к эффективной эрадикации *P. aeruginosa* на 24 мес у более чем 80% получавших лечение пациентов с МВ [182].

Для ингаляции антибиотиков в форме раствора рекомендуется использовать компрессорные ингаляторы, а также электронные небулайзеры, в основе работы которых лежит распыление жидкости в результате вибрации пьезоэлемента и просеивания жидкости через мельчайшие отверстия в металлической мембране — mesh(сито)-технология. [179]. Для тобрамицина и колистиметата натрия разработана и зарегистрирована порошковая ингаляционная форма. Простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход могут увеличить приверженность больных к лечению. Однако порошковая форма антибиотика чаще, чем раствор, вызывает кашель, и его эффективность зависит от инспираторного потока пациента, что ограничивает использование препаратов у определенной группы больных [183, 184].

Ежедневная ингаляционная терапия больного МВ строится следующим образом: процедуры начинаются с ингаляции бронходилататора, если это показано, затем — ингаляции и/или таблетированный прием муколитика, затем через 10–15 мин — кинезитерапия, откашливание, после паузы — ингаляция антибиотика.

Лечение осложнений

Течение МВ отмечено ростом числа осложнений, требующих интенсивной терапии. Это пневмоторакс, легочное кровотечение, ателектаз, ОДН [185].

Пневмоторакс. Самой частой причиной пневмоторакса при МВ является разрыв субплевральных булл. Пневмоторакс является плохим прогно-

стическим признаком. В анализе на базе Кохрейн 2012 г. отмечено, что в 1990–1999 гг. смертность среди больных пневмотораксом в анамнезе составила 48,6%, без пневмоторакса — 12,2% [186]. Рецидив пневмоторакса возможен в 50–70% случаев. Пневмоторакс объемом менее 15% не требует инвазивных вмешательств. Для ускорения процесса разрешения пневмоторакса следует назначить кислород (3–4 л/мин). При объеме более 15% необходимо активное дренирование плевральной полости. При отсутствии эффекта в течение 5–7 дней, а также при повторном пневмотораксе проводят плевродез, плевроэктомию, прошивание или лазерную абляцию субплевральных булл. Плевродез и связанные с ним технические сложности при пересадке легких не служат противопоказанием к включению пациента в лист ожидания трансплантации [187].

Кровохарканье

С возрастом больного МВ увеличивается частота возникновения кровохарканья, оно развивается у 9% больных [188]. Чаще всего кровохарканье является симптомом обострения хронического инфекционного процесса и требует назначения антибактериальной терапии. Основным источником кровотечения являются патологически расширенные бронхиальные артерии. Эффективность препаратов витамина К, антифибринолитических препаратов, компонентов крови в данном случае не доказана, однако эти препараты применяются на этапах консервативного лечения [189]. Массивное легочное кровотечение угрожает жизни больного. Процедура выбора в этом случае — ангиография с эмболизацией бронхиальных артерий. Успех при эмболизации бронхиальных артерий достигается в 90–95% случаев [190]. Однако в 26–46% случаев после эмболизации бронхиальных артерий происходят повторные эпизоды кровохарканья или легочного кровотечения.

Острая дыхательная недостаточность

Главная причина смерти больных МВ — ОДН. Чаще ОДН формируется на фоне уже существующей ХДН. Толчком к развитию ОДН являются обострение инфекции, пневмоторакс, ателектаз, электролитные нарушения. Основным подходом к лечению ОДН при МВ служит устранение причины обострения: антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая терапия, терапия глюкокортикоидными препаратами, разрешение пневмоторакса, кислородотерапия, респираторная поддержка. Кислородотерапия — основной метод в лечении гипоксемической ДН, обычно достаточно небольших потоков (1–3 л/мин). Задачами длительной (более 15 ч/сут) кислородотерапии является поддержание значений P_aO_2 более 60 мм рт.ст., SpO_2 более 90%. При рефрактерной гипоксемии или при нарастании гиперкапнии, респираторного ацидоза и утомления дыхательной

мускулатуры больного необходима респираторная поддержка.

Госпитальная летальность больных МВ при ИВЛ составляет 70–100% [191, 192]. Об этом важно помнить, принимая решение о ведении пациента в терминальной стадии болезни. Если пациент не находится в листе ожидания трансплантации легких, если ОДН развивается на фоне терминальной стадии заболевания и проведение вентиляции легких может лишь продлить и усугубить предсмертное страдание больного, от такого вмешательства следует воздержаться [193]. Напротив, если состояние больного до развития ОДН не расценивалось как терминальное и причина ОДН разрешима, то респираторная поддержка является оправданным и жизнеспасующим мероприятием. НВЛ является безопасным и эффективным методом терапии ОДН, который позволяет свести до минимума число инфекционных и механических осложнений, повышает выживаемость больных [194]. После разрешения ОДН НВЛ может применяться для терапии сохраняющейся тяжелой, но стабильной ХДН. Проведение НВЛ возможно в отделениях пульмонологического профиля, терапевтических отделениях, в домашних условиях. У больных, переживших эпизоды ОДН, находящихся в состоянии ХДН, долгосрочные перспективы связаны только с возможностью проведения трансплантации легких. В этом случае НВЛ приобретает роль «моста к трансплантации». С 2011 г. в России работает совместная программа НИИ пульмонологии ФМБА России и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по трансплантации легких у больных МВ.

Трансплантация легких

Трансплантация легких — еще один шанс для больных МВ, после того как ресурсы медикаментозной терапии исчерпаны. Пересадка легких может значительно удлинить продолжительность и улучшить качество жизни больных МВ.

Показаниями к трансплантации при МВ являются выраженная ДН с ОФВ₁ менее 30% должного, отсутствие противопоказаний, активное желание больного. В большинстве трансплантационных центров мира при МВ производится в основном двусторонняя пересадка легких, возможна также пересадка комплекса легкие–сердце с последующей процедурой «домино», т.е. с пересадкой сердца больного МВ другому реципиенту. В связи с выраженной нехваткой донорских органов иногда проводится пересадка от живых доноров — по одной доле от каждого из родителей, однако эта операция вызывает множество этических возражений.

В соответствии с данными отчета International Society for Heart and Lung Transplantation за 2015 г. пациенты МВ составили третью по численности группу больных в мире, которым выполнялась пересадка легких. Среди всех пациентов,

перенесших трансплантацию легких в последние 10 лет, МВ составил 16,2% всех показаний к трансплантации легких. Выживаемость больных после трансплантации неуклонно растет (медиана выживаемости после пересадки легких составляет 7,1 года). Следует отметить, что пациенты с МВ, перенесшие пересадку легких, имеют более высокую выживаемость (медиана выживаемости у больных МВ после пересадки легких составляет 8,6 года) по сравнению с пациентами с ХОБЛ или легочным фиброзом, что, вероятнее всего, можно объяснить молодым возрастом больных МВ и редким наличием у них сопутствующих заболеваний, чем в более старших возрастных группах [195].

Генная терапия

Еще одной надеждой больных МВ и их врачей является генная терапия. С помощью генно-инженерных технологий клонирована комплементарная ДНК, кодирующая белок МВТР, и ведутся активные поиски метода доставки этого гена в эпителиальные клетки бронхов. Доказано, что 10% уровень нормального МВТР достаточен, чтобы защитить дыхательные пути от развития патологического процесса. Проведены клинические испытания с использованием вирусных векторов и невирусных носителей (катионные липосомы, полимеросомы) [196]. Препятствием к получению клинически значимого результата стали низкий уровень переноса генной конструкции в эпителиальные клетки, невысокий уровень и преходящий характер экспрессии гена, развитие иммунного ответа на белок вектора, а также развитие как местных, так и системных воспалительных реакций. Однако Консорциум по генной терапии Великобритании продолжает испытания, так как в случае успеха наступит новый этап в лечении МВ — этап этиологического подхода к лечению этого заболевания.

Патогенетическая терапия

С 2012 г. в клиническую практику вошла новая группа препаратов, восстанавливающих функцию белка МВТР. Они подразделяются на 2 группы:

- корректоры, которые обеспечивают процессинг мутантного белка МВТР (мутации II класса) к апикальной мембране;
- потенциаторы — препараты, направленные на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов). Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка МВТР, располагающиеся в апикальной мембране [197].

Первый одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США к применению потенциатор ивакафтор показан для пациентов с так называемой «кельтской» мутацией III класса G551D (с 2014 г. список пополнен мутациями G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E,

S1251N, S1255P и G1349D). Он активизирует действие транспортного белка. Клинические исследования пациентов, имеющих хотя бы одну мутацию G551D, демонстрировали существенное клиническое улучшение, сопровождаемое увеличением ОФВ₁ на 10,6% должных значений, снижение риска легочных обострений на 55%, прибавку массы тела и улучшение качества жизни [198].

В 2015 г. было одобрено клиническое применение препарата Оркамби® (лумакафтор + ивакафтор: корректор + потенциатор МВТР) для лечения больных с одной или двумя мутациями F508del — самой распространенной мутацией при МВ [199].

Заключение

Таким образом, МВ является генетически детерминированным заболеванием, основной патогенетический механизм которого связан с увеличением вязкости секрета экзокринных желез. При этом патология легких определяет клиническую картину и тяжесть течения болезни и является одной из наиболее частых причин смерти при МВ. Патоморфология легких определяется наличием множественных бронхо- и бронхиолоэктазов, выраженным воспалением, приводящим к структурным изменениям легочной ткани с развитием буллезной эмфиземы. Лечение больных МВ основано на комплексной терапии с применением антибактериальных, муко- и бронхолитических препаратов в сочетании с ферменто- и кинезитерапией. Перспективы лечения связаны с дальнейшей разработкой антибактериальной терапии, методов трансплантации, восстановлением функции белка МВТР и генетической коррекцией основного дефекта МВ.

Список литературы

См. @+

8.8. Бронхоэктазы

А.Г. Чучалин

Определение

Под БЭ принято понимать особое состояние бронхиального дерева, которое проявляется дилатацией бронхов или же их эктазией. Два близких термина, однако в них вкладывается разный смысл. Феномен расширения просвета дыхательных путей можно наблюдать у спортсменов в период активных физических нагрузок; у больных БА, которые при обострении заболевания часто интенсивно используют β_2 -агонисты, и при некоторых других состояниях. В этих случаях дилатация бронхов носит преходящий адаптивный характер.

Термин «эктазия» (от греч. *ektasis* — растягивание, растяжение) подразумевает органическое

расширение просвета бронха. БЭ могут приобретать форму цилиндра (цилиндрические БЭ), мешочка (мешотчатые БЭ), возможно веретенообразное расширение бронхов (варикозные БЭ) и, наконец, могут быть представлены в виде кист (кистозная дегенерация бронхиального дерева).

Классификация

В современной клинической практике используется целый ряд терминов, которые отражают многообразие проявлений БЭ и механизмов их образования; ниже приводится краткая характеристика каждого из них.

Ателектатические БЭ развиваются в зоне обширных ателектазов легочной ткани; паренхима легких приобретает вид «пчелиных сот». Атрофические БЭ развиваются в зоне атрофически измененной и истонченной стенки бронха. Врожденные БЭ образуются в период развития плода; они локализируются в нижних отделах легких и часто сочетаются с аномалиями развития респираторной системы. Гипертрофические БЭ характеризуются гипертрофией гладких мышц бронхов и увеличением толщины их стенок. Деструктивные или мешотчатые БЭ возникают при гнойном воспалительном процессе в дыхательных путях. Острые БЭ развиваются в период гнойно-деструктивных легочных заболеваний (некротическая пневмония, абсцесс и другие гнойные заболевания легких). Диспластические БЭ проявляются в первый год жизни ребенка и возникают вследствие неполноценного развития хрящевой ткани. Подобный тип БЭ часто развивается при бронхолегочной дисплазии у детей, родившихся с низкой массой тела. Постбронхитические БЭ развиваются у больных в период обострения хронического бронхита. Патогенетический механизм развития данного типа БЭ связывают с дистрофическими изменениями стенки бронха. Постстенотические БЭ возникают при стенозе бронха, в дистальном отделе которого скапливается воспалительный секрет. Высокая протеолитическая активность воспалительного экссудата является причиной деструкции стенки бронха. Типичным представителем ретенционных БЭ является бронхоэктазия при МВ; тонус бронха снижен, в его просвете скапливается густой вязкий секрет. Сухие БЭ характеризуются тем, что в их просвете отсутствует воспалительный секрет, но при этой форме бронхоэктазии часто возникает кровохарканье, и в более тяжелых случаях — легочное кровотечение, что является причиной выделения их в отдельную форму. Тракционные БЭ возникают на фоне фиброзного процесса в легочной ткани и характеризуются утолщением стенки бронха, расширением их просвета и смещением бронхо-сосудистого пучка. Варикозные БЭ характеризуются чередованием участков расширенного и суженного просвета бронхов. Цилиндрические

БЭ имеют форму цилиндра; они наиболее часто диагностируются в клинической практике [3].

Описанная выше характеристика БЭ, в строгом смысле слова, не является классификацией; чаще всего описывается их форма: цилиндрические БЭ, мешотчатые, веретенообразные (варикозные) и кистозная дегенерация бронхиальной стенки. Реже можно встретить указание на характер ремоделирования бронхов: гипертрофические БЭ, атрофические, диспластические, а также тракционные, ретенционные, т.е. при описании БЭ прибегают к разным характеристикам измененной анатомической структуры бронхов.

В отечественной медицинской школе длительное время прибегали к термину «бронхоэктатическая болезнь». В лечебных стационарах бывшего СССР, особенно в послевоенный период, концентрировалось значительное количество больных, у которых в клинической картине доминировали рецидивирующие инфекционные заболевания дыхательных путей.

А.Я. Цигельник обобщил опыт военного и послевоенного времени в монографии «Бронхоэктатическая болезнь», вышедшей в свет в 1948 г. [6]. В последующие годы, когда наступила эра антибиотиков и их стали широко назначать при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, бронхоэктатическая болезнь существенно изменила свое течение, и постепенно отказались от этого термина. В настоящее время в клинической практике термин «бронхоэктатическая болезнь» практически не применяется, и, более того, стали все чаще описывать неинфекционную природу развития БЭ, так что значительно сократилась доля идиопатических БЭ. Большую роль в современной клинической практике играет имидж-диагностика органов дыхания, исследования иммунологического статуса, проводится генотипирование больных БЭ, а также исследуется микробиота респираторной системы.

Эпидемиология

Эпидемиология БЭ изучена недостаточно; в разных регионах мира она имеет разную степень распространенности. В странах, в которых часто встречаются больные туберкулезом, отмечается более высокая распространенность БЭ. Большую роль в выявлении БЭ играет КТ. В лечебных учреждениях, в которых этот метод имидж-диагностики широко внедрен, БЭ встречаются относительно часто.

В США Национальным институтом здоровья проведено исследование по эпидемиологии БЭ и установлено, что более 110 000 человек в стране страдают БЭ. С возрастом количество людей с БЭ возрастает до 272 на 100 000 населения, в то время как среди молодой популяции БЭ не превышают 4 больных на 100 000; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [5]. В последние годы об-

суждается роль нетуберкулезного микобактериоза, особенно это касается пациентов, у которых БЭ локализованы в средней доле или же в язычковом сегменте левого легкого. В современных клинических рекомендациях обращают внимание на необходимость прибегать к молекулярно-генетическим методам исследования для подтверждения микобактериальной природы БЭ.

Патогенез

В основе патогенеза БЭ лежит несколько механизмов, которые в конечном счете приводят к развитию тракционных, дилатационных БЭ. Другим механизмом развития БЭ является ослабление эластической тяги стенки бронха. Легкие находятся в расправленном состоянии за счет отрицательного внутриплеврального давления и наличия хрящевых колец трахеи, крупных и средних бронхов. Фиброзные изменения легочной ткани, которые можно наблюдать при таких заболеваниях, как саркоидоз, интерстициальные пневмонии и др., приводят к фиксированной тракции бронхов. Пульсационная дилатация бронхов больше связана с инфекционными рецидивирующими процессами дыхательных путей. Типичным примером может служить развитие этого типа БЭ при аспергиллезе. Ингаляционный путь проникновения аспергилл приводит к образованию в просвете дыхательных путей вязкого секрета, оказывающего компрессионный эффект на просвет бронха. Большая роль, конечно, отводится воспалительному процессу стенки бронха. Третий патогенетический механизм связывают с ослаблением эластической тяги просвета дыхательных путей. Чаще всего этот тип БЭ встречается при перенесенном инфекционном заболевании бронхолегочной системы. Снижение эластической тяги дыхательных путей отмечают также при некоторых наследственных формах заболеваний, для которых одним из характерных признаков является развитие БЭ. Так, БЭ можно наблюдать при синдромах Марфана, Вильямса–Кемпбелла, Мунье–Куна. При БЭ во время проведения бронхоскопии можно наблюдать коллапс бронхов, что отражает нарушение эластической тяги стенки бронха.

Ниже рассматривается так называемый *порочный круг* [1] воспалительного процесса, которому в патогенезе БЭ придается центральная роль. Дыхательные пути непосредственно соприкасаются с окружающей средой; эволюционно развилась система защиты дыхательных путей от проникновения в организм человека вирусов, бактерий, грибов и их ассоциаций. Механизмы защиты включают макрофаги, ДК, нейтрофилы, функция которых состоит в том, чтобы поддерживать иммунную защиту легких. Другими механизмами защиты являются кашлевой рефлекс, мукоцилиарный эскалаторный механизм, а также антимикробные пептиды, такие как лизоцим, де-

фензины, лейкоцитарный ингибитор протеиназ, секреторный IgA и Т-эффекторные лимфоциты. Определенную патогенетическую роль в развитии БЭ играют формирование в просвете дыхательных путей вязкого секрета и нарушение механизмов его клиренса. Этот механизм может играть центральную роль при колонизации на поверхности слизистой оболочки бронхов таких патогенов, какими является *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa*. В просвете бронха депонируются клетки воспаления: нейтрофилы, лимфоциты, мононуклеары. Колонизация микроорганизмами коррелирует с такими биологическими маркерами, какими являются IL-8, -1 β , фактор некроза опухоли; на системный характер воспалительной реакции указывает повышение секреции E — селектина, адгезивных молекул-1. В конечном счете трансмуральный воспалительный процесс приводит к нарушению анатомической архитектуры стенки бронха.

При МВ и ПЦД основными патогенетическими механизмами развития БЭ являются скопление вязкого воспалительного секрета в просвете дыхательных путей и нарушение механизмов его эскалации. Разрушение стенки бронха происходит под воздействием высокой протеолитической активности нейтрофильной эластазы и металлопротеиназ. В стенке бронха могут образовываться микроабсцессы, в которых колонизируются патогенные микроорганизмы. В воспалительных очагах создаются благоприятные условия для дальнейшего роста микроорганизмов, так как нарушаются их опсонизация и клиренс продуктов фагоцитоза из воспалительных участков стенки бронха. Некротические нейтрофилы высвобождают в большом количестве ДНК, которая оказывает влияние на вязкость бронхиального секрета. Данный механизм играет ключевую роль в развитии БЭ при МВ.

Эфферозитоз — процесс фагоцитоза нейтрофилами апоптотических клеток. Он реализуется через фосфатидилсерин клеток в цикле апоптоза и рецепторов фосфатидилсерина на поверхности макрофагов. Однако у больных БЭ эти механизмы ингибируются нейтрофильной эластазой, разрушающей фосфатидилсерин. Таким образом, осуществляется более глубокий процесс воспалительного повреждения стенки бронха.

Микробиология

Наиболее частыми микроорганизмами при БЭ являются *H. influenzae*, *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. В последние годы пристальное внимание уделяется исследованию микробиоты дыхательных путей. При БЭ наиболее часто выявляются такие возбудители, как *Veillonella*, *Prevotella*, а также *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*. Следует подчеркнуть возрастающую роль нетуберкулезного микобактериоза.

Социальное бремя этого типа инфекционного заболевания человека связано с трудностями диагностики, которая может быть осуществлена в экспертных лабораториях, а также в необходимости проводить длительное время антимикробную терапию. Локализация БЭ в средней доле и язычковом сегменте всегда подозрительна по НМТ. В клинических рекомендациях обращают внимание на диагностический поиск нетуберкулезного микобактериоза, если локализация БЭ приходится на среднюю долю правого легкого и язычковый сегмент левого легкого.

В 1984 г. [7] Costertone выдвинул гипотезу о роли биопленки в развитии персистирующей инфекции у человека. В настоящее время с биопленками связывают формирование резистентности микроорганизмов к антимикробным лекарственным средствам и рецидивирующему течению инфекционного процесса. Данная гипотеза получила свое подтверждение при изучении характера воспалительного процесса при МВ. Так, было установлено, что необходимо в 1000 раз повысить концентрацию антибиотиков, с тем чтобы элиминировать *P. aeruginosa* из дыхательных путей больного МВ [8]. Биопленка при МВ играет ведущую роль в формировании колонизации дыхательных путей полирезистентной к лекарственным средствам микробной флоры. Таким образом, для развития БЭ необходимы два условия: воспалительная реакция с локализацией в стенке бронха и нарушение дренажной функции бронха, его обструкция и снижение функциональной активности механизмов защиты.

Этиология

Бронхоэктазия не является болезнью *sui generis*, но как синдромокомплекс встречается при большой группе заболеваний; в табл. 8.55 приводится их список [1].

Ниже рассматриваются отдельные формы БЭ. В настоящее время все формы БЭ делятся на те, которые наблюдаются у больных МВ, и на те, у которых отсутствуют генетические признаки МВ.

На серии компьютерных томограмм (рис. 8.55–8.58), полученных при исследовании органов грудной клетки больных МВ, можно наблюдать разные формы БЭ: цилиндрические, варикозные, мешотчатые БЭ, а также кистозную дегенерацию бронхов, в просвете которых скопился воспалительный экссудат.

Муковисцидоз

Медиана выживаемости больных МВ превышает в настоящее время 40 лет и более [9]. В России достигнут значительный прогресс в лечении и ведении больных с этой формой легочного генетического заболевания: сформирован национальный регистр, проведено генотипирование и выделены

Таблица 8.55. Список заболеваний, при которых может развиваться бронхоэктазия

<p>Постинфекционная природа бронхоэктазии Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей у детей раннего возраста. Гранулематозы инфекционной природы. Некротизирующая пневмония у взрослых. Другие инфекционные заболевания дыхательных путей</p>
<p>Первичные иммунодефицитные состояния Дефекты гуморального иммунитета. Дисфункция нейтрофилов. Нарушение клеточного иммунитета. Смешанная природа дисрегуляции иммунного ответа</p>
<p>Система ААТ Дефицит ингибитора. Аномалии</p>
<p>Наследственные заболевания ПЦД. Синдром Марфана. Синдром Вильямса–Кэмпбелла. Синдром Мунье–Куна. Аномалии развития, карликовость. Синдром Картагенера</p>
<p>Неинфекционные воспалительные заболевания Саркоидоз. Ревматоидный полиартрит. Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). СКВ. Синдром Сьегрена. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона). Рецидивирующий полихондрит</p>
<p>Ингаляционные агенты и обструкция Аспирация и гастроэзофагеальная болезнь. Пневмония. Термические ожоги дыхательных путей. Постобструктивные состояния дыхательных путей. Инородные тела в дыхательных путях. Опухоли доброкачественные и злокачественные. Компрессия бронха извне. Аллергический бронхопультмональный аспергиллез/микозы</p>
<p>Смешанные причины ВИЧ-инфекция. Синдром желтых ногтей. Радиационное воздействие. Легочный фиброз</p>

больные с «жесткими» и «мягкими» генетическими формами заболевания. В плановом порядке проводится трансплантация легких. Одним из ведущих клинических синдромов при МВ являются БЭ. Они формируются в раннем детстве и с возрастом их количество заметно возрастает, происходит трансформация патогенов, колонизирующих дыхательные пути. Так, если в детские годы основным возбудителем дыхательных путей был *Staphylococcus aureus*, то с возрастом у больных МВ преобладают мукоидные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. У некоторых индивидуумов стали выделять штаммы нетуберкулезного микобактериоза. Бронхиальный секрет при МВ характеризуется

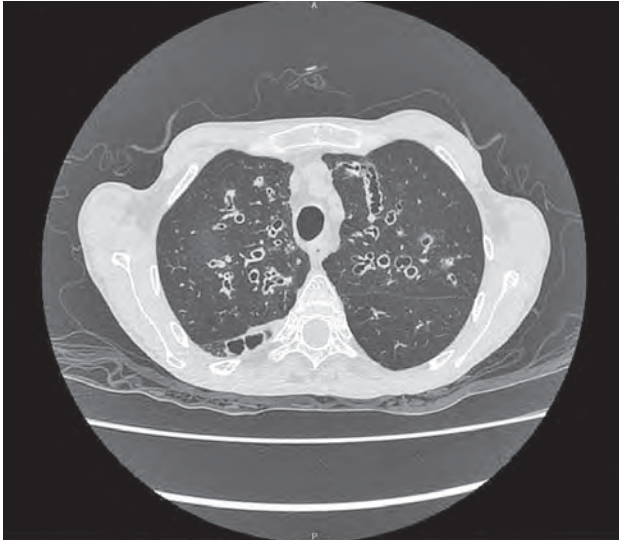


Рис. 8.55. Цилиндрические бронхоэктазы при муковисцидозе

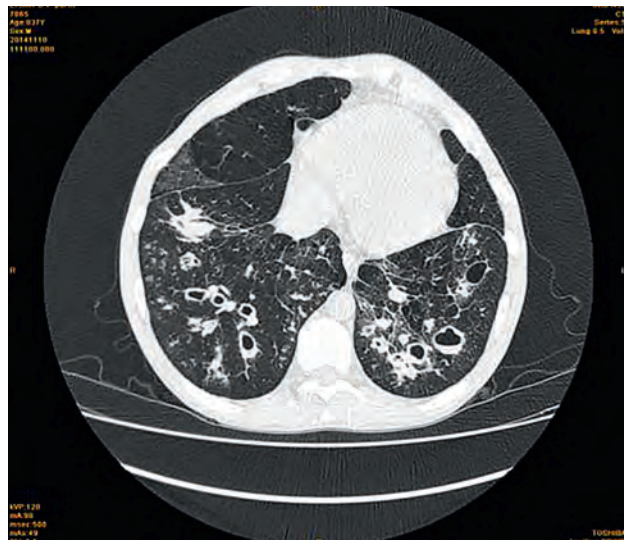


Рис. 8.56. Варикозные бронхоэктазы при муковисцидозе

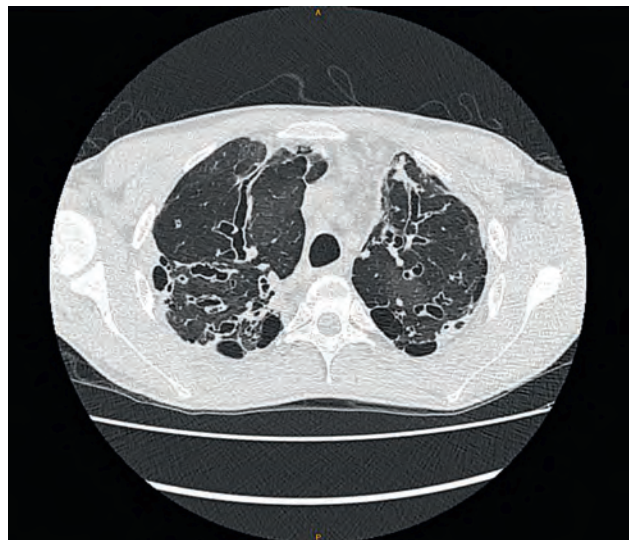


Рис. 8.57. Мешотчатые бронхоэктазы при муковисцидозе

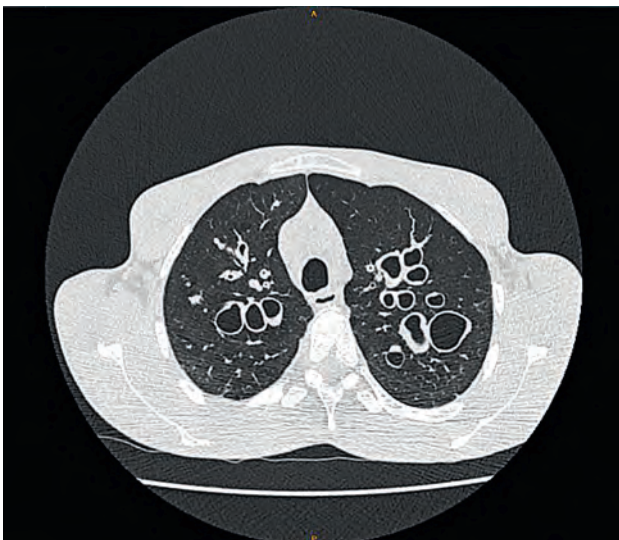


Рис. 8.58. Кистозные бронхоэктазы при муковисцидозе

высокой вязкостью; больным каждый раз с трудом во время приступа мучительного кашля удается удалить вязкий, тягучий бронхиальный секрет. Образование БЭ носит прогрессирующий характер; их форма самая многообразная: от цилиндрических до мешотчатых и кистозно-подобных БЭ. Большинство БЭ содержат гнойный секрет, создавая все предпосылки для рецидивирующего течения воспалительного процесса в дыхательных путях.

Синдром Янга

Близкой болезнью к МВ считается синдром Янга. Для него также характерно развитие БЭ и синуситов. Отличием от МВ служит нормальная функциональная активность гена *CFTR*, т.е. функциональная активность хлорного канала эпителиальных клеток не нарушена. Ожидается описание новых генетических форм, подобных МВ и БЭ. В России веден неонатальный скрининг для ранней диагностики МВ, и уже сейчас можно говорить о возможных новых фенотипах МВ.

Иммунодефициты

Дисрегуляция иммунного ответа — одна из причин развития БЭ. Первичные иммунные дефицитные состояния могут сопровождаться нарушением функциональной активности как гуморального, так и клеточного иммунитета; у ряда больных нарушен как В-клеточный, так и Т-клеточный иммунитет. Реже аномалии иммунной системы затрагивают функцию натуральных киллеров (NK), нейтрофилов и продукцию протеинов комплементарной системы.

Вариабельное иммунодефицитное состояние или приобретенная гипогаммаглобулинемия относится к числу наиболее частых форм дисрегуляции иммунного ответа. Мужчины и женщины одинаково часто болеют агаммаглобулинемией Брутона. Число циркулирующих «В»-лимфоцитов остается в пределах физиологических показателей, однако нарушены их дифференцировка и способность синтезировать АТ. Эти изменения в иммунологическом статусе являются предпосылкой к тому, что в организме человека, преимущественно в дыхательных путях, начинают колонизироваться такие микроорганизмы, как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae* и другие возбудители, включая грибы и нетуберкулезные микобактерии. В практических целях у больных БЭ рекомендуется исследовать уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, у некоторых из них концентрация иммуноглобулинов находится на предельно низком уровне. Особенно важно мониторировать иммунологический ответ при проведении вакцинации; как правило, после введения вакцин концентрация IgG и его подклассов (IgG2, IgG4) возрастает в несколько раз.

При гипогаммаглобулинемии больные получают заместительную терапию, которая также служит методом профилактики развития БЭ. Описаны случаи, при которых больные были склонны к рецидивирующей инфекции дыхательных путей; возбудители инфекционного процесса характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Данная клиническая картина встретилась при синдромах повышенной концентрации IgM и IgE (синдром Джоба). Описаны две формы синдрома с повышением концентрации иммуноглобулина IgE: аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная [10]. Генотипирование первой формы связывают с мутацией гена *STAT3* — он кодирует процесс активации транскрипции. Вторая форма данного синдрома изучена недостаточно, и точные патогенетические механизмы не описаны. Больные с синдромом гиперпродукции IgE особенно склонны к инфицированию микобактериями. Предполагается, что при данном синдроме нарушен синтез IFN- γ . Генетическая аномалия может коснуться как клеточного, так и гуморального иммунитета и клинически проявиться рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей с образованием БЭ. К таким синдромам относится синдром Вискотта—Олдрича, синдром атаксии-телеангиэктазии, а также синдром ДиДжорджи (гипоплазия вилочковой железы).

Таким образом, в современных клинических протоколах по ведению больных БЭ рекомендуется исследовать иммунный статус для того, чтобы исключить определенные дефициты иммунитета человека, которые могут сыграть патогенетическую роль в развитии БЭ [1]. Особенно это положение верно у больных, которые наблюдаются по поводу идиопатических БЭ и рецидивирующих инфекционных заболеваний, резистентных к антимикробной терапии.

α -1-Антитрипсин

Одной из причин развития БЭ может служить дефицит ААТ, с которым на начальном этапе изучения его патогенетической роли связывали только с развитием эссенциальной эмфиземы легких. Национальный институт здоровья (США) инициировал проведение широкого исследования по установлению роли ААТ в патогенезе ряда легочных и нелегочных заболеваний у человека. В процессе этого исследования выяснилось, что дефицит ААТ играет важную роль в развитии БЭ. У большинства больных БЭ не обнаруживается дефицит ААТ, однако доминирует гетерозиготный фенотип преимущественно MS и реже MZ, при этом общая концентрация ААТ остается в пределах нормальных величин [11]. Обращало на себя внимание, что при гетерозиготных формах ААТ наиболее частым возбудителем были нетуберкулезные микобактерии. Одной из форм БЭ

является его локализация в средней доли правого легкого — синдром средней доли. Как же часто встречается гетерозиготный фенотип ААТ в американской популяции? Ответ на поставленный вопрос дало исследование Национального института здоровья США, в котором было показано, что дефицит ААТ наблюдался у 9% обследуемого населения [12]. Однако роль гетерозиготных аномалий ААТ остается предметом дискуссий. У большинства больных этой серии отсутствовали клинические признаки обструктивной болезни легких и при проведении КТ органов грудной клетки также отсутствовали признаки эмфиземы легких. Авторы национального исследования приходят к выводу, что генетические аномалии ААТ служат фактором риска частых и рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей. Данный вывод подтверждается наблюдением над больными с эссенциальной эмфиземой легких, которые находились на заместительной терапии ААТ (Prolastin). Так, наблюдение над 74 больными, получающими заместительную терапию, показало, что у 56 инфекционные заболевания дыхательных путей практически прекратились, хотя до начала терапии Prolastin они были очень склонны к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. В экспериментальных исследованиях, в которых в дыхательные пути животного ингаляционно вводился ингибитор, отмечалось значительное снижение числа колоний *Pseudomonas aeruginosa* и их инвазии в слизистую оболочку дыхательных путей экспериментального животного. Эти экспериментальные данные могут лечь в основу новых показателей к назначению ААТ в борьбе с тяжелыми инфекционными заболеваниями респираторного тракта.

Патогенетическая основа назначения ААТ исходит из теории протеолиза-антипротеолиза. При инфекционном процессе в той или иной степени всегда возникает проблема дефицита ААТ, что и лежит в основе дисбаланса энзимов с протеолитической активностью и их ингибиторов. Необходимо отметить, что синтез ААТ происходит в эпителиальных клетках респираторного тракта и в гепатоцитах. Если генетическая аномалия ААТ при поражении печени проявится развитием фиброзного процесса, что можно наблюдать в детской популяции, то при вовлечении в процесс эпителиальных клеток респираторного тракта это проявится рецидивирующими инфекционными заболеваниями.

Shapiro и соавт. [14] продемонстрировали ингибирующее действие ААТ при репликации вируса иммунодефицита. Таким образом, возможно, будет развиваться еще одна область клинического применения ААТ. Chan и соавт. [15] исследовали процесс повышения ФА макрофагов при инвазии *Mycobacterium abscessus*, которая значительно возросла при добавлении в культуральную среду ААТ. Необходимо отметить, что нетуберкулезный микобактериоз является одним из серьезных осложнений у ВИЧ-инфицированных [1].

Однако следует подчеркнуть, что патогенетическая роль ААТ при развитии БЭ остается предметом научной дискуссии и необходима более строгая доказательная база генетической аномалии ААТ в развитии бронхоэктатического процесса дыхательных путей.

Хроническая обструктивная болезнь легких

БЭ стала часто выявляться у больных с ХОБЛ, чему в значительной степени способствовало широкое внедрение современных методов имидж-диагностики (КТ органов грудной клетки, КТ высоких разрешений, ядерно-магнитный резонанс, КТ с применением гелия, альвеолоскопия и др.). Частота БЭ возрастает по мере того, как нарастают признаки, свидетельствующие о тяжелом течении ХОБЛ, т.е. чем тяжелее протекает ХОБЛ, тем чаще выявляются БЭ. В НИИ пульмонологии доктор Г.Э. Поливанов провел исследование по ремоделированию дыхательных путей и эмфиземы легких у больных с ХОБЛ. В табл. 8.56 приводятся данные Г.Э. Поливанова о частоте распространенности БЭ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ [16].

На рис. 8.59 изображены реконструкция бронхиального дерева и наиболее типичные места расположения БЭ у больных ХОБЛ.

Таблица 8.56. Распространенность бронхоэктазов в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких (в процентах от каждой группы)

	I степень (n=6)	II степень (n=19)	III степень (n=15)	IV степень (n=16)
БЭ	0	21,0	26,6	47,4



Рис. 8.59. Реконструкция бронхиального дерева



Рис. 8.60. КТ больного с ХОБЛ тяжелого течения

На рис. 8.60 представлена компьютерная томограмма больного с ХОБЛ тяжелого течения; обращает на себя внимание диффузный характер БЭ.

Следует подчеркнуть, что БЭ способствуют новым обострениям болезни, часто превращая воспалительный процесс в непрерывно рецидивирующий. У больных с ХОБЛ, у которых течение болезни осложнилось развитием БЭ, отмечаются более низкие показатели ФВД. Martinez-Carcia и соавт. [17] продемонстрировали, что БЭ следует рассматривать как признак тяжелого течения ХОБЛ. При сочетании БЭ и ХОБЛ отмечалась более высокая летальность.

Первичная цилиарная дискинезия

Врожденные anomalies структурных и функциональных изменений РЭ могут стать причиной развития БЭ. У этой категории больных часто возникают инфекционные заболевания как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. Так, больные ПЦД часто болеют бронхитами, переносят повторные пневмонии, которые протекают на фоне рецидивов синуситов, отитов. ПЦД относится к числу аутосомно-рецессивных заболеваний и встречается с частотой 1 больной на 12 000 жителей. Если провести сравнение с МВ, то следует указать, что последний встречается в 5–6 раз чаще, чем ПЦД. В последние годы улучшилась диагностика данного генетического заболевания, что позволило более подробно изучить клинические проявления ПЦД. Современная трактовка характеризует ПЦД как гетерогенную группу заболеваний, которые можно различать по морфологическим изменениям ресничек, генотипированию и разной степени нарушения эскалаторной мукоцилиарной функции.

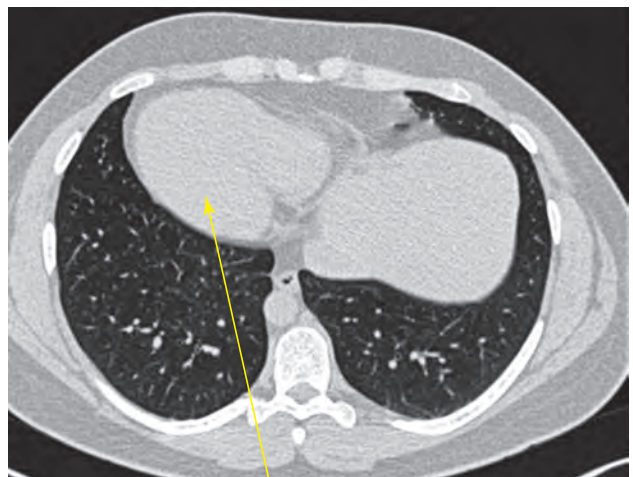
Аксонема является центральной морфологической структурой реснички. В норме она устро-

ена так, что включает девять пар микротрубочек. В центре аксономы находятся две микротрубочки, которые определяют направление биения ресничек мерцательного эпителия. В структуре аксономы выделяют также внешний и внутренний динеин (белок с АТФазной активностью, входящий в состав тубулин-динеинового хемомеханического преобразователя) и образует так называемые «ручки», связанные с микротрубочками. Девять пар микротрубочек соединены между собой нексинном. Наконец, периферические микротрубочки соединены центральными радиальными лучами. Направление биения ворсинок определяется ориентацией центральных микротрубочек. Описано несколько аномалий в структуре реснитчатого мерцательного эпителия. Среди гетерогенной группы структурных изменений РЭ выделяется отсутствие внешних и внутренних динеинов, что приводит к обездвиженности ресничек и последующему стазу бронхиального секрета. В клинической практике более изучена полная или же частичная картина *situs inversus*, известная под названием «синдром Картагенера».

На рис. 8.61, 8.62 представлены компьютерные томограммы больной с синдромом Картагенера (*situs inversus*), которая наблюдается в клинике по поводу частых инфекционных заболеваний дыхательных путей.

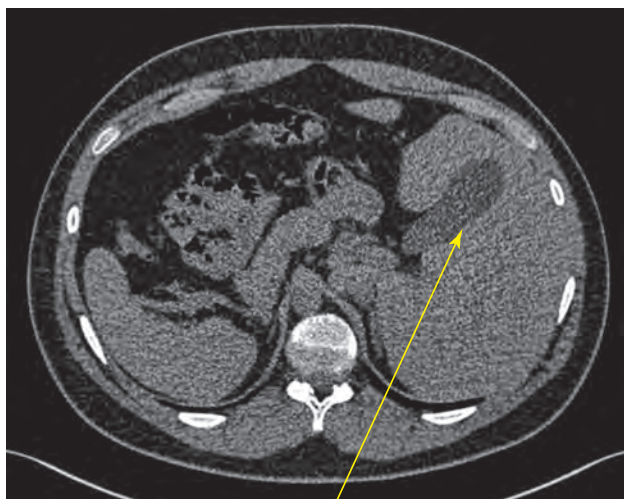
Этот синдром связывают с нарушением органной ориентации в период эмбриогенеза, который сопровождается также нарушением мобильности ресничек мерцательного эпителия. Нарушение функциональной активности ресничек мерцательного эпителия приводит к стагнации и аккумуляции бронхиального секрета, что создает благоприятные условия для колонизации микроорганизмов. В инфекционный патологический процесс включаются верхний отдел респираторного тракта: отиты, мастоидиты, синуситы, и ниж-

Молодая пациентка 1991 года рождения



Сердце расположено справа

Рис. 8.61. КТ грудной клетки при синдроме Картагенера



Печень и желчный пузырь расположены слева

Рис. 8.62. КТ брюшной полости при синдроме Картагенера

ний отдел — пневмонии, бронхиты, БЭ, которые являются результатом повторных инфекционных заболеваний. БЭ локализуются у большинства больных в верхних и средних долях легочных зон. При левосторонней локализации речь идет о поражении язычковых сегментов. У больных ПЦД, синуситами и БЭ наиболее вероятным возбудителем является *H. influenza*. Точный механизм подобного рода закономерности не установлен, предполагается дисфункция адаптивного иммунитета. При дефекте функции ресничек необходимо обращать внимание на нарушение подвижности сперматозоидов. Так, у мужчин часто развивается бесплодие из-за нарушенной подвижности сперматозоидов. Необходимо собирать анамнез, включая неонатальный период. У детей с нарушенной функцией РЭ часто развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Диагностика ПЦД нередко является проблематичной. Если дети в раннем возрасте склонны к респираторным рецидивирующим инфекционным заболеваниям, то всегда возникает необходимость исключить нарушение функции РЭ. Нарушение фертильности в мужской популяции побуждает к тому, чтобы исключить синдром Янга. Большим подспорьем являются данные КТ органов грудной клетки. При ПЦД наиболее характерным признаком служит появление очагов затемнения с центрилобулярной локализацией в нижней доли правого легкого. Эти изменения протекают на фоне хронического бронхита. «Золотым стандартом» является исследование структуры ресничек с помощью электронной микроскопии. В последние годы стали прибегать к высокоскоростной видеомикроскопии. Однако следует подчеркнуть, что воспалительный инфекционный процесс может снизить чувствительность данных методов, и они могут оказаться малоинформативными. Надежным диагностическим методом остается трансмиссионная микроскопия, которая позво-

ляет изучить анатомические нарушения структур ресничек. Так, с помощью данного метода можно установить нарушение структуры динеинового белка. Биение ресничек менее чем 11 в секунду рассматривается как признак ПЦД. Другой метод, который может быть применен для диагностики нарушенной функции ресничек, — сахаринный тест, позволяющий выделить пациентов с нарушенной функцией мукоцилиарного клиренса. В последние годы неинвазивным методом диагностики стало определение оксида азота в выдыхаемом воздухе. В отличие от больных БА, у которых повышена концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе, у больных ПЦД предельно низкая его концентрация, вплоть до нулевого содержания. В настоящее время оксид азота рассматривается в качестве биологического маркера астмы и ПЦД. Следует указать, что еще при одном состоянии определяется низкая концентрация оксида азота. Речь идет о больных, страдающих идиопатической формой легочной гипертензии.

Генетические исследования, проведенные у больных ПЦД, выявили несколько мутаций: *DNA11*, *DNAH5*, *DNAH11*. С экспрессией данных генов связано кодирование белка аксоном, с функцией которого связана их мобильность. В настоящее время ведутся исследования по установлению феномена генотип–фенотип.

Таким образом, диагностический алгоритм при феномене ПЦД включает данные анамнеза, физического обследования и специальных методов диагностики, как инвазивных, так и неинвазивных. В сборе анамнеза уделяется внимание рецидивирующим инфекционным заболеваниям как верхнего, так и нижнего отдела дыхательных путей, образование БЭ с преимущественной локализацией в нижних отделах легочных полей. Особое место занимают феномен *situs inversus* и фертильность лиц мужского пола. В диагностическом алгоритме внимание уделяется данным КТ органов грудной клетки, с помощью которой возможно локализовать БЭ, установить их форму и оценить в целом процесс ремоделирования дыхательных путей. Среди неинвазивных методов диагностики большая роль отводится исследованию оксида азота в выдыхаемом воздухе. Следует подчеркнуть, что для данной патологии характерны предельно низкие концентрации оксида азота. Наконец, в современной клинической практике необходимо стремиться к генотипированию ПЦД. «Золотым стандартом» в диагностике остается исследование биоптатов слизистой оболочки дыхательных путей с помощью электронной микроскопии, что желательно проводить в специализированных центрах.

Дефекты соединительной ткани

Другой причиной развития БЭ могут стать дефекты хрящевой ткани трахеи и крупных бронхов, а также нарушения структуры эластической ткани

легких. Хрящевая ткань трахеи и крупных бронхов играет важную физиологическую роль в респираторном цикле, фиксируя легочную структуру в период экспирации и кашля.

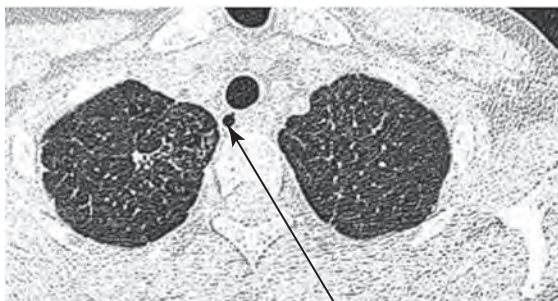
Синдром Мунье-Куна относится к числу врожденных аномалий развития трахеи и крупных бронхов и характеризуется мегалией последних. Дилатация дыхательных путей развивается вследствие дефекта развития эластической ткани и атрофии гладких мышц трахеи. Анатомическая структура дистального отдела дыхательных путей, как правило, имеет нормальное строение. Однако следует подчеркнуть, что для клинической картины данного аномального синдрома характерна рецидивирующая инфекция нижнего отдела дыхательных путей. При проведении КТ у этой категории больных могут выявляться дивертикулы трахеи и крупных бронхов. Последние могут встречаться и как самостоятельные проявления аномального развития бронхов. Болезнь может быть диагностирована в ранние периоды развития ребенка или же в более поздние сроки, когда больные подвергаются более углубленному обследованию в связи с рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей и прогрессирующим нарушением вентиляционной функции, которая протекает по обструктивному типу. В диагностическом алгоритме большая роль отводится имидж-диагностике с трехмерной реконструкцией трахеи, диаметр которой может превысить 27 мм. В лечебных программах прибегают к стентированию трахеи, используя или метал-

лические, или силиконовые стенты. У отдельных больных была успешно проведена трансплантация как легких, так и трахеи.

На рис. 8.63–8.66 представлены компьютерные томограммы больной, которая была направлена в клинику с диагнозом «БА тяжелого течения». При обследовании выявлен дивертикул трахеи (Я.В. Марченко) и БЭ, им же проведена реконструкция трахеи и крупных бронхов.

Другой аномалией развития хрящевой ткани дыхательных путей является синдром Вильямса–Кэмпбелла. Описаны семейные случаи данного синдрома. Клиническая картина характеризуется инфекционными заболеваниями дыхательных путей, которые проявляются уже в первые дни жизни ребенка. Патогенетическая черта синдрома — отсутствие хрящевой ткани сегментарных бронхов первых генераций, в то время как проксимальные бронхи могут иметь нормальную анатомическую структуру. В диагностическом алгоритме синдрома Вильямса–Кэмпбелла большое значение придается КТ, с помощью которой выявляются баллонная дилатация бронхов в период инспирации и коллапс дыхательных путей при экспирации. Дистальные бронхи часто дилатированы и имеют вид БЭ. В литературе описаны больные, которым была успешно проведена трансплантация легких.

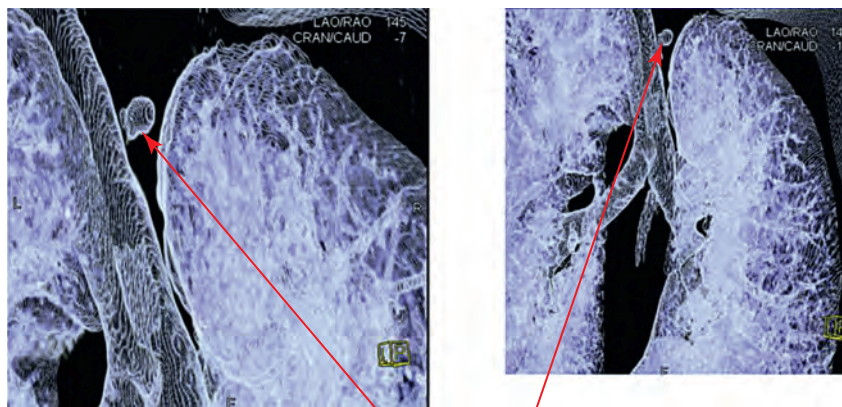
БЭ являются не редкостью при аномалиях соединительной ткани. Так, у больных, страдающих синдромом Марфана, БЭ встречаются часто, что отражает также их склонность к рецидивиру-



Однокамерный правосторонний дивертикул трахеи



Рис. 8.63. КТ при однокамерном правостороннем дивертикуле трахеи



Однокамерный правосторонний дивертикул трахеи

Рис. 8.64. 3D-реконструкция однокамерного правостороннего дивертикула трахеи



Кистозная перестройка легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах



Рис. 8.65. КТ с признаками кистозной перестройки легочной ткани, уровень бифуркации трахеи

ющим инфекционным заболеваниями дыхательных путей. Другими врожденными аномалиями развития легких являются такие, как дистальная ацинарная эмфизема, дегенеративные кисты, спонтанные пневмотораксы, буллы, апикальный фиброз и врожденная мальформация, известная как гипоплазия средней доли. В клинической картине синдрома Марфана обращают на себя внимание и другие синдромокомплексы: *pectus excavatum* (впалая форма грудной клетки), *pectus carinatum* (килевидная форма грудной клетки),

пролапс митрального клапана, сколиоз, недостаточность аортального клапана и аномалия развития аорты. Сколиоз и килевидная форма грудной клетки встречаются при других синдромах врожденной аномалии: синдромы Льюиса–Дитца, Шпрингцена–Гольдберга, Элерса–Данло, *cutis laxa* (синдром старой кожи). Необходимо подчеркнуть, что абнормальное состояние соединительной ткани является предрасполагающим фактором в колонизации микобактерий. У этой категории больных БЭ часто развиваются на фоне других



Кистозная перестройка легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах

Рис. 8.66. КТ с признаками кистозной перестройки легочной ткани, уровень главных бронхов

аномалий соединительной ткани, стигмами которых могут быть такие клинические проявления, как килевидная форма грудной клетки, пролапс митрального клапана, сколиоз и другие аномалии. В женской популяции эти изменения встречаются значительно чаще, чем это можно наблюдать в мужской. Подчеркиваются определенные антропометрические характеристики БЭ, развившихся на фоне аномалии соединительной ткани: эти пациенты имеют высокий рост, у них снижена масса тела, узкая форма грудной клетки, при рентгенографии органов грудной клетки выявляются БЭ. Часто проводится дифференциальная диагностика с синдромом Марфана. Национальный институт здоровья (США) провел молекулярно-биологические исследования у данной категории больных, и было обращено внимание на предельно низкую концентрацию $IFN-\gamma$. При синдроме Марфана установлена мутация гена *FBNI*, с экспрессией которого связан синтез фибриллина. В настоящее время описано более 600 мутаций *FBNI* и высказывается предположение о возможных генетических предрасполагающих факторах БЭ при аномалиях соединительной ткани. С позиций этой гипотезы высказано предположение о нарушенном развитии хрящевой ткани бронха, что может быть предпосылкой к развитию БЭ. Большую роль, несомненно, играет инфекционный процесс с локализацией его в дыхательных путях. В качестве возбудителей могут выступать не только нетуберкулезные микобактерии, но, возможно, и граммотрицательная флора.

Возрастной фактор играет определенную роль в развитии БЭ. Так, клинический анализ показал, что БЭ чаще регистрируются у женщин в менопаузальный период. Исследована роль эстрогенов в развитии БЭ, и было показано, что дефицит последних может играть патогенетическую роль в развитии БЭ, так как он может затронуть функ-

цию соединительной ткани. В этой связи выделяют синдром леди Уиндермир. Оскар Уайльд описал эlegantную леди, которая постоянно подавляла свой кашель из-за скапливающего секрета в дыхательных путях (E. Chan).

Пороки развития легких

БЭ часто встречаются при таких аномалиях, как гипоплазия легочной ткани, агенез, атрезия, секвестрация. При этих аномалиях развития легочной ткани можно наблюдать повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Секвестрация относится к числу эмбриопатий, она может затрагивать бронхиальное дерево, и часто кровообращение происходит непосредственно от аорты. Клиническая картина перечисленных аномалий развития легочной ткани характеризуется рецидивирующим течением инфекционного заболевания. При рентгенографии органов грудной клетки обращает на себя внимание повышенная прозрачность легочной ткани в изолированном месте (синдром Свайра–Джеймса или Макклеода). Этиология и патогенез этого синдрома, который относят к числу редких заболеваний, изучен недостаточно.

Аспирационные синдромы

БЭ могут развиваться вследствие проникновения (аспирации) инородных частиц в дыхательные пути. Наиболее вероятными являются два сценария. При первом микрофлора из орофарингеальной области аспирируется в нижний отдел дыхательных путей. Агрессивные возбудители слизистой оболочки верхнего отдела дыхательных путей могут приводить к развитию некротической пневмонии, исходом которой и станет БЭ. При втором сценарии — содержимое желудка аспирируется в дыхательные пути, что чаще

всего происходит при рефлюкс-эзофагите. Если в первом случае превалирует флора, которая колонизируется в орофарингеальной области, — это преимущественно кокки и анаэробы, то при аспирации содержимого желудка доминируют грамотрицательная флора и *Helicobacter pylori*, а также соляная кислота, пищевые комочки и ферменты поджелудочной железы. Рекомендуется проводить исследование pH бронхиального секрета, который будет кислым в том случае, когда аспирация произошла из желудка. Механизм аспирации связан с развитием депрессии кашлевого рефлекса, что может происходить с больными в период нарушения в сфере сознания, при злоупотреблении алкоголем, передозировке снотворных препаратов, заболеваниях пищевода, когда развивается его дисмобильность: ахалазия пищевода, радиационный или химический ожог, а также при нарушении моторики желудка. Наиболее частой причиной развития аспирационной пневмонии является рефлюксная болезнь пищевода и желудка. Другой причиной развития БЭ может быть проникновение в дыхательные пути инородных тел, что особенно часто можно встретить у детей. История медицины накопила большой опыт извлечения из дыхательных путей таких инородных тел, как пуговицы, монеты, зубы, украшения и многое другое. Рекомендуется проводить диагностическую и лечебную бронхоскопию при остро возникшей клинической картине удушливого кашля и ателектаза легкого, который выявляется при рентгенографии органов грудной клетки. Описаны случаи длительного нахождения инородных тел в дыхательных путях, что стало причиной рецидивирующих пневмоний и развития БЭ. В практической медицине учитывается факт локального расположения БЭ и повторяющихся эпизодов пневмонии. Такая категория больных весьма подозрительна на хроническое носительство инородного тела в дыхательных путях. Современные методы диагностики, включая виртуальную бронхоскопию, позволяют диагностировать инородное тело; «золотым стандартом» является бронхоскопия.

Бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез — относительно частая причина развития БЭ. Колонизация аспергилл приводит к образованию слизистой пробки, нарушающей бронхиальную проходимость, как правило, бронхов среднего калибра. Тонкостенные БЭ имеют центральную локализацию, т.е. расположены в прикорневой зоне. В клинической картине данной формы аспергиллеза доминируют признаки стероидзависимой бронхиальной астмы. ГК, с одной стороны, контролируют течение бронхиальной астмы, с другой — служат фактором риска дальнейшего распространения аспергиллеза, т.е. формируется

порочный круг. Аллергический бронхопульмональный аспергиллез часто является причиной тяжелого течения бронхиальной астмы. В последнее время проведена апробация моноклональных АТ против IgE и получены положительные результаты по контролю над течением тяжелой формы бронхиальной астмы. Помимо типичных признаков обострения бронхиальной астмы, у больных в этот период появляются такие признаки, как повышенная температура тела, повторные ознобы, боли плеврального характера, меняется характер мокроты. При лабораторной диагностике обращают на себя внимание гиперэозинофилия, высокая концентрация IgE, а также можно обнаружить специфические АТ против аспергиллезного антигена. При прогрессировании заболевания к грибковой флоре могут присоединиться такие возбудители, как синегнойная палочка, что отражает глубокие расстройства иммунного статуса больного человека.

Системные заболевания

БЭ могут встречаться при большой и многообразной по своим клиническим и патогенетическим механизмам когорте системных заболеваний: саркоидоз, ревматоидный артрит, СКВ, синдром Сьегрена, заболевания кишечника.

При саркоидозе БЭ диагностируются относительно часто. Они возникают по механизму тракционных БЭ, что наступает вследствие склеротических и фиброзных изменений паренхимы легочной ткани. Другим механизмом развития БЭ является образование саркоидной гранулемы, которая выдается в просвет бронха, и при развитии фиброзного процесса образуется БЭ. Компрессия бронхов и постстенотическое сужение являются благоприятной средой для развития инфекционного процесса, который способствует развитию эктазии бронха.

Ревматоидный артрит относится к болезням, при которых могут наблюдаться разные формы легочной патологии: плеврит, интерстициальная пневмония, пневмонит, БЭ. С внедрением в клиническую практику современных методов имидж-диагностики повысился процент больных, у которых выявляется эктазия бронхов. Так, по данным Национального института здоровья (США), приблизительно 1/3 больных с ревматоидным артритом имеет БЭ. В большинстве случаев они протекают бессимптомно. Однако определенная часть больных артритом страдают рецидивирующей инфекцией дыхательных путей, причиной которой является развитие БЭ. Инфицирование БЭ при ревматоидном артрите усугубляется назначением терапии стероидными препаратами, цитостатиками, и в последние годы инфекционные осложнения часто встречаются при назначении биологических препаратов. С последними связано также развитие нетуберкулезного микобактериоза,

при котором наиболее часто отмечается БЭ, что уже обсуждалось выше.

В литературе описаны наблюдения сочетания ревматоидного артрита и синдрома Сьегрена. У этих больных обращали на себя внимание диффузные БЭ. Данное сочетание предположительно рассматривается как неблагоприятный признак течения ревматоидного артрита. Поражение слизистых желез, что является характерным признаком для синдрома Сьегрена, оказывает значительное влияние на присоединение инфекции дыхательных путей.

Анкилозирующий спондилит в классической форме сочетается с развитием кистозной и фибротической дегенерации верхней зоны правого и левого легкого. Механизм развития БЭ связывают с нарушенной вентиляцией верхней зоны легких, что возникает из-за спондилита и рестрикции верхних ребер.

СКВ является болезнью, при которой диагностируется БЭ. С внедрением современных диагностических методов, в первую очередь КТ высоких разрешений, БЭ при СКВ стали выявляться чаще, чем это было в обычной практике. Однако остаются неясными механизмы развития БЭ при этой форме системного заболевания. Возможно, ятрогенная причина, связанная с иммуносупрессивной терапией, играет не последнюю роль.

При болезни Крона отмечается относительно частое поражение легких БЭ. Высказано предположение о роли сенсибилизации слизистой оболочки кишки и слизистой оболочки бронхов при этой сочетанной патологии. В последние годы, когда терапия биологическими препаратами стала назначаться при болезни Крона, участились и случаи развития БЭ при воспалительном процессе толстой кишки.

Наконец, следует указать на рецидивирующий полихондрит как причину развития БЭ. В клинической картине этой группы больных преобладают признаки поражения хрящевой ткани носа, ушной раковины, трахеи и крупных бронхов. Одним из осложнений данной патологии является рецидивирующая инфекция дыхательных путей, которая в сочетании с полихондритом трахеи и бронхов и является причиной развития БЭ. Одним из механизмов развития воспалительного процесса являются коллапс дыхательных путей, их обструкция и воспалительная реакция, приводящая в конечном счете к эктазии бронха.

БЭ часто выявляются у больных, инфицированных ВИЧ, при синдроме желтых ногтей. Клиническая картина последнего характеризуется желтым цветом дистрофически измененных ногтей пластинок, лимфатическим отеком лица, рук и конечностей. Характерным признаком служат депонирование жидкости в плевральной полости и БЭ. У женщин синдром желтых ногтей встречается чаще, чем это можно наблюдать в мужской популяции.

Идиопатические бронхоэктазы

Современные достижения в диагностике бронхоэктатической болезни, однако, не исключают концепции «идиопатических БЭ»; о них начинают говорить в тех случаях, когда не удастся установить причину их возникновения. Предполагается, что на долю идиопатических БЭ приходится от 25 до 50%. Каждый второй—четвертый случай БЭ рассматривается как идиопатическая форма болезни. Следует подчеркнуть, что диагностический процесс в данном случае построен на исключении известных причин развития эктазии бронхов. Фенотипически идиопатические БЭ характеризуются локализацией в нижних долях легких и двусторонними риносинуситами. Генетическим предрасполагающим фактором являются HLA-B5, HLA-B52; отмечена также повышенная активность НК-клеток.

К возможным причинам, ведущим к развитию БЭ, относится также радиационное воздействие на легочную ткань. Радиационная терапия, которая проводится при раке молочной железы, опухолях средостения, лимфомах, включая и лимфогранулематоз, может стать причиной развития БЭ. Присоединяющиеся инфекционные заболевания дыхательных путей приводят к развитию инфицированных эктазов бронхов.

В диагностическом процессе БЭ большая роль отводится сбору анамнеза инфекционных заболеваний дыхательных путей, при этом большое значение имеют детские инфекционные заболевания: корь, коклюш, круп и др. В истории заболевания больных БЭ часто упоминаются эпизоды частых обострений бронхита или же повторно перенесенных пневмоний. Некоторые из пациентов с БЭ наблюдаются у врачей по поводу бронхиальной астмы. Настораживающим признаком возможной БЭ является кровохарканье. Оно всегда тревожит больного человека, и он, как правило, безотлагательно обращается за врачебной помощью. В современной клинической практике о БЭ заходит речь при проведении КТ органов грудной клетки, которая может быть проведена по разным причинам. Имидж-диагностике придается большое значение в верификации БЭ, их локализации, распространенности, связи с артериальным руслом, лимфатическими узлами. Одним из вариантов БЭ является развитие синдрома средней доли или же ателектаза язычкового сегмента левого легкого.

Диагностический алгоритм БЭ включает исследование ФВД, которое позволяет оценить вентиляционную и диффузионную функцию легких. У большинства больных выявляется нарушение вентиляционной функции по obstructивному типу, что побуждает определить ее обратимость. С этой целью проводят исследование параметров вентиляционной функции до назначения бронхорасширяющих лекарственных средств и после их назначения. Бронходилатационный тест часто

положителен при сочетании бронхиальной астмы и БЭ.

При исследовании общего анализа крови может быть выявлена анемия, что свидетельствует о возможном кровохарканье и постгеморрагической природе. Микрокровохарканье может стать причиной повышенной концентрации СО в выдыхаемом воздухе. Патогенетический механизм повышенного содержания угарного газа в выдыхаемом воздухе обусловлен распадом гема, что и является причиной повышения концентрации билирубина и угарного газа. При грибковом поражении дыхательных путей и БЭ может выявляться гиперэозинофилия как в периферической крови, так и при исследовании жидкости БАЛ. Большое значение придается микробиологическому исследованию мокроты. Необходимо установить спектр микроорганизмов, которые могут стать причиной обострения БЭ. Следует всегда исключать роль туберкулеза и нетуберкулезного микобактериоза, а также роль грибковой колонизации БЭ.

У больных БЭ необходимо всегда проводить КТ назальных синусов, так как гаймориты, фронтиты часто являются сопутствующей патологией БЭ.

Специальным методом исследования служит тест на содержание хлоридов в потовой жидкости. Данный диагностический тест относится к числу скрининговых методов, позволяющих исключить МВ. Это особенно важно осуществить у детей, у которых диагностированы БЭ. Одним из современных критериев в постановке диагноза БЭ является его связь с МВ. Опыт клиники свидетельствует о том, что относительно часто диагноз МВ ставится больным уже во взрослом состоянии.

В диагностический алгоритм включены определение и генотипирование ААТ, который может играть патогенетическую роль в развитии не только эссенциальной эмфиземы, но и БЭ.

Рекомендуется определение иммуноглобулинов и их подклассов с целью исключить роль иммунодефицитного состояния в патогенезе БЭ.

Скрининговым тестом, позволяющим исключить роль ПЦД в развитии БЭ, служит определение оксида азота в выдыхаемом воздухе. В настоящее время методически возможно определять отдельно оксид азота в той порции воздуха, который проходит верхний отдел и нижний отдел дыхательных путей.

Пищеводная манометрия включена в диагностический алгоритм, так как с ее помощью можно исключить или же подтвердить роль рефлюкс-эзофагита в развитии аспирационных пневмоний и в последующем БЭ.

Наконец, может возникнуть необходимость исключить роль таких ревматических заболеваний, как ревматоидный полиартрит, СКВ, синдром Сьегрена и др., что побуждает осуществить диагностическую программу для подтверждения роли этих заболеваний: ревматоидный фактор, АТ к циклическому цитруллинированному пептиду,

SSA/Ro, SSB/Lb, HLA-B27, Schirmer test и др. Необходимо также учитывать, что при таких заболеваниях, как синдром приобретенного иммунодефицита, паразитарные заболевания, лучевое воздействие на легочную ткань, диагностическая программа может быть расширена.

Лечение

Лечебный алгоритм состоит из пяти разделов. К первому разделу относятся мероприятия, которые направлены на гигиену дыхательных путей и удаление воспалительного секрета из эктатически расширенных бронхов. В настоящее время прибегают к инструментальным методам, позволяющим усилить кашлевой рефлекс и фрагментировать бронхиальный секрет, что повышает клиренс его из дыхательных путей. Широкое распространение получает метод альвеолярной перкуссии, в основу которого положен феномен осцилляции воздушного потока. Наш опыт его применения касается большой группы больных, включая также тех, кому была проведена трансплантация легких. Другим немедикаментозным методом является применение клапана Флютерра, Акапеллы. В целях повышения мукоцилиарного клиренса прибегают к ингаляции гипертоническим раствором хлористого натрия (7%); гипертонический раствор ингалируют несколько раз в течение дня. В последние годы с этой же целью стали назначать ингаляции маннитола. Больным МВ назначают ферменты, разрушающие ДНК. Вязкий секрет образуется у больных с МВ вследствие воспалительной реакции дыхательных путей; в просвете дыхательных путей депонируется большое количество нейтрофилов, с распадом которых связано высвобождение ДНК, оказывающего эффект повышенной вязкости секрета. Пульмозим является одним из представителей ДНКазы и входит в состав базисной терапии больных МВ.

Антимикробная терапия относится ко второму разделу лечебного алгоритма при БЭ. Антибиотики традиционно назначают при БЭ, особенно в период обострения. Однако следует подчеркнуть, что с позиций медицины доказательств не все рекомендации имеют строгую доказательную базу. Так, некоторые авторы рекомендуют назначать антибиотики с профилактической целью, с тем чтобы предотвратить обострение БЭ. Выбор антибактериального препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования мокроты больного БЭ. В некоторых случаях прибегают к назначению антибиотиков в виде аэрозоля. Так, при обострении МВ, при котором часто происходит колонизация *Pseudomonas*, назначают ингаляционно тобрамицин или колистиметат натрия (Колистин[®]). Последний может быть назначен и при других грамотрицательных возбудителях. При БЭ необходимо исключать этиологическую роль МБТ и атипичных возбудителей микобактериоза.

Антибактериальная терапия может ухудшить состояние больного человека, если этиологическим фактором БЭ является аспергиллез или же другие грибковые возбудители. Описано длительное в течение года назначение ингаляций гентамицина в целях профилактики обострений БЭ.

Третьим разделом лечебного алгоритма является назначение лекарственных средств с противовоспалительным эффектом. Предпосылкой к их назначению служит влияние противовоспалительных средств на профиль цитокинов, как воспалительных, так и провоспалительных. К этой группе относят НПВС, макролиды, которые назначают в интермиттирующих схемах, и ингаляционные глюкокортикоиды. Наиболее изученными являются НПВС. В библиотеке Кохран содержатся систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности ибупрофена при БЭ у детей. В обзоре приводятся доказательства регрессии воспалительного процесса при БЭ. Патогенетическое обоснование применения НПВС основано на участии арахидонового каскада в воспалительной реакции при БЭ и их ингибирующем влиянии на синтез простагландинов.

Ингаляционные глюкокортикоиды оказывают положительный эффект на БЭ, что особенно демонстрируется на группе больных, у которых фоновым заболеванием были БА, ХОБЛ. Поскольку в просвете дыхательных путей аккумулируются преимущественно нейтрофилы, требуется назначение высоких доз ГК. При нейтрофильном характере воспалительной реакции низкие и средние дозы ГК не обладают достаточно выраженным противовоспалительным эффектом, на этом основана рекомендация высоких доз стероидов при БЭ. Рекомендуется при обострении БЭ сочетать антимикробную терапию и ингаляционные ГК. Положительные данные получены при назначении азитромицина и ингаляционных стероидов. Частое назначение азитромицина сопряжено с развитием феномена резистентности орофарингеальной флоры к макролидам. В настоящее время большое внимание уделяется исследованию микробиоты верхнего и нижнего отделов дыхательных путей и влияния на нее проводимой антимикробной и стероидной терапии.

Четвертый раздел в лечебном алгоритме рассматривает возможности применения хирургических методов лечения. С позиции медицины доказательств они не имеют строгой доказательной базы. Исторически они широко применялись. В настоящее время хирургическое лечение имеет ограниченное применение, что связано в первую очередь с теми методами лечения, которые были рассмотрены выше. Следует подчеркнуть,

что к хирургическим методам лечения прибегают при жизнеугрожающих легочных кровотечениях. Порой приходится сочетать методы эмболизации бронхиальных артерий с методом хирургической резекции части легкого, которое является местом кровотечения.

В лечебные программы больных БЭ включают занятия по отказу от табакокурения; в целях профилактики гриппа прибегают к противогриппозной вакцинации. В настоящее время календарь вакцин значительно расширен. Разработаны вакцины против синегнойной палочки, гемофильной; в России разработана вакцина Иммуновак, которая предназначена повысить врожденный иммунитет. У больных БЭ выявляется дефицит витамина D, поэтому рекомендуется заместительная терапия данным витамином. Он обладает также антимикробными свойствами. Проведены исследования по снижению колонизации *Pseudomonas aureginosa* при назначении витамина D.

Заключение

БЭ достаточно часто встречаются в современной клинической практике, чему существенно способствовало внедрение в современный диагностический алгоритм заболеваний органов дыхания имидж-диагностики. Принято подразделять БЭ на те, которые формируются у больных МВ, и те БЭ, которые наблюдаются при других заболеваниях. Это разнообразная группа болезней, однако следует подчеркнуть, что инфекционная природа является ведущим фактором риска в развитии БЭ. Клиницисту всегда предстоит напряженная диагностическая и лечебная работа при постановке диагноза БЭ. Успехи достигнуты не только в области имидж-диагностики, но также и в области генотипирования отдельных форм БЭ, иммунологии и микробиологии. Однако при значительном прогрессе в понимании природы возникновения БЭ сохраняются и идиопатические БЭ. Данный диагноз — это исключение других самых разнообразных и часто редких форм патологии легочной ткани, которые могут проявляться развитием БЭ. Лечебный алгоритм предполагает определенную последовательность как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения. У ряда больных БЭ возникает необходимость в проведении неотложных мероприятий, включая эмболизацию бронхиальных артерий или же экстренное хирургическое лечение по удалению части легочной ткани, которая является источником кровотечения.

Список литературы

См. 

8.9. Заболевания верхних дыхательных путей и трахеи

В.М. Свистушкин, Д.М. Мустафаев

Верхние дыхательные пути представляют собой сложный комплекс органов, имеющий важнейшее функциональное значение, задача которого — обеспечить нормальной работой все ниже расположенные отделы дыхательного, желудочно-кишечного трактов. Принципиальное значение имеет защитная функция, которую обеспечивают отдельные структуры верхних дыхательных путей. Помимо непосредственного проведения воздуха, в полости носа осуществляются его очищение, согревание, увлажнение. Недаром данный отдел называют первым барьером в защите организма. Огромный вклад в поддержание иммунной функции вносит лимфаденоидный аппарат глотки, активность отдельных структур которого проявляется в разные периоды жизни человека.

Наконец, существенная роль в коммуникативной способности отводится голосовой функции, обеспечение которой возможно при нормальной работе голосового аппарата гортани, верхних резонаторов — ОНП.

Нос, околоносовые пазухи

Анатомия и физиология

С анатомических позиций полость носа с окружающими его воздушными ОНП, образующими единую функциональную систему, является одним из наиболее сложно устроенных органов человеческого организма, где каждое анатомическое образование несет определенную функциональную нагрузку.

Воздух входит в полость носа через ноздри. В этом месте имеется наиболее узкая часть всего дыхательного пути — носовой клапан: треугольное щелевидное пространство между боковой стенкой входа в нос (край крыльчатого хряща), перегородкой носа, передним концом нижней носовой раковины. Носовой клапан играет роль регулятора объема и скорости воздуха, проходящего в полость носа. По мнению других авторов, его функция заключается в том, чтобы контролировать глубину и частоту вдоха. Принципиальное значение имеет клапан носа в создании максимального сопротивления проходящему через него воздушному потоку. Сразу за носовым клапаном воздух закручивается в спираль, движение носит вихревой турбулентный характер. За счет центробежных сил, возникающих при этом, происходит оседание инородных частиц и микроорганизмов, находящихся в воздухе, на слизистой оболочке передних отделов полости носа (рис. 8.67).

Внутренняя структура полости носа определяется строением носовых раковин (нижняя, средняя

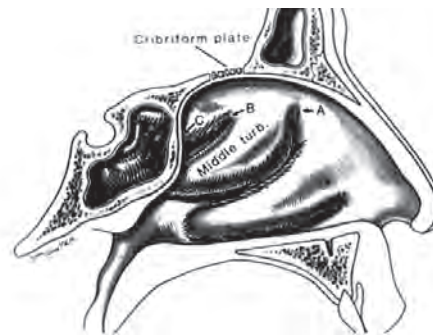


Рис. 8.67. Строение полости носа

и верхняя), перегородкой носа. Именно от особенностей их строения зависят дальнейшее движение воздуха, а также защитные процессы, в регуляции которых принимают участие данные образования. В средних отделах полости носа скорость движения воздуха замедляется, его потоки приобретают прямолинейное ламинарное направление. Основные струи воздуха направляются по общему носовому ходу вдоль средней носовой раковины.

Полость носа выстлана слизистой оболочкой, представленной многоядным мерцательным эпителием, который берет на себя одну из главных защитных функций, удаляя инородные частицы и способствуя их уничтожению.

В специальных механизмах очищения участвуют реснички клеток мерцательного эпителия (*cilia*) и слизистый секрет — мукоз (*mucous*). Поэтому процесс очищения органов дыхания называется мукоцилиарным клиренсом. Одним из важнейших его компонентов является мукоцилиарный транспорт — однонаправленное (в полости носа — движение в сторону носоглотки) перемещение инородных частиц вместе со слоем слизи в результате гребковых движений ресничек. Реснички расположены на апикальной поверхности клеток мерцательного эпителия, выстилающего практически всю поверхность дыхательных путей. Реснички погружены в слой жидкости (слой золь), которая называется серозной и обладает вязкостью, на порядок превышающей вязкость воды, поверх которой находится более вязкий (с вязкостью, в 1000 раз превышающей вязкость воды) слой слизи (слой гель). Этот слой гель транспортируется вместе с оседающими на него чужеродными частицами при мукоцилиарном транспорте. Данный транспорт обеспечивается взаимодействием ресничек клеток мерцательного эпителия (ответственных за транспорт слизи вдоль дыхательных путей), вязкой слизи (продуцируемой бокаловидными клетками) и жидкости серозного слоя (вырабатываемой железами слизистой оболочки).

В состав слизи, вырабатываемой клетками слизистой оболочки дыхательных путей, входят иммуноглобулины (А, М, G, Е), ферменты (лизоцим, лактоферрин), что обеспечивает уничтожение возбудителя.

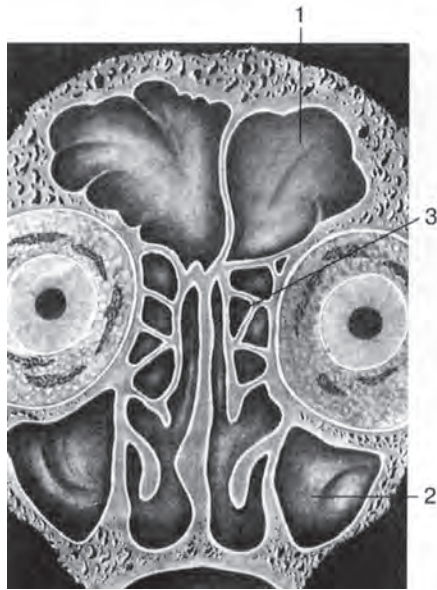


Рис. 8.68. Строение полости носа и околоносовых пазух: 1 — лобная пазуха; 2 — верхнечелюстная пазуха; 3 — клетки решетчатого лабиринта

Кроме того, соприкосновение воздуха со слизистой оболочкой приводит к его увлажнению.

В толще слизистой оболочки носовых раковин (нижних и частично средних) имеются пещеристые сплетения — кавернозные тела, варикозно расширенные венозные образования, имеющие мышечную стенку, благодаря чему они могут сокращаться в объеме. Именно данные образования обеспечивают регуляцию температуры воздуха, проходящего через полость носа.

ОНП — парные образования, вариабельные в своем строении, — со всех сторон окружают полость носа. Выделяют верхнечелюстные, лобные, клиновидные пазухи, клетки решетчатого лабиринта. Они выполняют защитную функцию, защищая содержимое орбиты и полости черепа, участвуя в обмене воздуха, поступающего в полость носа (рис. 8.68).

При выдохе воздушный поток попадает в полость носа через хоаны, равномерно распределяясь по всем носовым ходам. В полости носа при этом образуется повышенное давление, что обусловлено высоким сопротивлением, которое создает воздушному потоку носовой клапан, размеры которого значительно меньше просвета хоан. При этом воздух из полости носа проникает в ОНП.

Заболевания полости носа

Общими симптомами различных заболеваний полости носа являются затруднение носового дыхания и связанная с этим головная боль с типичной локализацией в области лба; выделения из носа, в том числе стекание содержимого по задней стенке глотки; нарушение обоняния. Данные симптомы могут быть проявлениями острого процесса (острый ринит), что чаще всего связано с вирусным поражением слизистой оболочки полости

носа на фоне общей простуды, либо представляют собой совокупность признаков хронического процесса. Хронический ринит может иметь аллергическую и неаллергическую природу. В целом под ринитом понимают воспаление слизистой оболочки полости носа.

Острые респираторные вирусные инфекции

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к самым распространенным заболеваниям, которые на протяжении многих лет по числу случаев превосходят все другие инфекционные заболевания, вместе взятые. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты. В России только по официальным данным ежегодно регистрируется более 37 млн случаев ОРВИ. Столь частые заболевания респираторного тракта объясняются многообразием этиологических факторов (насчитывается более 300 возбудителей респираторных инфекций), а также быстротой и легкостью передачи возбудителей (воздушно-капельный путь), их высокой контагиозностью и изменчивостью. Наиболее распространены ОРВИ в детском возрасте. Их доля совместно с гриппом составляет не менее 70% в структуре всей заболеваемости у детей.

Среди ОРВИ наиболее тяжело протекают грипп, аденовирусная инфекция, инфекция, вызванная РС-вирусом и вирусом парагриппа 3-го типа. По данным ВОЗ, в 6% случаев грипп является причиной летальных исходов, около 60% случаев смерти связано с вирус-ассоциированными респираторными заболеваниями. *Пути заражения:* заражение ОРВИ происходит воздушно-капельным путем, т.е. при вдыхании каплей секрета дыхательных путей больного человека, содержащих вирус. Другой путь заражения контактный: капли, содержащие вирус, оседают на поверхностях, также вирус может находиться на руках больного, с рук больного вирус попадает на предметы и поверхности, а затем на руки здорового, контактирующего с поверхностями. Однако попадания на руки еще недостаточно для заражения ОРВИ, необходимо, чтобы вирус попал на слизистые оболочки (полость носа и рта, глаза), обычно мы сами заносим вирус, многократно дотрагиваясь грязными руками до лица. Инкубационный период (время от заражения до появления симптомов болезни) обычно составляет 1–3 сут.

Симптомы ОРВИ: заложенность носа; чиханье; выделение слизи из носа; боли в горле и болезненность при глотании; повышение температуры тела до 38 °С; кашель; общее недомогание.

Осложнения ОРВИ: острый синусит; острый бронхит; острый средний отит; обострения таких хронических заболеваний, как БА и ХОБЛ.

Диагноз ОРВИ устанавливает врач после расспроса и осмотра больного. Дополнительные обследования и лабораторные анализы иногда необходимы для исключения других заболеваний, для

подтверждения диагноза ОРВИ никаких обследований не требуется.

Рациональные подходы к терапии острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей

Важно отметить, что максимальный клинический эффект при лечении гриппа и других ОРВИ может быть достигнут при сочетанном и последовательном приеме препаратов, так как только в этом случае происходит подавление репликации вирусов с одновременной коррекцией нарушений систем иммунитета.

Среди лекарственных средств, применяемых при гриппе, приоритет принадлежит этиотропным препаратам, действие которых направлено непосредственно на возбудителя инфекции. Все препараты данного действия целесообразно рассматривать с учетом их точек приложения в цикле репродукции вирусов гриппа. Применение противовирусных препаратов для профилактики и лечения гриппа является общепризнанным мировым стандартом, многолетние клинические исследования достоверно доказали их высокую лечебно-профилактическую значимость.

К средствам патогенетической и симптоматической терапии, применяющимся в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ, следует отнести: деконгестанты (сосудосуживающие препараты); жаропонижающие препараты; противокашлевые и отхаркивающие средства; муколитические средства; бронхолитические препараты (при наличии бронхиальной обструкции); противовоспалительные препараты (ингаляционные или системного действия).

Аллергический ринит

АР — это хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. АР вызывает развитие других заболеваний дыхательных путей и уха: в частности, почти в 1/4 случаев приводит к развитию острого и хронического отита, у 1/3 больных способствует возникновению хронического риносинусита. На фоне АР может развиваться БА. В связи с этим АР следует считать фактором риска развития бронхиальной астмы наряду с другими известными факторами риска.

В соответствии со временем аллергенного воздействия АР может быть разделен на постоянный (персистирующий), сезонный (интермиттирующий) и профессиональный. Причиной персистирующего АР чаще всего служат аэроаллергены жилищ: КДП; домашние животные (перхоть, слюна, моча, секрет сальных и перианальных желез кошек, собак, морских свинок, лошадей); грибки; некоторые домашние растения. 2–30% населения имеют сенсibilизацию к кошачьим аллергенам, а в определенных социальных группах сенсibilизация к аллергенам тараканов может быть более распространенной, чем сенсibilизация к домаш-

ней пыли. Интермиттирующий АР вызывается пылью различных растений, включая травы, березу, оливковое дерево, грецкие орехи, кипарис. Заболеваемость интермиттирующим АР зависит от географической зоны, сезона цветения растений и местного климата.

Профессиональный АР встречается у медицинских работников (латекс, протеолитические ферменты), полиграфистов, работников деревообрабатывающей промышленности (древесные опилки), мукомольного и кондитерского производства — «ринит пекарей» (компоненты муки), у работников химической, парфюмерной и косметической промышленности.

В последнее время большое значение придается грибковой аллергии, при которой отмечаются непереносимость продуктов, содержащих дрожжи, ухудшение состояния больных во влажную погоду, при посещении сырых, плохо проветриваемых помещений, наличие очагов грибковой инфекции в организме.

Пусковым моментом АР является контакт между причинным аллергеном и слизистой оболочкой полости носа. В основном за счет дегрануляции ТК это взаимодействие приводит к клинической раннефазовой реакции и запускает последующий процесс аллергического воспаления. Тяжесть заболевания и его естественное течение напрямую связаны с концентрацией аллергена в окружающей среде.

АР характеризуется наличием четырех классических симптомов: зуда, шекотания в носу, приступообразного чиханья, водянисто-слизистых выделений из носа (ринорея) и заложенности носа. Присоединяются и дополнительные симптомы, такие как головная боль, снижение обоняния, явления конъюнктивита.

Диагноз «аллергический ринит» обычно не вызывает сомнений, но в ряде случаев диагностика может быть весьма трудной. Большое значение имеют тщательный сбор семейного и личного аллергологического анамнеза, анализ клинических данных и предшествовавшего лечения. Должны быть выявлены возможные заболевания нижних дыхательных путей, кожные симптомы, пыльцевая и пищевая аллергия, так как эти состояния обычно связаны с ринитом. За этим должен следовать осмотр оториноларингологом.

Важным моментом в обследовании таких больных является проведение КТ пазух носа, позволяющей детально оценить анатомические особенности строения полости носа и ОНП, что бывает принципиальным для определения тактики ведения больных.

При подозрении на аллергическую природу заболевания необходимо проведение кожных проб со стандартизированными аллергенами. Исследование аллергенспецифических IgE сыворотки крови (отдельные аллергены или их группы) в ряде случаев является ценным диагностическим

приемом, когда результат кожной пробы труден для интерпретации или недостоверен.

В то время как диагноз «интермиттирующий АР» обычно устанавливают, собирая подробный анамнез заболевания, для диагностики персистирующего АР могут использоваться носовые провокационные тесты.

Лечение

Терапия АР подразделяется на три основных направления: элиминационная терапия, медикаментозная терапия иммунотерапия.

Элиминационная терапия. Задача элиминационной терапии состоит в устранении аллергенов (пыльцевых, пылевых и т.д.) и в контроле за состоянием окружающей среды. При атопическом заболевании меры по устранению аллергенов должны быть приняты в первую очередь. Они призваны уменьшить симптомы и развитие воспалительных реакций.

Больным аллергией к домашней пыли важно посоветовать использование защищающего постельного белья, так как до 75% аллергена обнаруживается в матрацах. Также рекомендуются регулярная стирка постельного белья и детских мягких игрушек, удаление из спальни ковров, частое применение вакуумных моющих пылесосов с изолирующими фильтрами и влажная уборка пыли.

Больные, имеющие кошек и собак, должны отказаться от домашних животных или, если это невозможно, исключить их пребывание в спальне и стараться содержать их вне жилых помещений. Еженедельное мытье кошки вместе с удалением из спальни ковров и регулярной уборкой может существенно снизить уровень аллергена в квартире.

Невозможно полностью избежать воздействия пыльцы растений, но ношение солнцезащитных очков, закрытые окна в доме и в машине, сокращение времени пребывания на улице, особенно по утрам, когда уровень пыльцы в воздухе особенно высок, — вот те меры, которые могут сократить контакт с аллергеном и таким образом уменьшить симптомы заболевания.

Учитывая, что полностью избежать контакта с аллергеном невозможно, были разработаны способы механического удаления аллергена с поверхности слизистой оболочки полости носа. С этой целью используются орошение полости носа, различные модификации носового душа, эндоназальные спреи. Следует учитывать, что все растворы, используемые для элиминации аллергена со слизистой оболочки полости носа, должны быть исключительно изотоническими. Использование гипертонического или гипотонического раствора приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, вплоть до полной блокады двигательной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Возможно промывание полости носа обычным физиологическим раствором.

Элиминация аллергена солевыми растворами приводит к значительному уменьшению аллергена

на поверхности слизистой оболочки и к снижению лекарственной нагрузки в схеме лечения.

Медикаментозная терапия АР. Наибольшее значение в настоящее время приобрела медикаментозная терапия АР. Ниже приведены группы лекарственных препаратов, применяемые в медикаментозной терапии АР.

Антигистаминные препараты. Гистамин — главный медиатор, участвующий в развитии симптомов АР. Поэтому одним из главных факторов лечения является применение антигистаминных препаратов. Использование антигистаминных препаратов I поколения (хлорфенирамин[®], дифенгидрамин, прометазин и трипролидин) не рекомендуется в связи с наличием целого ряда нежелательных явлений, в первую очередь за счет их седативного и холинергического действия; кроме того, короткий период полувыведения является препятствием для использования этих препаратов в лечении АР.

Антигистаминные препараты II поколения (акривастин, астемизол, азеластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин, мизоластин[®], терфенадин) эффективны в купировании таких симптомов, как зуд, чиханье и ринорея, но они малоэффективны в плане воздействия на заложенность носа.

Антигистаминные препараты II поколения вызывают заметно меньше нежелательных кардиотоксических и антихолинергических эффектов, чем их предшественники из I поколения.

Топические антигистаминные препараты. В настоящее время для местного применения производятся два антигистаминных препарата — азеластин и левокабастин. Они представляют собой эффективные и высокоспецифичные антагонисты H₁-рецепторов. Носовые спреи азеластина и левокабастина значительно уменьшают зуд и чиханье и при регулярном использовании дважды в день могут предотвратить развитие симптомов АР. В целом азеластин и левокабастин при местном введении в рекомендуемых дозах не оказывают никакого седативного эффекта.

Топические ГК. С момента появления беклометазона в 1973 г. применение топических ГК является одним из главных принципов успешного лечения АР. В настоящее время список препаратов данной группы достаточно широк: будесонид, флунизолид, флуокортинбутил[®], флутиказон (Флутиказона пропионат[®]), мометазона фураат[®] и триамцинолона ацетонид[®]. Обладая выраженным противовоспалительным действием, ГК уменьшают высвобождение цитокинов и хемокинов, количество АПК, Т-клеток и эозинофилов в слизистой оболочке носа, а также количество ТК. Регулярное профилактическое использование топических ГК у взрослых и детей эффективно уменьшает все симптомы АР: заложенность носа, ринорею, чиханье и зуд. В настоящее время доказано, что топические ГК более эффективны в лечении больных

АР, чем системные антигистаминные, топические антигистаминные препараты и местно применяемый препарат кромоглициевая кислота (Натрия кромогликат[®]).

Современные формы препаратов хорошо переносятся больными и могут использоваться в качестве базисного лечения без риска развития атрофии слизистой оболочки носа. Топические ГК иногда могут вызывать местные побочные эффекты, такие как сухость в носу, образование корок и незначительные кровотечения, но эти местные осложнения неопасны.

Системные ГК не относятся к препаратам первого выбора при лечении АР — скорее, это средство «последней надежды». ГК могут назначаться перорально или в виде депо-инъекций.

Противопоказаниями к назначению системных ГК являются глаукома, герпетический кератит, сахарный диабет, психологическая лабильность, выраженный остеопороз, тяжелая гипертензия, туберкулез и другие хронические инфекции.

Когда другие методы лечения при интермиттирующем АР оказываются недостаточно эффективными, на период максимальной выраженности симптомов пациенту может быть рекомендован прием системных средств. В противоположность местному лечению системные ГК достигают всех отделов полости носа и ОНП, следовательно, короткие курсы лечения у пациентов с тяжелым АР или полипозом носа также могут оказаться полезными.

Кромоны, используемые для лечения аллергических заболеваний, представлены динатриевой солью кромоглициевой кислоты (Кромолином[®]) и недокромилом натрия.

Действие этих препаратов связано с клеточной мембраной ТК и/или внутриклеточными реакциями, которые развиваются после связывания аллергена с IgE. Механизм действия пока неизвестен. Предполагают, что кромоны блокируют Ca²⁺-каналы мембран ТК.

Эффективность динатриевой соли кромоглициевой кислоты ниже, чем у антигистаминных препаратов и ГК. Недокромил натрия лишь ненамного более эффективен и чуть быстрее развивает свое действие. Следовательно, кромоны не могут считаться препаратами выбора в лечении АР, хотя они и играют определенную роль при профилактическом лечении конъюнктивитов, а также в начальных стадиях и при легких формах ринита.

Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) действуют на регуляцию тонуса симпатической системы кровеносных сосудов, активируя адренергические рецепторы и вызывая вазоконстрикцию. Из-за риска возникновения медикаментозного ринита продолжительность применения местных деконгестантов должна быть ограничена 7–8 днями. Короткие курсы лечения топическими деконгестантами могут применяться, чтобы уменьшить сильную заложенность носа и облег-

чить доставку других препаратов. Деконгестанты следует использовать с осторожностью у детей младше 1 года, потому что интервал между терапевтической и токсичной дозой очень невелик. Более того, не рекомендуется назначать псевдоэфедрин маленьким детям (до 1 года) и взрослым старше 60 лет, беременным, пациентам, страдающим гипертензией, кардиопатией, гипертиреозом, гипертрофией простаты, глаукомой и психическими заболеваниями, а также пациентам, использующим β-адреноблокаторы или ингибиторы моноаминоксидазы.

Специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) — метод лечения, заключающийся во введении больным лечебных аллергенов (аллерговакцин) в постепенно возрастающих дозах до достижения поддерживающей дозы для снижения чувствительности пациентов к их повторным воздействиям.

Специфическая иммунотерапия — это единственный вид терапии, который предупреждает развитие астмы у пациентов с АР, ограничивает расширение спектра сенсibilизации, уменьшает потребность больных в лекарственных средствах и увеличивает сроки ремиссии. Доказано, что этот метод лечения эффективен как при сезонном, так и при круглогодичном АР.

Методика специфической иммунотерапии во многом определяется этиологией АР. Например, при бытовой сенсibilизации проводят круглогодичное, при пыльцевой — предсезонное или круглогодичное лечение аллергенами. Классическим путем их введения является подкожный. В последние годы доказана эффективность назальной и сублингвальной (с последующим проглатыванием аллергена) иммунотерапии пыльцевыми и клещевыми аллергенами у больных АР. Альтернативные пути введения предусматривают применение более высоких доз аллергенов, чем парентеральный. Оптимальная продолжительность специфической иммунотерапии составляет 3–5 лет.

Ступенчатая схема лечения аллергического ринита

Ступенчатая схема лечения аллергических ринитов, основанная на рекомендациях Международного консенсуса.

Интермиттирующий сезонный АР

Устранение аллергенов.

Легкое течение или периодически появляющиеся симптомы

При обострении — быстродействующие блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, не обладающие седативной активностью (II поколение) или блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов II поколения в сочетании с натрия кромогликатом местно в глаза и/или в нос.

Среднетяжелое течение с выраженными проявлениями со стороны полости носа

Ежедневно глюкокортикоиды интраназально (начинать лечение в начале сезона) плюс антиги-

стаминные средства II поколения либо указанная комбинация в сочетании с натрия кромогликатом в глаза.

Среднетяжелое течение с выраженными «глазными» симптомами

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения, не обладающие седативным эффектом внутрь, и/или глюкокортикоиды интраназально и натрия кромогликат в глаза.

При неэффективности

Направить к специалисту для дальнейшего обследования: эндоскопия носа, аллергологические пробы, дополнительная фармакотерапия, например системные глюкокортикоиды в экстренных ситуациях, возможна иммунотерапия.

Персистирующий АР у взрослых.

Устранение аллергенов.

Интраназально глюкокортикоиды при длительном воздействии аллергена.

Волнообразное течение

Внутрь — блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, не обладающие седативным эффектом, периодически сосудосуживающие средства внутрь.

Персистирующий аллергический ринит у детей

Устранение аллергенов и раздражающих веществ, например пассивного курения. Натрия кромогликат интраназально. Внутрь — блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, не обладающие седативным эффектом. При неэффективности или длительном воздействии аллергена — интраназальные глюкокортикоиды.

Таким образом, антигистаминные препараты остаются основными средствами для контроля симптомов чиханья, зуда и насморка.

Деконгестанты уменьшают назальную блокаду и особенно эффективны при использовании в комбинации с антигистаминными препаратами, но должны использоваться короткими курсами, не более 10 дней подряд.

При АР умеренной тяжести и тяжелом течении наиболее эффективны интраназальные глюкокортикоиды.

При неэффективности консервативных методов лечения, а также в случае смешанных форм ринита (сочетание АР и медикаментозного, гипертрофического и др.) возможно проведение щадящих методов хирургического воздействия. Местом операции является нижняя носовая раковина, вносящая основной вклад в затруднение носового дыхания. В настоящее время активно применяются такие функциональные методы хирургического лечения, как лазерная, радиоволновая, холодноплазменная коагуляция нижних носовых раковин.

Кроме того, принципиально важна коррекция структурных изменений полости носа и ОНП, например септопластика при деформации перегородки носа (ДПН), ликвидация воспалительного процесса в ОНП — синусита и т.д. Данные воздействия порой требуются на начальных этапах лече-

ния больных АР, при достижении определенной стабилизации течения основного заболевания.

Неаллергический ринит

Среди форм хронического насморка неаллергического происхождения важное место занимает инфекционный ринит, чаще всего возникающий вследствие повторяющихся острых воспалений слизистой оболочки полости носа на фоне длительного охлаждения, нарушения нормальных анатомических взаимоотношений полости носа (искривление перегородки носа), хронического воспаления ОНП, а также излишнего загрязнения окружающей среды.

Патологоанатомические изменения при инфекционном рините касаются мерцательного эпителия: отмечается метаплазия его в плоский, значительно увеличивается количество бокаловидных клеток. В подэпителиальном слое выражена инфильтрация ткани лимфоцитарным и нейтрофильным звеном.

Жалобы больного при данной форме ринита в основном связаны с обильными выделениями слизистого или слизисто-гнойного характера; затруднение носового дыхания беспокоит их в меньшей степени и не является постоянным.

Лечение таких больных следует начинать с устранения этиологического фактора. Как правило, проводят местное консервативное лечение. При обострении процесса используют местные аэрозольные антибактериальные и противовоспалительные препараты (фрамицетин сульфат и др.), возможно проведение курсов лечения с использованием топических ГК. Применяют вяжущие средства [растворы серебра протеината (Протаргола*), серебра коллоидного (Колларгола*)]. Эффективно проведение физиолечения.

Медикаментозный ринит

Особое место среди неаллергических форм хронического насморка занимает медикаментозный ринит — это патологическое состояние слизистой оболочки полости носа, возникающее вследствие применения ряда лекарственных средств, клинически характеризуется затруднением носового дыхания и психологической зависимостью от препарата (при применении сосудосуживающих средств). Другие классические симптомы ринита в виде ринореи, зуда встречаются значительно реже.

Хотя понятие «ринит» предусматривает воспалительный характер, но в основе медикаментозного ринита лежит другой механизм патогенеза, и его правильнее было бы назвать медикаментозной вазопатией слизистой оболочки носа, в основе которой лежит дистония нейромышечного аппарата сосудов слизистой оболочки с преобладанием парасимпатического компонента и застоя крови в расширенных кавернозных телах носовых раковин, вследствие чего происходят отек и набухание

слизистой оболочки носа, что приводит к затруднению носового дыхания.

Все препараты, вызывающие медикаментозный ринит, можно разделить на следующие группы: препараты, действующие на адренергические периферические синапсы (α -, β -адренорецепторы); местные сосудосуживающие (α -адреномиметики); гипотензивные препараты (α -адреноблокаторы, адреномиметики центрального действия, симпатомиметики). Также медикаментозный ринит могут вызывать препараты йода, оральные гормональные контрацептивы, ацетилсалициловая кислота и др.

При применении местных адреномиметиков более 3–5 (до 7–10) дней (по данным разных авторов) развивается медикаментозный ринит. Повторное появление заложенности и отека слизистой оболочки особенно характерно для препаратов короткого действия (нафазолин, тетризолин, фенилэфрин). Появляется также психологическая зависимость от применения сосудосуживающих средств. Больные предъявляют жалобы на сохраняющуюся заложенность носа, несмотря на частое применение местных деконгестантов. Хотя точный механизм этой реакции неизвестен, предполагается, что длительная вазоконстрикция вызывает вторичную вазодилатацию в результате снижения чувствительности α -адренорецепторов, которые становятся менее восприимчивы к эндогенному норадреналину и экзогенным сосудосуживающим средствам. Развивается так называемый синдром «рикошета».

Алгоритм лечения медикаментозного ринита предполагает отказ от сосудосуживающих капель. Иногда это требует значительных волевых усилий пациента. Облегчает тягостные ощущения большого контрастного носовой душ. Назначается препарат белладонны алкалоиды + фенотербитал + эрготамин (Беллатаминал*) вечером перед сном 1 раз в день. Препарат уменьшает возбуждение центральных и периферических адренергических и холинергических систем организма, оказывающих успокаивающее влияние на центральную систему. Эмоционально лабильным пациентам на период отказа от местных сосудосуживающих средств можно рекомендовать оральные деконгестанты.

Уменьшение объема нижней носовой раковины достигается хирургическими манипуляциями: лазерной, радиоволновой, холодноплазменной коагуляцией нижних носовых раковин, подслизистой вазотомией с латеропозицией нижней носовой раковины, подслизистой шейверной вазотомией и т.д. В настоящее время имеется более двух десятков различных методов хирургического воздействия, включая механические и высокоэнергетические способы операций. Проведение различных операций имеет конкретную цель — воздействие на сосуды нижней носовой раковины, уменьшение ее объема, восстановление функции «носового клапана» — самой узкой части полости

носа, препятствующей поступлению воздушной струи в средний носовой ход.

Заболевания околоносовых пазух

Синусит — воспаление слизистой оболочки ОНП, имеющее различный характер, чаще всего инфекционный, является одним из самых распространенных заболеваний организма, и дыхательных путей в частности. От 5 до 15% взрослого населения в мире страдают различными формами синусита. В Европе частота встречаемости острого синусита у взрослых составляет 1–5% в год. В России данное заболевание ежегодно переносят около 10 млн человек.

Острый синусит

Чаще всего острый синусит развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Считается, что при любой острой респираторной вирусной инфекции в процесс в той или иной степени вовлекаются ОНП. Лишь в 1–2% случаев течение острого респираторного заболевания осложняется бактериальным синуситом.

Синусит разделяется по длительности течения на острый (до 3 мес), хронический (более 3 мес), рецидивирующий (4 эпизода острого синусита за год и более, каждый эпизод длится 7 дней и более, бессимптомный период — более 2 мес). По тяжести течения выделяют синусит легкого течения (катаральный, вирусный), средней степени тяжести и тяжелый, которые, как правило, бывают гнойными и вызываются бактериальной флорой.

Результаты многолетних исследований подтверждают, что острый синусит вирусной природы связан в основном с респираторными вирусами. Состав вирусов достаточно разнообразен, представлен практически всеми респираторными вирусами. Спектр возбудителей острого бактериального синусита остается относительно постоянным, и наиболее часто здесь встречаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Реже возбудителями могут быть *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы.

В клиническом плане важно определить этиологический фактор острого синусита, что позволит решить вопрос о назначении системных антибиотиков. В настоящее время микробиологическое исследование при остром синусите в обычной практике не показано, и дифференциальная диагностика между вирусной и бактериальной этиологией проводится на основании клинических данных. В тех же случаях, когда требуется точно идентифицировать возбудителя, «золотым стандартом» должно быть исследование содержимого ОНП, полученного при пункции. Однако, к сожалению, в нашей реальной жизни в 2/3 случаев материалом для исследования служит мазок из полости носа, который не может быть точным ориентиром, так как обладает незначительной информативностью из-за присоединения сапрофитной флоры полости носа.

Для развития воспалительного процесса в ОНП принципиальное значение имеет нарушение процессов мукоцилиарного клиренса, которое наблюдается при остром респираторном заболевании на фоне вирусной инфекции. Отечная слизистая оболочка полости носа закрывает устье ОНП, нарушая ее дренаж. При этом происходит всасывание кислорода из пазухи в кровеносные сосуды слизистой оболочки. Создающееся отрицательное давление способствует выделению в пазуху трансудата, который служит средой для размножения бактерий, проникающих через устье пазухи или другими путями. Вследствие воспалительного процесса в закупоренной пазухе развивается положительное давление, сопровождаемое болезненными ощущениями. Помимо нарушения мукоцилиарного транспорта, большое значение имеют аномалии строения внутриносовых структур и решетчатого лабиринта, нарушающие проходимость естественных отверстий ОНП и механизмы их аэрации и очищения. В условиях застоя секрета и снижения парциального давления кислорода в ОНП создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции.

Клиническая диагностика вирусного и бактериального синусита может быть основана на определении тяжести заболевания. Легкое течение, как правило, обусловлено теми или иными вирусами. Симптоматика ограничивается местными проявлениями (затруднение носового дыхания, выделения из носа слизисто-гнойного характера, нарушение обоняния, незначительная головная боль в области лба либо в области проекции пазухи). При этом отсутствуют или выражены незначительно признаки интоксикации, температура нормальная или субфебрильная. Острый синусит легкого течения зачастую проходит самостоятельно, однако риск развития осложнений, включая орбитальные (чаще у детей), внутричерепные (дети и взрослые), переход в хроническую форму, отрицательное влияние синусита на состояние нижних отделов дыхательных путей, требует не только назначения симптоматических препаратов, но и всего спектра препаратов, назначаемых при остром респираторном заболевании, в том числе этиотропных, патогенетических средств. При прогрессировании симптомов или сохранении их на протяжении длительного времени (более 10 дней) может идти речь о присоединении бактериальной флоры и назначении системных антибиотиков.

При среднетяжелом и тяжелом остром синусите, помимо местных, выражены признаки общей интоксикации. У таких больных отмечается повышение температуры тела до 38 °С и более, выражена болезненность в местах проекции пазух, могут быть реактивный отек век, отечность мягких тканей в области стенок пазух, пациентов беспокоит интенсивная головная боль. Именно при таких формах синусита этиологическим фактором является бактериальная флора.

Хронический синусит

В последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости рецидивирующими и хроническими формами синуситов, чему способствуют неблагоприятная экологическая обстановка, сложившаяся в большинстве регионов России, и курение — факторы, которые губительно сказываются на состоянии дыхательных путей, снижают защитные силы организма, отражаются на возможностях специфической и неспецифической защиты слизистых оболочек, в том числе и слизистой оболочки полости носа. Рецидивирующий синусит может быть результатом нелеченого острого процесса, связанного с нарушением мукоцилиарного транспорта, патологией внутриносовых структур, ятрогенными причинами. Рецидивированию и хронизации синуситов способствуют иммунодефицитные состояния (беременность, синдром приобретенного иммунодефицита, состояние после трансплантации, химиотерапия и др.), заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз и др.), АР, длительное применение сосудосуживающих капель, аденоиды, искривленная перегородка носа и другие анатомические нарушения, носовые полипы, опухоли, зубная инфекция, МВ, гранулематоз Вегенера, саркоидоз, синдром Картагенера, курение, профессиональные вредности.

При хроническом синусите большое значение имеют анаэробы, которые выделяются в 48% случаев (*Prevotella* spp. — 31%, анаэробные стрептококки — 22%, *Fusobacterium* spp. — 15% и др.), аэробные возбудители встречаются в 52% случаев (стрептококки — 21%, *H. influenzae* — 16%, *P. aeruginosa* — 15%, *S. aureus*, *M. catarrhalis* — по 10%).

Необходимо отметить, что в последнее время участились случаи риносинусита, при котором присутствуют различные роды грибов, это может быть связано с системной антибактериальной терапией, которая, как правило, назначается при остром синусите.

Нельзя забывать, что около 10% гайморитов имеет зубное происхождение, в связи с чем необходима консультация стоматолога.

При хроническом воспалении в слизистой оболочке ОНП происходит очаговая или диффузная метаплазия многоядного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресничек, и, следовательно, такая слизистая оболочка утрачивает способность удалять со своей поверхности бактерии и вирусы путем активного мукоцилиарного транспорта.

Диагностика синусита. Обзорная рентгенография — самый распространенный метод в диагностике синуситов в России. В настоящее время при неосложненном течении синусита для постановки диагноза и определения характера процесса (вирусный или бактериальный) проведение рентгенографии пазух носа не требуется. Это тем более

важно, что при определении характера поражения ОНП данный метод нельзя считать достоверным, так как он не предоставляет четких данных о локализации патологического процесса в синусах, о состоянии внутриносовых структур, а также о распространении патологического процесса в полость черепа или орбиту. В этом отношении наиболее информативным является КТ, основные преимущества которой состоят в том, что она дает пространственное отображение взаимоотношений внутриносовых структур и ОНП, позволяет судить о характере анатомических нарушений и их влиянии на развитие патологического процесса, а также оценить характеристику тканей по их рентгеновской плотности (см. рис. 8.69).

В последнее десятилетие одним из обязательных методов обследования является эндоскопия полости носа, которая позволяет детально осмотреть носовую полость, носоглотку, соустья ОНП и даже проникнуть в полость синусов. Эндоскопия незаменима в детском возрасте, так как она позволяет совершенно безболезненно и без травмы для ребенка обследовать полость носа и носоглотку.

Лечение. Основные принципы лечения острого синусита (ОС) включают воздействие на этиологический фактор, противовоспалительное лечение, назначение препаратов, снимающих отек в области естественных соустьев пазух и способствующих оттоку секрета.

При катаральном (вирусном) синусите проводится этиотропная терапия противовирусными препаратами (см. лечение больных ОРВИ), назначаются противовоспалительные средства [НПВС, фенспирид (Фенспирида гидрохлорид*)]. Обязательным считается назначение деконгестантов коротким курсом (до 7–8 дней), местные и системные мукоактивные препараты. Одним из обязательных компонентов лечения считается применение топических ГК длительностью не менее 2 нед. Применение антигистаминных препаратов у больных при неотягощенном аллергическом

анамнезе не оправдано. Накоплен положительный опыт применения различных аэрозольных форм водно-солевых растворов.

У больных бактериальным синуситом обязательна системная антибактериальная терапия. До настоящего времени препаратами выбора являются амоксициллин и аминозащищенные пенициллины. У взрослых амоксициллин + клавуланат как в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки, так и в дозе 500 мг/125 мг 3 раза в сутки соответствует всем необходимым критериям эрадикации в отношении всех трех наиболее значимых патогенов острого синусита: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, — что и определяет его высокую клиническую эффективность. Альтернативные препараты: цефалоспорины II–III поколения [цефуоксим (Цефуоксима аксетил*), цефиксим, цефтибутен, цефдиторен], макролиды (азитромицин, кларитромицин, джозамицин), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Для терапии необходимо использовать пероральные препараты.

При тяжелом течении препаратами выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин + клавуланат, ампициллин + сульбактам) и цефалоспорины II–III поколения (цефуоксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон). Лечение следует начинать с парентерального введения (желательно внутривенного) препарата, а при улучшении состояния (как правило, на 3–4-й день) перейти на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата. Длительность курса антибиотикотерапии при ОС составляет 14 дней. При лечении хронического риносинусита назначается 3–6-недельный курс антибиотикотерапии, причем рекомендуется продолжать прием антибиотиков.

Для лечения ОС не следует назначать линкомицин, так как он не действует на *H. influenzae*; оксациллин, который малоактивен в отношении пневмококка и не действует на *H. influenzae*; гентамицин

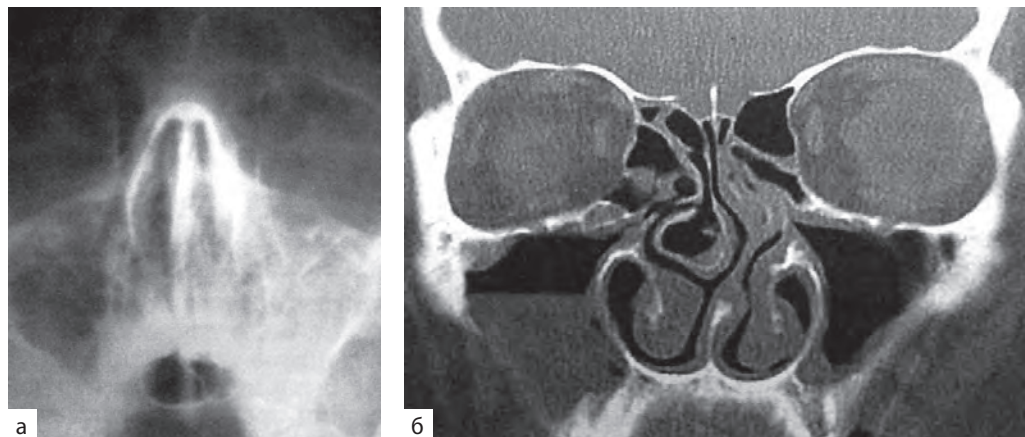


Рис. 8.69. Методы диагностики заболеваний околоносовых пазух: а — рентгенография пазух носа — гомогенное затемнение левой верхнечелюстной пазухи; б — компьютерная томография пазух носа — уровень жидкости в правой верхнечелюстной пазухе, искривление перегородки носа, буллезное увеличение средней носовой раковины (*concha bullosa*)

(не действует на *S. pneumoniae* и *H. influenzae*); ко-тримоксазол (из-за высокой резистентности к нему *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в России). Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать для лечения больных острым синуситом, его следует применять лишь для терапии осложненных форм заболевания, хронического процесса.

Другие группы препаратов ничем не отличаются от таковых при лечении ОС легкой степени тяжести.

При рецидивирующем ОС возможно назначение препаратов, содержащих лизаты бактерий. Эти препараты назначаются в виде пероральной или интраназальной вакцины. Они способствуют выработке протективного иммунитета и профилактике повторных инфекций.

При выраженном гнойном гайморите, отсутствии эффекта от медикаментозного лечения возможно проведение пункции верхнечелюстной пазухи. В последние годы для лечения синуситов успешно используются синус-катетеры (ЯМИК-метод), позволяющие без пункции пазухи активно, за счет создания отрицательного давления в полости носа, улучшить дренаж. Синус-катетер представляет собой эластичную трубку с каналами внутри и двумя баллонами на корпусе устройства. Путем блокады носоглотки и преддверия носа раздувными баллонами и удаления воздуха из полости носа создается отрицательное давление, под действием которого из синусов извлекается патологический секрет. Изменяя давление в полости носа с отрицательного на положительное, вводят в пазухи лекарственные растворы. ЯМИК-метод относится к разряду непункционных, так как он исключает травму слизистой оболочки и костной структуры полости носа и ОНП. Однако основное преимущество метода состоит в том, что он позволяет удалить патологический секрет одновременно из всех пораженных пазух. Метод применяется у детей с 5-летнего возраста.

Одним из современных способов эффективно дренирования пазух носа является баллонная синусопластика — малоинвазивный способ восстановления проходимости естественных соустьев с одновременным детальным отмыванием пазух. Эта малотравматичная операция проводится при обязательном использовании эндоскопической техники, отличается максимальным сохранением внутриносовых и пазушных структур, проводится у детей и взрослых как под местным, так и под общим обезболиванием.

При рецидивирующем синусите, тем более при хронических процессах, необходимо участие оториноларинголога, поскольку должна быть проведена детальная оценка полости носа, ОНП для определения возможной причины хронического процесса. При данных формах синусита велика вероятность проведения хирургического лечения, включающего ревизию пазух, коррекцию внутриносовых структур. Методом выбора в

последнее время стали эндоскопические эндоназальные операции, главным достоинством которых является функциональность вмешательств — санация пазух при максимальном сохранении анатомических взаимоотношений полости носа и пазух носа.

Полипозный риносинусит

Полипозный риносинусит является довольно распространенной патологией полости носа и ОНП. Заболевание совершенно самостоятельное, никоим образом не связанное с полипами других локализаций ни этиологически, ни морфологически, ни патогенетически.

При наличии большого количества полипов применяют термин «полипоз», хотя граница между понятиями «множественные полипы» и «полипоз» условна. По мнению большинства исследователей, термином «полипоз» следует пользоваться тогда, когда количество полипов больше 10–20.

В среднем по Российской Федерации показатель обращаемости по полипозным синуситам составляет 4,9 на 10 000 населения. Пациенты с полипозным риносинуситом составляют 5% среди обращающихся в ЛОР-кабинеты поликлиник и 4% среди обращающихся к аллергологу.

Этиология и патогенез полипозного риносинусита

Существует многофакторная теория полипозного риносинусита, учитывающая различные механизмы развития процесса, в том числе хроническое инфекционное воспаление, аллергию, включая и грибковую, нарушение синтеза арахидоновой кислоты, цилиарную дискинезию при МВ и синдроме Картагенера.

Аспекты патогенеза заболевания свидетельствуют о необходимости всесторонней оценки состояния больных полипозным риносинуситом, благодаря которым можно внести ясность в каждый конкретный процесс полипообразования, что, в свою очередь, позволит назначить адекватную многокомпонентную и индивидуально ориентированную схему лечения каждому пациенту.

Принципиально важно влияние полипозного риносинусита на состояние нижних отделов дыхательных путей. В случае аспириновой триады при нарушенном синтезе арахидоновой кислоты процесс в пазухах носа и бронхах патогенетически обусловлен. Однако и при отсутствии прямой связи гнойное или грибковое воспаление в ОНП способствует поддержанию активного процесса в нижних отделах дыхательных путей, что подчеркивает важность своевременной санации полости носа и окружающих структур.

Методы лечения полипозного риносинусита

Системная глюкокортикоидная терапия полипозного риносинусита

Короткий курс системной глюкокортикоидной терапии, называемый «медикаментозной полипотомией», широко применяется в лечении полипоз-

ного риносинусита, причем его эффективность во многих случаях не уступает эффективности инструментальной полипотомии, выполненной с помощью петли. Для «медикаментозной полипотомии» преднизолон (лучше в таблетках с защитной оболочкой) назначают в дозировке 0,5–1 мг на 1 кг массы тела, обычно на 10 дней. Для профилактики побочных эффектов 2/3 суточной дозы должно применяться рано утром, оставшаяся доза — во время обеда. С 11-го дня дозу преднизолона постепенно снижают до полной отмены. Весь курс лечения занимает 14–16 дней. Такой курс может быть назначен при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству. В случае если полипы рецидивируют в очень короткие сроки, когда и пациент, и врач разочарованы результатами повторных операций, альтернативой также могут быть курсы системной глюкокортикоидной терапии, которые назначают не чаще 2 раз в год.

Местная глюкокортикоидная терапия полипозного риносинусита

Попытки местного применения глюкокортикоидов в лечении полипозного риносинусита предпринимались начиная с 50-х годов XX в., но почти 20 лет они были безуспешными из-за отсутствия препаратов с высокой топической активностью. Идеальный топический глюкокортикоидный препарат должен обладать высокой местной активностью и минимальной общей биодоступностью. Первый из таких препаратов — дозированный интраназальный аэрозоль беклометазона дипропионат[®] появился в начале 1970-х годов. Беклометазона дипропионат[®] используется в ринологии по сей день, демонстрируя неплохую эффективность, однако в последующие годы были разработаны еще 2 препарата: флутиказон (Флутиказона пропионат^{*}) и мометазона фураат[®], которые обладают желаемыми свойствами «идеального» топического глюкокортикоида. Обычная суточная дозировка беклометазона дипропионата[®] при полипозном риносинусите — 600 мкг (2 дозы в каждую половину носа 3 раза в день), мометазона фураата[®] и флутиказона (Флутиказона пропионата^{*}) — 400 мкг (2 дозы в каждую половину носа 2 раза в день). В 2004 г. на российском фармакологическом рынке появился еще один интраназальный ГК — будесонид. Будесонид назначают в суточной дозе 200 мкг (по 1 впрыску в каждый носовой ход 2 раза в день или по 2 впрыска в каждый носовой ход 1 раз в день). Курс лечения полипозного риносинусита составляет 1 мес (1 упаковка). При необходимости можно продлить курс до 3 и даже до 5 мес.

Вопросы о сроках местной глюкокортикоидной терапии полипозного риносинусита в настоящее время дискутируются. Длительность местной глюкокортикоидной терапии варьирует от одного до нескольких месяцев. Повторные курсы назначаются при первых признаках ухудшения состояния, сви-

детельствующих о рецидиве полипозного процесса. Обычно эти сроки составляют от 3 мес до 1 года.

Хирургическое лечение полипозного риносинусита

Как известно, существует 2 основные патоморфологические формы носовых полипов — отечная и фиброзная. Это два «возраста» полипа — молодой (отечная и железистая форма) и «старый» (фиброзная форма). При фиброзных полипах действие глюкокортикоида недостаточно эффективно и целесообразнее сначала убрать эти полипы хирургически, а затем начать терапию. Полипы же отечного типа могут значительно сократиться под влиянием местной глюкокортикоидной терапии, вплоть до полного исчезновения.

К вопросу о сочетании хирургического лечения и глюкокортикоидной терапии необходимо подходить творчески, учитывая все особенности каждого конкретного больного. Начальные формы полипозного риносинусита с небольшими отечными полипами в верхнем и среднем носовом ходе можно лечить исключительно глюкокортикоидной терапией и ожидать хорошего результата с очень большой степенью вероятности.

Если полипы полностью блокируют носовые ходы, то целесообразно первым этапом их удалить, а затем назначить глюкокортикоидную терапию. Иногда в случае длительного течения процесса и при полной obturации клеток решетчатого лабиринта полипозными массами (подтвержденной методами КТ) необходимо начинать с этмоидотомии, с присоединением глюкокортикоидной терапии в послеоперационном периоде.

Однако в последнее время все более обоснованным считается проведение хирургического лечения даже при незначительной блокаде естественных соустьев пазух носа, когда носовое дыхание еще страдает незначительно. Ранняя хирургическая «разблокировка» пазух создает оптимальные условия для последующего длительного (не менее 3 мес) использования топических стероидов.

При грибковом поражении ОНП лечение в первую очередь должно быть направлено на хирургическую ликвидацию микотической инфекции. Принципиально важна санация зубов, так как зачастую грибковый синусит имеет одонтогенную природу. После операции используют, как правило, топические антимикотические средства. При признаках системного микоза проводят соответствующую системную терапию, затем назначают глюкокортикоиды.

Современные технологии (использование микродебридера, баллонных технологий) позволяют выполнять операцию малокровно, щадяще, функционально и с меньшим риском осложнений.

Деформация перегородки носа

ДПН определяют как анатомические изменения положения и строения носовой перегородки носа, выражающиеся искривлениями (*deviatio*),

Травмы носа и околоносовых пазух

Самой частой бытовой травмой является падение вниз лицом или удар по носу каким-либо предметом или рукой. Реже травмы наносятся острыми или огнестрельными орудиями. Несвоевременное и неправильное оказание помощи при травматических повреждениях носа может привести к нарушению дыхательной и эстетической функций носа, абсцессу перегородки носа, острому гнойному синуситу с переходом воспаления на клетчатку орбиты или в полость черепа. По распространенности и тяжести различают следующие варианты травматического поражения тканей носа и окружающих органов: без повреждения кожных покровов; с повреждением кожных покровов; проникающие в полость носа; не проникающие в полость носа; с дефектом кожи кончика носа или его крыла; с разрывом слизистой оболочки носа, отрывом носовых раковин, переломом перегородки носа; перелом костей носа без смещения; перелом костей носа со смещением; травмы носа с одновременным поражением ОНП; травмы носа, сочетающиеся с поражением орбиты, челюстно-лицевой области, передней черепной ямки.

При осмотре отмечается болезненная припухлость мягких тканей, при переломе костей носа определяется различной степени выраженности деформация наружного носа. Практически при всех вариантах травмы носа отмечается носовое кровотечение.

Диагностический и лечебный алгоритм

1. В случае необходимости, помимо оториноларинголога, на консультацию приглашаются окулист, челюстно-лицевой хирург, невролог, нейрохирург, которые оценивают степень тяжести травматического повреждения и решают вопрос, в какое отделение необходимо госпитализировать больного.
2. Осмотр кожных покровов и оценка формы наружного носа: при направлении травмирующего удара спереди назад происходят оскольчатый перелом костей и западения спинки носа, формирование его седловидной формы; при ударах сбоку происходит смещение носа в противоположную от удара сторону.
3. Передняя риноскопия, эндоскопическое исследование полости носа с целью оценить состояние анатомических структур латеральной стенки полости носа, положение перегородки носа, исключить ее гематому. Во время осмотра необходимо удалить свободно лежащие костные отломки, правильно уложить лоскуты разорванной слизистой оболочки, в случае перелома перегородки носа — исправить ее положение. Если выявляется гематома перегородки, нужно отсосать кровь из гематомы или вскрыть ее и провести переднюю тампонаду.

4. В случае носового кровотечения проводится передняя тампонада соответствующей половины носа.
5. Для подтверждения перелома костей носа проводится рентгенография в двух проекциях.
6. При подозрении на перелом орбиты, передней черепной ямки, ОНП выполняется КТ в коронарной и аксиальной проекциях.
7. Проводится пальцевое исследование костей носа, оценивается положение костных отломков, при боковом их смещении проводится вправление надавливанием большим пальцем на выступающие костные отломки; манипуляция может выполняться без анестезии, ощущается перемещение костных отломков с характерным «хрустом».
8. При западении костных отломков и седловидной деформации наружного носа необходимо с помощью элеватора или зеркала Киллиана поднять костные отломки и зафиксировать их в правильном положении передней тампонадой. Лучше выполнять эту манипуляцию под общим обезболиванием.
9. При открытых переломах проводится первичная обработка раны, наложение косметического шва.
10. Перед наложением швов необходимо тщательно осмотреть рану, удалить инородные предметы, прозондировать ткани по ходу раневого канала.
11. Для определения назальной ликвореи необходимо посадить больного, наклонить голову книзу; если у пациента есть назальная ликворея, из соответствующей половины носа начнет капать светлая жидкость; необходимо подсчитать количество капель ликвора, вытекающих в течение минуты; наличие ликвореи свидетельствует о повреждении решетчатой пластинки.
12. Провести пальцевое исследование мягких тканей лица, шеи; наличие подкожной эмфиземы свидетельствует о переломе решетчатой кости с разрывом слизистой оболочки, воздух при форсированном дыхании и сморкании проникает из носа через травмированную слизистую оболочку под кожу век, лица, шеи.
13. Из ОНП наиболее часто наблюдаются закрытые переломы стенок лобной пазухи. При вдавлении передней стенки пазухи не следует выполнять хирургическое вмешательство по типу радикальной операции, необходимо руководствоваться принципами щадящей хирургии: сделать небольшой разрез размером 1,5–2 см ближе к межпазушной перегородке; не следует отслаивать надкостницу от костных отломков на большом протяжении; надо найти линию костного перелома, в этом участке необходимо сформировать костное окно размером около 1 см; провести эндоскопический осмотр стенок пазухи, удалить

свободно лежащие костные отломки, сгустки крови, гнойный секрет, если развился травматический фронтит, осмотреть лобно-носовое соустье; изогнутым элеватором или костной ложкой, введенной в просвет пазухи, поднять костные отломки, зафиксировать их узким марлевым тампоном, введенным через костное окно в просвет пазухи, который удаляется через 3 сут.

14. При переломе стенок верхнечелюстной пазухи необходимо сделать разрез под губой над переходной складкой, обнажить клыковую ямку, удалить свободно лежащие костные отломки, сгустки крови; провести репозицию отломков, сохранивших связь с надкостницей; провести ревизию естественного соустья, через которое на заключительном этапе проводится тампон, фиксирующий костные отломки; наложить швы на разрез слизистой оболочки; тампон удаляется через 3 сут.

Длительность пребывания пациентов определяется объемом травматического повреждения и колеблется от 7 до 12 дней. После выписки в течение 5–7 дней оториноларинголог в амбулаторных условиях проводит эндоназальный осмотр, контролируя процесс разрешения послеоперационного травматического ринита.

Инородные тела носа

В полости носа могут располагаться самые разнообразные инородные предметы, введенные через ноздрию или проникающие из соседних областей, например эктопированный зуб.

Находясь в просвете общего или нижнего носового хода, они могут поддерживать хронический воспалительный процесс, имитировать ряд тяжелых общих заболеваний. Так, в случае присосавшихся к слизистой оболочке пиявок (после купания в водоеме) может возникнуть упорное кровохарканье, которое расценивается как туберкулезное или обусловленное опухолевым процессом.

Длительное пребывание мелких инородных тел способствует (вследствие адсорбции на их поверхности минеральных компонентов носовой слизи) превращению их в носовые камни — ринолиты. Они также бывают причиной упорного стойкого гнойного насморка.

Диагностика инородных тел основана на данных риноскопии — передней и задней, ошупываемых зондом, проводимых с использованием анестезирующих (сосудосуживающих) и анестезирующих капель для более полного обзора разных отделов полости носа, и данных рентгенографии.

Живые инородные тела удаляют, вводя в полость носа концентрированный раствор хлорида натрия, а неживые (после местного обезболивания) удаляют специальными крючками, чтобы не протолкнуть инородное тело в носоглотку, откуда оно может попасть в трахею.

Глотка

Глотка (*pharynx*) входит в начальный отдел пищеварительного тракта и дыхательного пути. Она представляет собой полый орган, образованный мышцами, фасциями и выстланный изнутри слизистой оболочкой. Глотка соединяет полости носа и рта с гортанью и пищеводом; посредством слуховых труб глотка сообщается со средним ухом. Полость глотки вертикально проецируется на основания затылочной и клиновидной костей, горизонтально — на тела шести шейных позвонков. В глотке различают три отдела: верхний — носоглотка, средний — ротоглотка и нижний — гортаноглотка (рис. 8.70).

Носоглотка (*nasopharynx*, или *epipharynx*) выполняет дыхательную функцию, стенки ее не спадаются и неподвижны. Вверху свод носоглотки фиксирован к основанию черепа и граничит с основанием затылочной кости, сзади — с C_1 и C_2 , спереди находятся две хоаны, на боковых стенках на уровне задних концов нижних носовых раковин



Рис. 8.70. Строение глотки

располагаются воронкообразные глоточные отверстия слуховых труб. От заднего края трубного валика книзу идет складка слизистой оболочки; в ней заложен мышечный пучок (*m. salpingopharyngeus*) от верхней мышцы, сжимающей глотку, который участвует в перистальтике слуховой трубы. Кзади от этой складки и устья слуховой трубы на каждой боковой стенке носоглотки расположено углубление — глоточный карман, или розенмюллерова ямка, в которой обычно имеется скопление лимфаденоидной ткани. Эти лимфаденоидные образования носят название «трубные миндалины» — пятая и шестая миндалины глотки. На границе между верхней и задней стенками носоглотки находится глоточная (третья, или носоглоточная) миндалина. В норме она хорошо развита только в детском возрасте, а с момента полового созревания начинает уменьшаться и к 20 годам представляется в виде небольшой полоски аденоидной ткани, которая с возрастом продолжает атрофироваться. Границей между верхней и средней частями глотки является мысленно продленная кзади плоскость твердого нёба.

Средняя часть глотки — ротоглотка (*mesopharynx*) участвует в проведении как воздуха, так и пищи; здесь перекрещиваются дыхательный и пищеварительный пути. Спереди ротоглотка имеет отверстие (зев), ведущее в полость рта; задняя стенка ее граничит с C_3 . В средней части мягкого нёба имеется удлинение в виде отростка, который называется «язычок» (*uvula*). В боковых отделах мягкое нёбо расщепляется и переходит в переднюю и заднюю нёбные дужки, в которых заложены мышцы; при сокращении этих мышц противоположные дужки сближаются, действуя в момент глотания как сфинктер. В самом мягком нёбе заложена мышца, которая поднимает его и прижимает к задней стенке глотки (*m. levator veil palatini*); при сокращении этой мышцы расширяется просвет слуховой трубы. Вторая мышца мягкого нёба напрягает и растягивает его в стороны, расширяет устье слуховой трубы, но суживает ее просвет в остальной части (*m. tensor veil palatini*).

Между нёбными дужками в треугольных нишах располагаются нёбные миндалины (первая и вторая). В них различают две поверхности: свободная (или зевная) обращена в полость глотки, имеет до 16–18 глубоких извилистых древовидно разветвленных щелей, называемых лакунами (криптами); свободная поверхность миндалин и стенки лакун выстланы плоским эпителием. Внутренняя поверхность миндалина покрыта плотной фиброзной соединительнотканной оболочкой, так называемой капсулой (вернее, псевдокапсулой), посредством которой миндалина соединена с боковой стенкой глотки. От капсулы в толщу (паренхиме) миндалина отходят многочисленные соединительнотканнные волокна, между которыми находятся скопления лимфоцитов — фолликулы.

Между боковой стенкой глотки и капсулой миндалины имеется скопление рыхлой паратонзиллярной клетчатки.

В слизистой оболочке задней стенки глотки содержится лимфоидная ткань в виде отдельных фолликулов, которые иногда образуют выраженные возвышения — «гранулы»; кроме того, за задними дужками определяются лимфоидные валики.

Гортанная часть глотки расположена на уровне IV, V и VI шейных позвонков. В просвет нижней части гортаноглотки снизу и спереди вдается так называемый вход в гортань. С обеих сторон между выступами хрящей гортани и боковыми стенками глотки расположены грушевидные карманы, по которым при глотании пища проходит в начальную часть пищевода. На передней стенке нижней части глотки, образованной корнем языка, расположена язычная (IV) миндалина.

Лимфоидная ткань глотки — нёбные, трубные, глоточная, язычная миндалины и более мелкие скопления лимфаденоидной ткани — образует лимфатическое глоточное кольцо (кольцо Пирогова–Вальдейера). Одной из важных функций нёбных миндалин является их участие в формировании иммунитета.

Основной функцией миндалин, как и других лимфатических органов (лимфатических узлов, селезенки, пейеровых бляшек кишечника и др.), является образование лимфоцитов — лимфопоэз. Лимфопоэз происходит в центрах фолликулов (зародышевые центры), затем при созревании лимфоциты оттесняются к периферии фолликулов, откуда они попадают в лимфатические пути, общий ток лимфы и на поверхность миндалин. Кроме фолликулов, образование лимфоцитов может происходить и в окружающей фолликулы лимфоидной ткани.

Изучение иммунологической роли нёбных миндалин доказало их участие в формировании иммунитета (образование АТ), особенно в молодом возрасте. Этому способствует тот факт, что расположение нёбных миндалин на пути основных входных ворот для различных инфекционных возбудителей и токсичных продуктов обеспечивает тесный контакт слизистой оболочки миндалин с бактериальным агентом; это, в свою очередь, лежит в основе формирования иммунитета.

Заглоточное и окологлоточное пространство

Между задней стенкой глотки и предпозвоночной фасцией располагается заглоточное пространство. Это пространство щелевидной формы, заполненное рыхлой соединительной тканью. Начинаясь от основания черепа, заглоточное пространство проходит позади глотки вниз до пищевода, где его клетчатка переходит в позадипищеводную клетчатку, которая, в свою очередь, переходит в заднее средостение. С боков заглоточное пространство ограничено фасциальными листками, идущими к стенке глотки от предпо-

звоночной фасции. Срединной фасциальной перегородкой заглочное пространство разделено сагиттально на две симметричные половины. У детей рядом со срединной перегородкой имеются лимфатические узлы, в которые впадают лимфатические сосуды, идущие от небных миндалин, задних отделов носовой и ротовой полости. При воспалении указанных выше отделов инфекция может проникнуть в заглочное пространство, что приводит к формированию заглочного абсцесса. Сначала он располагается сбоку от средней линии, а при гнойном расплавлении срединной фасциальной перегородки заглочного пространства — по центру. С возрастом лимфатические узлы заглочного пространства атрофируются, поэтому у взрослых заглочный абсцесс не встречается.

Окологлочное (парафарингеальное) пространство, выполненное рыхлой соединительной тканью, спереди ограничено внутренней поверхностью ветви нижней челюсти, с внутренней стороны — крыловидной мышцей, сзади — предпозвоночной фасцией, латерально — глубоким листком фасции околоушной железы. Парафарингеальное пространство делится шилоглоточной мышцей, идущей косо, медиально к глотке, на передний и задний отделы. В клиническом отношении наиболее важен передний отдел, куда чаще всего распространяются воспалительные процессы из глотки. Окологлочное пространство простирается от основания черепа вниз, где переходит в срединную щель шеи, образованную листками средней и поверхностной фасций шеи спереди и глубокой фасцией шеи сзади. Начинаясь под телом подъязычной кости, срединная щель шеи спускается вниз и на уровне верхнего отверстия грудной клетки переходит в средостение. Вдоль парафарингеального пространства проходят подъязычный, блуждающий, языкоглоточный и добавочный нервы, симпатический ствол, внутренняя сонная артерия и латеральнее внутренняя яремная вена. Парафарингеальное пространство сообщается с медиальным отделом глубокой части околоушной железы посредством отверстия в глубоком листке ее фасции. Оно связано и с заглочным пространством, от которого отделено тонкой соединительнотканной перегородкой. Парафарингеальное пространство имеет большое клиническое значение, поскольку в него возможен прорыв гноя из паратонзиллярной клетчатки при паратонзиллите и паратонзиллярном абсцессе, а также при травме стенок глотки, что может привести к развитию таких грозных осложнений, как гнойный медиастинит, массивное кровотечение вследствие расплавления крупных сосудов шеи.

Функции глотки

Дыхательная функция

При носовом дыхании воздушная струя из полости носа через хоаны ламинарно распространяется в носоглотку. Далее, круто направляясь

книзу, поток воздуха становится турбулентным и поступает в гортань. При свободном дыхании через нос небная занавеска спокойно свисает вниз, касаясь корня языка, в результате чего ротовая полость отделяется от полости глотки. При изменении формы, тонуса и подвижности мягкого неба оно может оказывать значительное сопротивление воздуху (особенно во сне, при расслаблении гладкой мускулатуры, что приводит к храпу).

Пищепроводная функция

В результате глотания — сложного рефлекторного акта — пища попадает из полости рта в пищевод. В акте глотания участвуют мышцы глотки, мягкого неба и гортани, движение которых происходит согласованно и в определенной последовательности. Глотание состоит из трех фаз: 1) ротовая (произвольная); 2) глоточная (непроизвольная быстрая); 3) пищеводная (непроизвольная медленная). При глотании мягкое небо прижимается к задней стенке глотки, разобщая носо- и ротоглотку, а надгортанник закрывает вход в гортань. Таким образом, будучи местом перекреста дыхательного и пищеводного пути, глотка обеспечивает их регулирование с помощью мягкого неба и надгортанника.

Защитная функция

В защитной функции глотки могут быть выделены два механизма — рефлекторный, возникающий при раздражении чувствительных окончаний глоточного сплетения, и комплекс микробных защитных факторов.

При попадании инородного тела, резких механических или термических раздражениях мышцы глотки сокращаются, образуя барьер, препятствующий дальнейшему продвижению инородного тела, и способствуют выталкиванию его наружу. К защитным глоточным рефлексам также относятся кашель и рвота.

Среди факторов, обеспечивающих микробиологическую и иммунологическую защиту, следует отметить: 1) движение ресничек мерцательного эпителия (в носо- и гортаноглотке), в результате чего со слюной и слизью удаляются попавшие в глотку бактерии; 2) бактерицидные свойства слизи и слюны благодаря содержащимся в них лизоциму и IgA; 3) защитную функцию лимфаденоидного глоточного кольца.

Голосо- и речеобразовательная функция

Звуковые колебания, формируемые в гортани, усиливаются благодаря резонаторным свойствам глотки, которая принимает участие в окончательном формировании звука, его тембровой окраске и артикуляции. При некоторых заболеваниях глотки и полости носа происходит патологическое изменение тембра голоса — гнусавость. Различают открытую (*rhinolalia aperta*) и закрытую (*rhinolalia clausa*) гнусавость. Первая возникает вследствие

того, что носоглотка и ротоглотка полностью не разобщаются и основная струя воздуха направляется в полость носа. При этом нарушается тембр гласных звуков. Открытая гнусавость наблюдается при парезах и параличах мягкого нёба, врожденных аномалиях, при укорочении мягкого нёба. Закрытая гнусавость возникает при выключении носового резонатора, что может быть вызвано аденоидами, атрезией хоан и заболеваниями носа и ОНП. При закрытой гнусавости воздух звучит глухо, особенно нарушается произнесение согласных (М и Н).

Заболевания глотки

Аденоиды (аденоидные вегетации или гипертрофия глоточной миндалины)

Аденоиды встречаются в основном в детском возрасте (3–15 лет). Локализуются они в области заднего отдела свода носоглотки, могут заполнять весь ее купол, распространяться книзу, к глоточным устьям слуховых труб.

Клинические проявления аденоидов типичны: затруднение носового дыхания различной степени выраженности, вплоть до его отсутствия; выделения из носа серозно-слизистого характера (при воспалении — слизисто-гнойного); нарушение функций слуховых труб; развитие острого среднего отита; частые острые респираторные заболевания; изолированные риносинуситы; воспаления различных отделов глотки. Воспалительный процесс самой глоточной миндалины называется «аденоидит» (острый и хронический).

Дети с аденоидами имеют определенный внешний вид: «аденоидное лицо» — рот полуоткрыт, сглажены носогубные складки. Для таких детей характерны рассеянность, повышенная утомляемость, головная боль. Осмотр полости рта и глотки также дает ряд признаков, подтверждающих диагноз. Твердое нёбо высокое и узкое (готическое), нередко имеется нарушение зубного ряда. Простудные заболевания со стороны верхних дыхательных путей также чаще встречаются у людей с нарушенным носовым дыханием.

Лечение аденоидита соответствует лечению ангины. Актуально использование местных антибактериальных препаратов, интраназальных стероидов.

При выраженной гипертрофии глоточной миндалины с наличием разнообразных проявлений, о которых говорилось выше, проводят хирургическое лечение — аденотомию (рис. 8.71).

Ангины

Ангина (острый тонзиллит) — одно из самых распространенных заболеваний дыхательных путей и организма в целом: среди взрослых она составляет 4–5%, а среди детей — более 6%. Представляет собой общее, острое инфекционно-аллергическое заболевание с поражением лимфаденоидной ткани глотки. Чаще всего речь идет

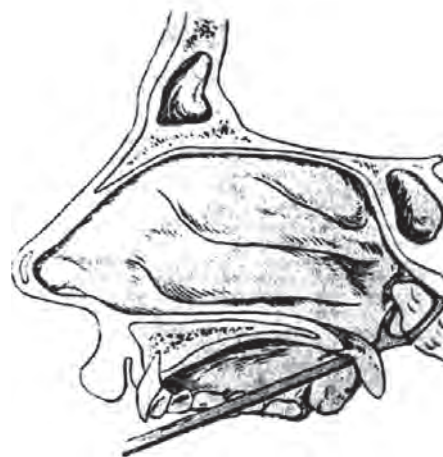


Рис. 8.71. Аденотомия

о поражении нёбных миндалин. Прочие миндалины (глоточная, язычная, гортанная, а также скопление лимфоидной ткани на задней стенке глотки) поражаются острым воспалительным процессом гораздо реже.

Наиболее частым возбудителем ангины является БГСА (*Streptococcus pyogenes*). Гораздо реже заболевания вызывают стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского—Плаута—Венсана), крайне редко — микоплазмы и хламидии. Причиной вирусного острого тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, Эпштейна—Барр, Коксаки А и др. Бактериальные ангины в основном встречаются в детском и подростковом возрасте. У старших возрастных групп в большинстве своем ангина обусловлена респираторными вирусами.

По характеру воспалительного процесса, особенностям течения, этиологическим факторам ангины подразделяют на следующие группы: наиболее легко протекает катаральная ангина, значительно тяжелее — лакунарная и фолликулярная. Особую группу представляют ангины, возникающие на фоне заболевания крови — агранулоцитарная и моноцитарная. От других ангины существенно отличается всей клинической картиной и прогнозом язвенно-пленчатая ангина — ангина Симановского—Плаута—Венсана, входящая в группу ангины с изъязвлением ткани миндалин и образованием пленок. Отдельно выделена флегмонозная ангина, или паратонзиллит, часто заканчивающийся образованием абсцесса в околоминдаликовой клетчатке (паратонзиллярный абсцесс).

Ангины сопровождаются в большей степени выраженным нарушением общего состояния больного. В табл. 8.57 приведены сравнительные признаки разных видов ангины.

Таблица 8.57. Сравнительные признаки различных форм ангин

Ангины Симптомы	Катараль- ная	Лакунар- ная	Фоллику- лярная	Агрануло- цитарная	Моноци- тарная	Венсана	Флегмо- зная
Температура тела, °С	37	39	40	36–40	40–41	36–37	39–40
Общее состояние	Удовлетво- рительное	Средне- тяжелое	Средне- тяжелое	Очень тяжелое	Средне- тяжелое	Удовлетво- рительное	Средне- тяжелое
Лейкоцитоз	Не выражен	15–20 тыс.	20–25 тыс.	Лейкопения	Не выра- жен или 10–20 тыс.	Не выражен	1520 тыс.
Моноцитоз	–	–	–	–	70–75%	–	–
Увеличение лимфатиче- ских узлов	+/-	++	++	++	+++	+++	+++
Болезнен- ность лимфа- тических узлов	+	+++	+++	+/-	–	-/+	+++
Налеты на миндалины	–	++	–	+++	+++	++	+/-
Язвы на мин- далины	–	–	–	+++	+++	+++	–
Односторон- ность пора- жения	–	–	–	–	–	+	+
Запах изо рта, слюнотечение	–	–	–	+++	–	+++	+++
Флора, вызы- вающая вос- паление	Стрепто- кокки. Стафило- кокки	Стрепто- кокки. Стафило- кокки	Стрепто- кокки. Стафило- кокки			Спирохеты+ веретено- клеточные палочки	Стрепто- кокки. Стафило- кокки
Тризм, боль при гло- тании	– +	– ++	– ++	+ ++++	– ++	– +/-	+++ ++++

Особая клиническая картина наблюдается при ангине Симановского–Плаута-Венсана: минимальные проявления в виде незначительной односторонней болезненности, чувства инородного тела, галитоза, повышенного слюнотечения на фоне незначительной интоксикации или отсутствия таковой. При этом одностороннее поражение миндалин в виде язвы, покрытой налетом, может быть значительным с переходом процесса на нёбные дужки и даже на мягкое и твердое нёбо. Требуется проведение дифференциальной диагностики с сифилисом, опухолью, дифтерией, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией.

Лечение больных ангиной, за исключением флегмонозных процессов, консервативное. Учитываются этиологический фактор, тяжесть заболевания, возраст больного.

В основе рационального лечения стрептококковых поражений глотки лежат антибактериальная терапия, соблюдение определенного щадящего режима, местная и общая симптоматическая терапия. Обязательным является постельный режим в

первые дни заболевания, а затем — домашний без физических нагрузок. Назначают нераздражающую мягкую питательную пищу, преимущественно растительно-молочную, витамины, полезно обильное питье. НПВС (парацетамолсодержащие: парацетамол, кетопрофен и др.) показаны при температуре тела 38 °С и выше. При бактериальной ангине местное лечение в виде полосканий горла и согревающих компрессов на шею существенной роли не играет.

Эмпирический подход к антибиотикотерапии стрептококковых заболеваний глотки является определяющим. Ввиду высокой чувствительности БГСА к β-лактамам препаратом 1-го ряда (выбора) являются пенициллин (феноксиметилпенициллин), амоксициллин. В последнее время эффективным оказывается использование аминозацилиновых пенициллинов (амоксициллин+клавуланат). Реже применяют оральные цефалоспорины. У пациентов с аллергией на β-лактамы следует применять макролиды или линкозамиды. Для эрадикации БГСА необходим 10-дневный

курс антибактериальной терапии (исключение составляет азитромицин, который применяется в течение 5 дней).

Ангины при заболеваниях крови требуют специфического лечения (переливание крови, пентоксил[®], присыпка резкоболезненных язв порошком анестезина — при агранулоцитарной ангине). При моноцитарной ангине лечение симптоматическое: 5% раствор аскорбиновой кислоты, уход за полостью рта. В обоих случаях необходима консультация гематолога.

При язвенно-пленчатой ангине Симановского–Венсана лечение заключается в полоскании горла и полости рта дезинфицирующими растворами, назначении системных антибактериальных препаратов.

У больных ангиной могут наблюдаться осложнения: паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, парафарингит, гнойно-воспалительные заболевания клетчаточных пространств шеи, медиастинит и др.

Наиболее часто осложнения воспалительных заболеваний глотки возникают в группе молодых пациентов в возрасте 15–40 лет, что связано с особенностями иммунного реагирования на внедрение патогена.

Осложнения воспалительных заболеваний лимфаденоидного глоточного кольца имеют тяжелое течение, требуют комплексного лечения, включая хирургическое, нередко могут быть вызваны микроорганизмами, устойчивыми к антибактериальным и антимикробным препаратам. Тяжелые формы гнойно-воспалительных заболеваний глотки, осложненные образованием абсцессов клетчаточных пространств глотки и шеи, сопровождаются выраженными нарушениями функции важных органов и систем организма, присущими генерализованным гнойно-септическим процессам. Лечение подобных тяжелых форм заболеваний, как правило, требует вовлечения большого объема фармакологических, материально-технических и кадровых ресурсов и даже в случае рационального и своевременного лечения не всегда приводит к полному выздоровлению пациента, необходимо проведение длительного восстановительного лечения.

Абсцессы глотки

Группа абсцессов глотки включает в себя несколько нозологических форм гнойно-воспалительных заболеваний, отличающихся между собой стадией развития воспалительной реакции тканей, анатомо-топографической локализацией и распространенностью патологического процесса.

По анатомической локализации абсцессы глотки подразделяются на:

- паратонзиллярный;
- парафарингеальный;
- заглочочный.

По фазе развития патологической воспалительной реакции на:

- отечную;
- инфильтративную;
- абсцедирующую.

В целом, эти фазы выступают как стадии единого патологического процесса, завершающегося формированием абсцесса.

В посевах из полостей абсцессов могут быть идентифицированы различные виды грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp., *Fusobacterium nuclatum*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp.).

Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс занимают первое место среди гнойных процессов глотки и являются следствием распространения острого воспалительного процесса с небных миндалин на паратонзиллярную клетчатку и окружающие ткани, характеризуется их воспалительной инфильтрацией (одно- или двусторонней). Данные состояния являются наиболее частым осложнением острого или обострения хронического тонзиллита. Воспаление развивается в рыхлой соединительной ткани с вовлечением щечно-глоточной фасции, верхнего констриктора глотки и его фасции. Паратонзиллит может возникать первично или вторично как осложнение катаральной, фолликулярной или лакунарной ангины, вследствие травмы глотки инородным телом, одонтогенного процесса.

Клиническая картина при паратонзиллярном абсцессе зависит от локализации и стадии воспаления. В подавляющем большинстве случаев развивается передневерхний паратонзиллярный абсцесс (90% случаев), процесс чаще односторонний. Появляются симптомы выраженной интоксикации, обусловленные общей реакцией организма. Температура тела повышается до 38–39 °С, отмечаются озноб, общая слабость, головная боль, увеличиваются и становятся болезненными при пальпации регионарные лимфатические узлы, выявляются воспалительные изменения в анализах крови. Больные жалуются на боль в горле, иррадирующую в ухо, обильную саливацию, тризм жевательных мышц, который связан с вовлечением в процесс глоточных мышц и связок. Нарушается функция мягкого нёба, вследствие чего может возникнуть открытая гнусавость. При высокой интенсивности болевого синдрома пациенты могут принимать вынужденное положение с наклоном головы вперед и в большую сторону. При мезофарингоскопии выявляются асимметрия зева, воспалительная инфильтрация, гиперемия, отек небных дужек, мягкого нёба и язычка, медиальное смещение одной из миндалин, ограничение открывания рта.

Гораздо реже (примерно 10% случаев) наблюдается задний паратонзиллярный абсцесс.

Клиническая картина его имеет много сходного с абсцессом передневерхней локализации в части общих симптомов. Однако местные проявления будут иметь свои особенности. Тризм отсутствует, локализация гноя ограничивается задней нёбной дужкой, что определяет потенциальную опасность возникновения отека гортани с последующим стенозом.

Нижний паратонзиллярный абсцесс встречается достаточно редко (не более 0,5% случаев), и его развитие, как правило, связано с одонтогенной причиной. Абсцесс располагается за нижней третью нёбной дужки между нёбной и язычной миндалинами. При фарингоскопии отмечается асимметрия зева за счет инфильтрации нёбно-язычной дужки и нижнего полюса миндалины, при этом верхние отделы остаются практически интактными. Отмечается резкая болезненность при надавливании на корень языка. Может возникнуть реактивный отек гортани с вовлечением язычной поверхности надгортанника.

Диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины и данных мезофарингоскопии. Дополнительного инструментального или лабораторного подтверждения диагноза обычно не требуется.

Лечение — выбор хирургического разреза определяется локализацией воспалительного процесса в паратонзиллярной клетчатке. Операция проводится под местной аппликационной анестезией. При передневерхнем абсцессе вскрытие проводят либо через нёбно-язычную дужку в типичном месте, либо в месте наибольшего выпячивания (рис. 8.72, см. 8.73). Задний паратонзиллярный абсцесс рекомендуют дренировать через заднюю нёбную дужку, отступая 0,5 см от ее края. При вскрытии нижнего паратонзиллярного абсцесса разрез тканей осуществляется в нижней части нёбно-язычной дужки. После вскрытия абсцессов проводятся полоскания глотки растворами антисептиков [нитрофураил (Фурацилин*), риванол[®], хлоргексидин и др.], рекомендуется проводить повторное раскрытие краев разреза в связи с тем, что в первые сутки после вскрытия в полости абсцесса снова может накопиться гной, а края рассеченной слизистой оболочки быстро начинают регенерировать.

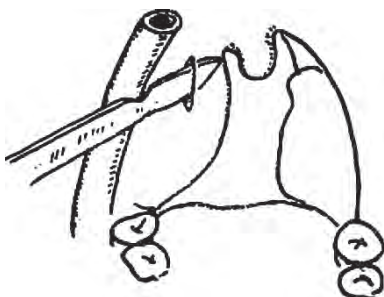


Рис. 8.73. Вскрытие паратонзиллярного абсцесса

В комплексном лечении паратонзиллярных абсцессов применяются антибактериальные препараты, противовоспалительные средства, десенсибилизирующие препараты. При выраженной общей интоксикации рекомендуется проведение инфузионной и дезинтоксикационной терапии.

Парафарингеальный абсцесс (флегмона). Обычно течение паратонзиллярного абсцесса заканчивается выздоровлением, однако при высокой вирулентности патогенной флоры и ослаблении защитных сил организма может развиваться абсцесс парафарингеального пространства. Из паратонзиллярной клетчатки инфекция проникает через верхний сжиматель глотки в парафарингеальное пространство. Чаще всего парафарингеальный абсцесс имеет тонзиллогенную природу, но воспаление парафарингеальной клетчатки может возникать также вследствие одонтогенной причины, при травмах глотки инородным телом, при гнойном паротите или как следствие верхушечного мастоидита.

Состояние пациента тяжелое: фебрильная лихорадка, выраженная общая интоксикация, значительные воспалительные изменения со стороны крови. Больные жалуются на резковыраженные боли в горле, затруднения при глотании, слюнотечение, тризм жевательной мускулатуры, иногда нарушение дыхания из-за возможного реактивного отека гортани, вынужденное положение головы (шею старается держать неподвижно, с наклоном в больную сторону). При фарингоскопии отмечаются затруднение открывания рта, обложенный язык, гиперемия и отечность нёбных дужек, специфический ихорозный запах изо рта, выпячивание боковой стенки глотки на стороне поражения. При осмотре определяется напряженность тканей шеи по переднебоковой поверхности и/или в области угла нижней челюсти и зачелюстной ямке за счет отека и инфильтрации; при пальпации инфильтрат плотный и болезненный, флюктуации, как правило, определить не удается. Иногда инфильтрат распространяется вниз по переднему краю кивательной мышцы.

Парафарингеальный абсцесс (флегмона) нередко осложняется медиастинитом, сепсисом, тромбозом яремной вены, кавернозного синуса, менингитом, аррозивным кровотечением из магистральных сосудов шеи.

Для установления диагноза в типичном случае достаточно имеющихся клинических симптомов, развития септического состояния с указанием в анамнезе на наличие признаков острого тонзиллита или паратонзиллярного абсцесса. Дополнительные методы лабораторной и инструментальной диагностики применяются по показаниям для уточнения степени выраженности общей воспалительной реакции, стадии воспалительного процесса и его распространенности с учетом возможных осложнений. У пациентов со стертой клинической картиной в дополнение к общелабораторным исследованиям применяют методы

визуализации анатомических образований шеи. Одностороннее расширение парафарингеального пространства, установленное с помощью лучевых методов или с помощью УЗ-диагностики, помогает верифицировать диагноз.

Лечение. На фоне интенсивной противовоспалительной, инфузионной терапии, медикаментозной коррекции различных видов обмена производится срочное хирургическое вмешательство — вскрытие абсцесса. При тонзиллогенном парафарингеальном абсцессе выполняют тонзиллэктомию, опорожняют паратонзиллярный абсцесс, затем вводят в миндаликовую ложе корнцанг и, раздвигая мышечные волокна верхнего сжимателя глотки, вскрывают парафарингеальный абсцесс.

При парафарингеальной флегмоне, осложненной менингитом, сепсисом, медиастинитом, необходимо вскрытие окологлоточного пространства наружным разрезом по переднему краю кивательной мышцы. Этот доступ дает возможность широко ревизовать парафарингеальную клетчатку до основания черепа, шейный сосудистый пучок и шейный отдел средостения.

Заглочный абсцесс. Это гнойное воспаление клетчатки и лимфатических узлов заглочного пространства. Данное заболевание встречается преимущественно в раннем детском возрасте в результате нагноения заглочных лимфатических узлов, причиной которого является аденоидит или острый тонзиллит. Заглочные лимфатические узлы, расположенные по обе стороны от средней линии глотки, редуцируются к 3–4-летнему возрасту. Крайне редко заглочный абсцесс встречается у взрослых после травмы задней стенки глотки инородным телом или как следствие воспалительного процесса в позвоночнике, ухе, основании черепа, околоушной слюнной железе.

Для заглочного абсцесса характерно острое, режущее постепенное начало, связанное с инфекцией (ОРВИ, острый аденоидит, детские инфекционные заболевания, острый средний отит). У больных отмечаются вынужденное положение головы (наклон назад и в больную сторону), нарушение глотания, шумное, хрипящее дыхание, гнусавый голос, возможны явления дисфагии, повышение температуры тела, увеличение и болезненность регионарных шейных лимфатических узлов (челюстных и переднешейных). Характерным признаком формирования заглочного абсцесса является отсутствие сильных болей в горле и тризма.

При фарингоскопии определяется багрово-красное выпячивание задней стенки глотки справа или слева от средней линии, иногда с обеих сторон при ощупывании пальцем или шпателем определяется флюктуация, нёбные дужки и миндалины интактны.

Для установления диагноза необходимы фарингоскопия, пальцевое исследование глотки и рентгенография шеи. Дифференциальную диагностику заглочного абсцесса следует проводить с

инородным телом гортаноглотки и туберкулезным спондилитом шейных позвонков, заболеваниями слюнных желез и другими абсцессами глотки и окологлоточными опухолями.

Заглочные абсцессы могут распространяться в заднее средостение, в стороны, обуславливая развитие глубоких флегмон шеи и аррозивных кровотечений. Наличие заглочного абсцесса опасно также в связи с возможностью развития сепсиса и асфиксии вследствие сдавления дыхательных путей или аспирации гноя при спонтанном прорыве.

Основным методом лечения является хирургическое вскрытие абсцесса через полость рта на фоне противовоспалительной и инфузионной терапии. В целях профилактики аспирации гноя перед вскрытием абсцесса проводят его пункцию и аспирацию гнойного отделяемого.

Генерализации тонзиллогенной инфекции способствуют различные факторы, ведущие к срыву иммунореактивности и формированию вторичных иммунодефицитных состояний (диабет, хронические вирусные инфекции, лечение глюкокортикоидами или другими препаратами). В группе данных больных клинические признаки абсцессов глотки могут протекать в стертой форме, с минимальными локальными симптомами и незначительными воспалительными изменениями со стороны крови. При лечении таких пациентов нужно быть очень настороженным в плане раннего развития осложнений абсцессов глотки, таких как тонзиллогенный медиастинит, который возникает как результат уже рассмотренных состояний вследствие распространения гнойного процесса по клетчатке, расположенной по ходу сосудисто-нервного пучка шеи, на клетчатку средостения. Также тонзиллогенный сепсис — самое тяжелое из осложнений острых заболеваний глотки.

Метатонзиллярные заболевания. Кроме осложнений, при ангине могут возникать метатонзиллярные заболевания: ревматизм, инфекционно-аллергический миокардит и полиартрит, холецистохолангит. При современных рациональных способах лечения больных ангиной ревматизма и полиартрита удастся избежать, но могут наблюдаться другие метатонзиллярные болезни, такие как гломерулонефрит (у 0,8% при первичной ангине и у 3,0% при повторной форме заболевания). Миокардит развивается при первичной ангине в первые дни периода реконвалесценции, а при повторной — с первых дней болезни. Развитие гломерулонефрита соответствует времени формирования аутоиммунных (против тканей почек) и иммунопатологических факторов на 5–6-е сутки нормальной температуры тела (8–10-е сутки заболевания).

Хронический тонзиллит

Этиологический фактор в развитии хронического тонзиллита — возбудители инфекции, среди

которых выявляются бактерии, вирусы, грибы. В частности, БГСА встречается у детей примерно в 30%, у взрослых в 10–15% случаев. Часто выявляются *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *C. haemolyticum*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Toxoplasma*, анаэробы, аденовирусы, ЦМВ, вирус герпеса и др.

Определить хронический тонзиллит только как хроническое воспаление небных миндалин недостаточно, поскольку проявление этого заболевания, его последствия и осложнения выходят за рамки лишь местного воспалительного процесса, тем более что в период относительной ремиссии признаков хронического воспалительного процесса в самих миндалинах отметить не удастся даже при гистологическом исследовании. Поэтому хронический тонзиллит можно обозначить как совокупность общих и местных проявлений инфекционно-аллергического характера, сопровождаемых ангинами. Это определение указывает на то, что при хроническом тонзиллите, создающем аллергический фон, может возникнуть любое заболевание под воздействием даже неспецифического раздражителя: нефрит, ревмокардит, полиартрит и пр.

Хронический тонзиллит подразделяется на 2 основные формы — компенсированную и декомпенсированную. Комплекс защитных механизмов организма в первом случае справляется с агрессией воспаления и создает иммунную защиту, которая препятствует частому обострению процесса. При декомпенсированной форме, помимо частых ангин, возможно развитие осложнений со стороны других органов и систем (острый и хронический тонзиллогенный сепсис, ревматизм, инфекционные артриты, приобретенные пороки сердца, заболевания мочевыделительной системы, предстательной, щитовидной железы). Первая форма тонзиллита требует консервативной терапии, вторая — хирургического лечения.

Основные признаки хронического тонзиллита

I. Жалобы и анамнез.

1. Ангины 2–3 раза и более в год, сопровождаемые повышением температуры тела до 38 °С и более.
2. Беспричинная головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных значений по вечерам.
3. Несомненная связь между перенесенной ангиной и возникшим заболеванием сердца, суставов и других органов.
4. Неприятный запах изо рта, отхождение гнойных пробок.
5. Шейный лимфаденит (зачелюстные лимфатические узлы — группа глубоких передних шейных).

II. Данные осмотра.

1. Наличие спаек и рубцов между небными дужками и тканью миндалин.
2. Иногда утолщение и гиперемия краев небных дужек.

3. Узкие устья лакун миндалин, затрудняющие отток секрета.
4. Наличие в глубине лакун гнойных беловато-серых пробок с запахом либо жидкого гнойного секрета.
5. Увеличенные, болезненные глубокие лимфатические узлы позади угла нижней челюсти.

Как правило, изменений со стороны периферической крови при хроническом тонзиллите вне обострения, т.е. без ангины, не наблюдается. В некоторых случаях диагноз «хронический тонзиллит» можно поставить и без характерных для него жалоб на частые ангины. Например, ангин в анамнезе нет, но данные объективного обследования свидетельствуют о наличии признаков хронического тонзиллита (местные признаки тонзиллита, о которых речь шла выше, а также изменения со стороны почек, сердца, суставов и других органов).

Пример компенсированного тонзиллита:

- ангины с температурой до 2 раз в год, иногда реже, без каких-либо осложнений;
- ангин в анамнезе нет, но объективно выявляются признаки хронического тонзиллита: гной в лакунах, увеличение регионарных лимфатических узлов.

Пример декомпенсированного тонзиллита:

- частые ангины — 3 раза в год и более, протекающие тяжело (лакунарные, фолликулярные). Консервативное лечение в стадии ремиссии не приносит выздоровления, т.е. ангины продолжают беспокоить больного;
- одна ангина — и сразу осложнение со стороны внутренних органов;
- частые ангины плюс одно из осложнений. Ухудшение общего состояния после каждой ангины (систематические обострения со стороны почек, суставов, сердца и других органов);
- ангин в анамнезе нет, но объективные данные обследования миндалин выявляют наличие гнойного детрита в лакунах, гнойных пробок, а также обнаруживаются изменения со стороны внутренних органов, которые могут быть расценены как «тонзиллогенные».

Консервативное лечение

- Промывание лакун небных миндалин и полоскание глотки физиологическим раствором или с использованием антисептиков [Октенисепт[®], эктерицид[®], хлоргексидин, бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат (Мирамистин[®])]. Курс 10–15 сеансов (рис. 8.74).
- Введение антибактериальных и антисептических препаратов в небные миндалины.
- Оросептики в виде сосательных таблеток, пастилок, спреев, жидкостей для полоскания.
- Местные и системные иммуномодуляторы: ИРС 19[®], бронхомунал[®], Рибомунил[®] и др.
- Лечение с помощью аппарата «Тонзилор», который сочетает УЗ-воздействие на ткань миндалин, аспирацию патологического со-



Рис. 8.74. Промывание лакун миндалин

держимого из лакун и карманов миндалин и орошение антисептическим раствором. Курс — 5 сеансов.

- Физиотерапия на область регионарных лимфатических узлов: лазеротерапия, магнитотерапия, фоноэлектрофорез (ФЭФ).
- Санация полости рта.
- Санация полости носа и ОНП.

Хирургическое лечение

Тонзиллэктомия — удаление миндалин, показанное при декомпенсации хронического тонзиллита (рис. 8.75). Эта операция рекомендуется и больным, лечение которых другими методами оказалось безуспешным. Противопоказаниями (относительными и абсолютными) к тонзиллэктомии являются нарушения в свертывающей системе крови (гемофилия), заболевания жизненно важных органов в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания, сахарный диабет,

туберкулез и другая инфекционная патология, последние месяцы беременности, период менструации, кариозно-измененные зубы. Операцию целесообразнее выполнять в так называемом холодном периоде, через 2–3 нед после ангины.

Фарингит

Широко распространенным заболеванием слизистой оболочки глотки является фарингит. Обычно под этим термином подразумевают воспалительную реакцию со стороны слизистой оболочки задней стенки глотки на всех ее этажах. Чаще всего проявления фарингита бывают отмечены при осмотре ротовой части глотки.

Примерно 70% фарингитов вызывается вирусами, среди которых отмечают риновирусы, коронавирусы, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа — всего более 200 вирусов. Помимо вирусов, несколько десятков видов бактерий, хламидий, микоплазм способны вызывать данное заболевание.

По характеру морфологических изменений слизистой оболочки фарингиты подразделяют на катаральные, гипертрофические, атрофические, смешанные.

Этиологическими моментами фарингитов считаются острые респираторные заболевания, длительное воздействие раздражающих факторов внешней среды (питание, вдыхаемый воздух), патологическое состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, патология кишечника, печени).

Типичными проявлениями фарингита могут быть субъективные и объективные признаки. Больные жалуются на болевые ощущения при пустом глотке, т.е. при проглатывании слюны, на

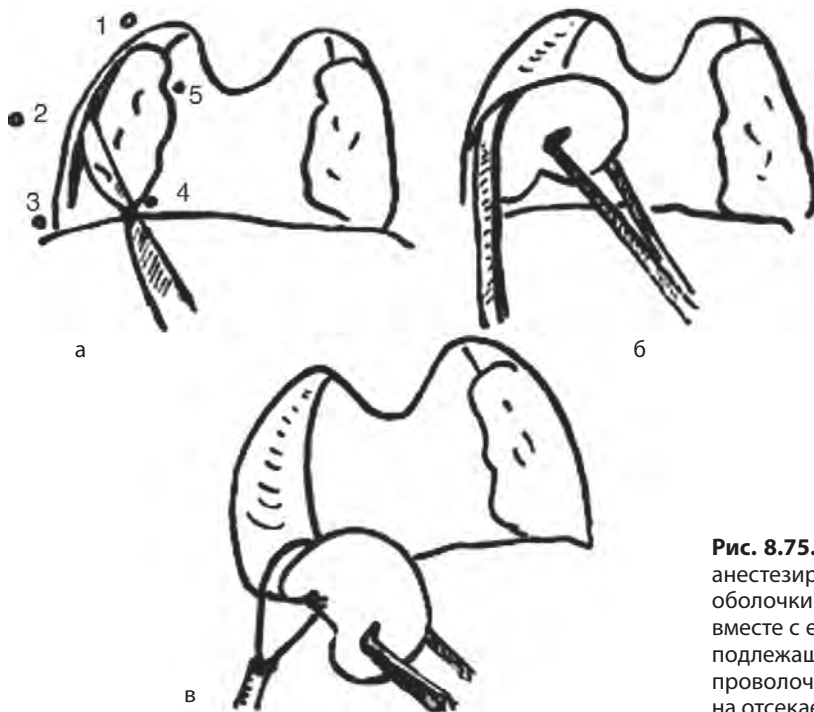


Рис. 8.75. Этапы тонзиллэктомии: а — места введения анестезирующего раствора и линия разреза слизистой оболочки по краю дужки; б — распатором миндалина вместе с ее псевдокапсулой отделяется тупым путем от подлежащей мышечной ткани сжимателя глотки; в — проволочной петлей отсепанованная небная миндалина отсекается у нижнего ее полюса

ощущение инородного тела в глотке («прилипший волос», «кожура от яблока»), першение, сухость в горле, сухой кашель.

Фарингоскопическая картина разнообразна. Для катарального фарингита типична выраженная гиперемия слизистой оболочки всей задней стенки, нёбных дужек и мягкого нёба, для гранулезного или гипертрофического — скопление гранул лимфоидной ткани ярко-красной окраски на задней стенке ротоглотки или утолщение боковых валиков, располагающихся позади нёбных дужек. При атрофических фарингитах характерны сухость задней стенки, ее бледность, скопление вязкой, клейкой слизи, засыхающей в корки.

Лечение. При остром фарингите и обострении хронического фарингита, не сопровождаемых выраженными расстройствами общего состояния, бывает достаточно симптоматического лечения, включающего щадящую диету, горячие ножные ванны, согревающие компрессы на переднюю поверхность шеи, молоко с медом, паровые ингаляции и полоскание горла. Необходимо отказаться от вредных привычек (курение, прием алкоголя). Неосложненный фарингит обычно не требует системного назначения противовирусных препаратов и антибиотиков. Однако в случае острого фарингита как проявления ОРВИ, что встречается довольно часто, при признаках интоксикации возможно назначение противовирусных средств, системных НПВС.

Основным методом лечения считается назначение местной антимикробной, антисептической, противовоспалительной терапии.

Формы препаратов различны: это таблетки, леденцы или пастилки для рассасывания, аэрозоли, жидкости для полоскания, орошения и ингаляций.

Данные лекарственные средства имеют мягкий антисептический, противовоспалительный, болеутоляющий эффекты. Однако препараты, содержащие хлоргексидин, нельзя применять неограниченно и бесконтрольно в связи с токсическим эффектом хлоргексидина — компонента данных средств.

Ряд лекарств имеет выраженное противовоспалительное действие: это в первую очередь препараты, содержащие производные йода, прополис. Однако у ряда пациентов данные препараты вызывают интенсивное раздражающее действие, что необходимо учитывать при их назначении. Особая осторожность требуется пациентам детского, пожилого и старческого возраста.

Травмы глотки

Травматические повреждения глотки по происхождению могут быть внутренними, возникающими вследствие повреждения ее со стороны слизистой оболочки, или наружными, когда глотка травмируется через кожные покровы шеи.

Нарушение целостности тканей глотки может произойти вследствие травмы инородным те-

лом, проглатываемым во время приема пищи. Инородное тело может ранить слизистую оболочку, а в некоторых случаях даже вызвать прободение ее стенки. В случае инфицирования возникает опасность развития парафарингеальной флегмоны и дальнейшего распространения ее на клетчатку средостения.

Повреждения глотки в области грушевидных синусов могут сопровождаться реактивными воспалительными явлениями со стороны гортани, что в некоторых случаях создает угрозу развития острого стеноза.

Ранение глотки остроконечными предметами встречается у детей при случайном падении, если во рту находится какой-либо посторонний предмет (палочка, карандаш). В таких случаях обычно наблюдаются травмы, или прободение мягкого нёба, или рваная рана слизистой оболочки задней стенки глотки либо нёбных дужек.

Встречаются случаи повреждения глотки во время проведения интубации, трахеобронхоэзофагоскопии в виде ссадин, рваных ран и даже полного прободения обычно в нижних отделах на уровне грушевидных синусов. Подобная травма возникает вследствие неосторожного и неумелого проведения манипуляции.

Наружные повреждения глотки возникают при нанесении колотых, резаных и огнестрельных ран через кожу шеи. Нередко такие повреждения сочетаются с поражением гортани, челюстно-лицевой области.

Диагностика травм глотки

1. Детальный анализ обстоятельств травматического повреждения, жалоб больного.
2. Орофарингоскопия в целях определения травмированного участка слизистой оболочки полости рта, глотки.
3. Пальпация подчелюстной области в целях выявления болезненного участка, подкожной эмфиземы, которая при перфорациях слизистой оболочки глотки может распространяться на клетчатку шеи.
4. Рентгенография глотки и шейного отдела пищевода по Земцову для определения инородного тела в тканях глотки, оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки.
5. Контрастная рентгенография глотки и пищевода лучше с водорастворимым контрастом для выявления затека контрастного препарата в клетчатку глотки или пищевода при их травматической перфорации.
6. При сложных внутренних или наружных повреждениях глотки в зависимости от характера и распространенности повреждения на консультацию приглашаются, помимо оториноларинголога, торакальный хирург, челюстно-лицевой хирург, эндоскопист, анестезиолог.

Лечебные мероприятия

1. Обработать рану, наложить швы при условии доступности, например, в области мяг-

кого нёба или нёбных дужек; проникающие в глотку резаные раны требуют обязательного послойного накладывания швов в целях закрытия образовавшегося отверстия и восстановления нормальных анатомических взаимоотношений.

2. Назначить антисептические полоскания, антибиотики.
3. В связи с неизбежным расстройством глотания необходимо исключить прием пищи через рот, проводится парентеральное питание или вводится назогастральный зонд на период заживления раны.
4. Ежедневно контролируется процесс регенерации поврежденных участков глотки.
5. В случае необходимости проводится динамическое рентгенологическое исследование глотки и пищевода с контрастом для выявления затека контрастного препарата в мягкие ткани шеи или клетчатку средостения.

Инородные тела глотки

Наблюдаются главным образом в ротовой и гортанной частях глотки. Как правило, попадают с пищей (рыбьи кости, шелуха от злаков, кусочки дерева и др.). Чаще всего причинами попадания инородных тел в глотку являются поспешная еда, отсутствие зубов, болезни жевательного аппарата, привычка держать во рту разные предметы. Острые инородные тела часто застревают в области нёбных миндалин, передних и задних нёбных дужках, корне языка.

Клиническая картина. Ощущение чего-то постороннего в горле, боль и затруднение при глотании. В случае крупных инородных тел нарушаются речь и дыхание. При длительном пребывании инородного тела развивается воспалительный процесс, иногда с образованием флегмоны (абсцесс корня языка, заглоточный абсцесс).

Диагноз. Устанавливают на основании данных анамнеза, тщательного осмотра глотки, пальпации (мелкие, глубоко внедрившиеся инородные тела, например рыбьи кости), рентгенологического исследования (металлические предметы).

Нередко больные жалуются на инородное тело, а при осмотре глотки видны лишь следы травмы от проглоченного предмета. Царапины и ссадины слизистой оболочки могут долгое время симулировать присутствие инородного тела.

Отличительным признаком наличия колющего инородного тела является локальная колющая боль в одной конкретно указываемой точке, в то время как разлитая боль, или боль, меняющая локализацию, свидетельствует о наличии посттравматического ларингита или фарингита.

Лечение. Под контролем зрения инородное тело удаляют специальными пинцетами или щипцами. При наличии ссадин и царапин на слизистой оболочке рекомендуется полоскание горла антисептическими растворами.

Новообразования глотки

В разных отделах глотки встречаются как доброкачественные, так и злокачественные новообразования.

Носоглотка

- Юношеская ангиофиброма, характеризуемая прорастанием в полость носа, ОНП, крылонёбную ямку, область щеки и полость черепа. Помимо затруднения носового дыхания, деформации носового скелета, типичны кровотечения, экзофтальм. Диагностика основана на клинической картине, данных томографии, ангиографии, радиоизотопного исследования, биопсии. Лечение хирургическое, лучевое, гормональное.
- Рак и саркома встречаются нечасто, диагностика редко бывает ранней. Лечение комбинированное.

Ротоглотка

- Лимфосаркома нёбных, язычной миндалин. Характерны увеличение миндалин, ее некротическое разрушение, слабая болезненность или только ощущение помехи в горле. Решающее слово — за гистологическим заключением. Лечение лучевое.
- Папилломы — доброкачественные новообразования. Бывают расположены на нёбных дужках. Имеют характерный сосочковый внешний вид. Больными не ощущаются. Из профилактических соображений подлежат удалению.

Гортань

Анатомия и физиология гортани

Гортань (*larynx*) — орган дыхания и голосообразования, расположенный на передней поверхности шеи между подъязычной костью и трахеей у взрослых на уровне IV–VI шейных позвонков, у новорожденных — III–IV шейных позвонков, а у лиц пожилого возраста нижняя ее граница соответствует VII шейному позвонку.

Сверху гортань соединяется с гортаноглоткой, и верхний отдел ее находится на уровне корня языка, снизу — переходит в трахею. Позади гортани находится гортанный отдел глотки, которая на уровне трети печатки перстневидного хряща переходит в пищевод. С боков гортань граничит с сосудисто-нервными пучками шеи (общая сонная артерия, внутренняя яремная вена, блуждающий и симпатический нервы), а спереди покрыта мышцами, подкожной жировой клетчаткой и кожей.

Гортань — подвижный орган, совершает активные движения при разговоре, пении, дыхании и глотании. При выдохе, глотании и фонации высоких звуков гортань поднимается, при вдохе и фонации низких звуков — опускается. Кроме этих активных движений вверх и вниз, гортань может пассивно смещаться вправо и влево, при этом отмечается так называемая крепитация хрящей

гортани. При поражении гортани злокачественной опухолью в IV стадии она становится неподвижной и при пассивном ее смещении крепитация не выявляется.

Интенсивный рост гортани наблюдается в пубертатном возрасте, а вместе с этим происходит изменение голоса — мутация. У мальчиков гортань увеличивается на 2/3, а у девочек на 1/2 начальной величины. У мальчиков 12–13 лет длина голосовых складок равна 13–14 мм, в период мутации голоса она увеличивается на 6–8 мм, а к 25 годам достигает 20–25 мм. У девочек голосовые складки растут медленнее, а у взрослых женщин достигают длины 18–20 мм.

Гортань состоит из хрящевого скелета, суставного и связочного аппарата, мышц, слизистой оболочки, сосудов и нервов.

Хрящевой скелет гортани представлен тремя непарными хрящами — перстневидным, щитовидным и надгортанником и тремя парными хрящами — черпаловидными, рожковидными и клиновидными.

Хрящи гортани имеют различную гистологическую структуру. Щитовидный, перстневидный хрящи и большая часть черпаловидного хряща являются гиалиновыми, а надгортанник, рожковидные, клиновидные хрящи и голосовой отросток черпаловидного хряща — эластическими. Только гиалиновые хрящи с возрастом подвержены эндохондральному окостенению. Окостенение хрящей гортани наблюдается у мужчин в более раннем возрасте, чем у женщин: так, начало процесса оксификации у мужчин отмечается в возрасте около 20 лет, а у женщин — в 22 года. Окончательная оксификация хрящей гортани наступает у мужчин в возрасте 45–50 лет, у женщин — к 75 годам. Именно с этими особенностями связан более высокий риск переломов хрящей гортани при травмах и развитии хондроперихондрита гортани у мужчин.

В гортани имеются многочисленные связки. Важно помнить о перстнетрахеальной связке (*lig. cricotracheale*), с помощью которой гортань связана с трахеей. Проводя трахеостомию, эту связку и первый хрящ трахеи рассекать не следует, так как в этом случае трахеотомическая трубка оказывает давление на перстневидный хрящ, что может вызвать его пролежень и в дальнейшем рубцовый стеноз гортани.

Связка между щитовидным и перстневидным хрящом называется конической (*lig. conicum*). Рассечение этой связки — коникотомия — проводят в экстренных состояниях, когда необходимо немедленно восстановить проходимость дыхательных путей при остром стенозе гортани и угрозе асфиксии.

Во время фонации, глотания и глубокого дыхания гортань может подниматься и опускаться благодаря действию наружных мышц гортани и связки с подвижными анатомическими образованиями (трахея, пищевод, подъязычная кость и др.).

К наружным мышцам гортани относятся:

- грудино-подъязычная мышца (*m. sternohyoideus*) — парная; прикреплена своими концами к телу подъязычной кости и задней поверхности рукоятки грудины. При сокращении она, оттягивая подъязычную кость книзу, опускает и гортань;
- грудино-щитовидная мышца (*m. sternothyroideus*) парная; прикреплена к передней поверхности щитовидного хряща и задней поверхности рукоятки грудины. Данная мышца опускает гортань книзу;
- щитоподъязычная мышца (*m. thyreo-hyoideus*) парная; прикреплена к передней поверхности щитовидного хряща и телу подъязычной кости. Эта мышца укорачивает расстояние между подъязычной костью и гортанью, таким образом поднимая гортань вверх.

К наружным мышцам гортани также относятся лопаточно-подъязычные (*mm. omohyoidei*), шилоподъязычные (*mm. stylohyoidei*) и двубрюшные (*mm. digastrici*) мышцы, которые влияют на движения гортани опосредованно, через воздействие на подъязычную кость.

Внутренние мышцы гортани располагаются между хрящами гортани и в функциональном отношении подразделяются на 4 группы: 1-я группа — мышцы, расширяющие просвет голосовой щели; 2-я группа — мышцы, суживающие просвет голосовой щели; 3-я группа — мышцы, напрягающие голосовые складки; 4-я группа — мышцы, опускающие и поднимающие надгортанник.

Полость гортани (*cavitas laryngis*) по форме напоминает песочные часы, сужена в среднем отделе и расширена сверху и книзу. Вход в гортань спереди ограничен надгортанником, сзади — верхушками черпаловидных хрящей, с боков — черпалонадгортанными складками. Справа и слева от черпалонадгортанных складок расположены грушевидные карманы (*recessus piriformes*), которые позади гортани переходят в пищевод. Скопление слюны в грушевидных карманах свидетельствует о нарушении проходимости пищевода (опухоль, инородное тело), это так называемый симптом Джексона. В грушевидных карманах нередко застревают инородные тела, например рыбы кости.

По клинко-анатомическим признакам гортань подразделяют на три этажа (рис. 8.76).

Верхний этаж — преддверие гортани (*vestibulum laryngis*) — расположен от входа в гортань до голосовых складок. В толще складки преддверия имеется мышца, описанная Н.П. Симановским (*m. ventricularis*). При невозможности участия голосовых складок в процессе голосообразования вестибулярные мышцы гипертрофируются, и при фонации происходит смыкание вестибулярных складок — возникает так называемый вестибулярно-складочный голос. Углубление между вестибулярной и голосовой складкой носит название «гортанный желудочек» (*ventriculum laryngis*). Это

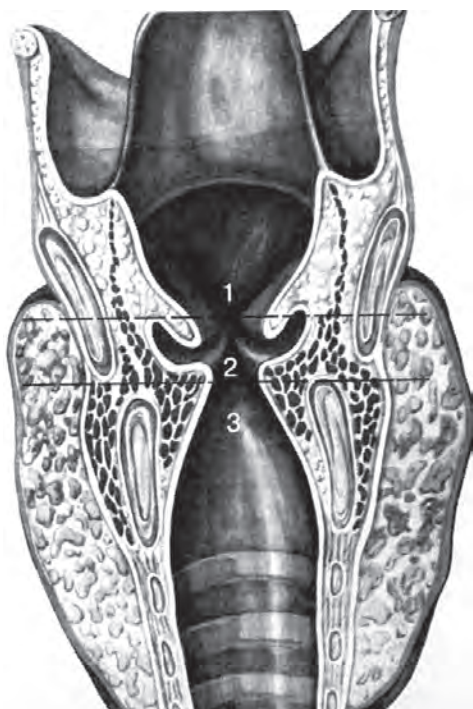


Рис. 8.76. Строение гортани: 1 — верхний этаж (преддверие гортани); 2 — средний этаж (область голосовых складок); 3 — нижний этаж (подскладочное пространство)

рудиментарные образования горловых мешков у обезьян, распространяемые под кожу и служащие резонаторами. В подслизистом слое гортанных желудочков имеются скопления лимфоидной ткани, воспаление которой может привести к возникновению гортанной ангины. В области нижней поверхности вестибулярных складок слизистая оболочка содержит много желез смешанного типа. Эти железы необходимы для увлажнения вибрирующих голосовых складок. При наличии клапанного механизма в области гортанных желудочков могут возникать воздушные кисты гортани (*laryngocele*).

Средний этаж гортани соответствует голосовым складкам, между которыми образуется голосовая щель (*rima glottidis*). В понятие «голосовая складка» включают голосовую мышцу, голосовую связку и покрывающую их слизистую оболочку. На разрезе голосовая складка имеет треугольную форму.

Нижний этаж гортани представляет собой подскладочное пространство и располагается между голосовыми складками и трахеей. В подслизистом слое этого пространства содержится много рыхлой клетчатки, воспалительный отек которой, особенно в детском возрасте, может привести к возникновению подскладочного ларингита или ложного крупа.

Слизистая оболочка гортани является продолжением слизистой оболочки полости носа и глотки. Голосовые складки и верхняя часть надгортанника выстланы многослойным плоским

эпителием, все другие отделы — многоядным мерцательным эпителием.

В гортани выделяют три рефлексогенные зоны: 1 — гортанная поверхность надгортанника и края черпалонадгортанных складок; 2 — передняя поверхность черпаловидных хрящей и промежутки между голосовыми отростками этих хрящей; 3 — в подскладочном отделе гортани на внутренней поверхности перстневидного хряща. Рецепторы первых двух рефлексогенных зон воспринимают тактильные, химические, температурные и другие раздражения и обеспечивают защитную и дыхательную функции гортани. Для рецепторов третьей рефлексогенной зоны специфическим раздражителем является меняющееся давление выдыхаемого воздуха, и эта рефлексогенная зона наряду с первой и второй зонами обеспечивает фонаторную функцию гортани.

Лимфатическая сеть гортани образована двумя системами — верхней и нижней, которые отделены друг от друга голосовыми складками. Густая сеть лимфатических сосудов верхней системы расположена в области надгортанника, черпалонадгортанных складок, вестибулярных складок и гортанных желудочков. Отсюда лимфа отводится к лимфатическим узлам, расположенным вдоль внутренней яремной вены. Лимфатические узлы нижней системы находятся перед перстнещитовидной связкой или на перешейке щитовидной железы и впадают в лимфатические узлы претрахеального пространства и вдоль внутренней яремной вены. Верхние и нижние сети анастомозируют между собой через немногочисленные лимфатические сосуды голосовых складок. В связи с тем что в верхней системе лимфатическая сеть значительно выражена, при раке преддверия гортани метастазы возникают рано и часто.

Иннервация гортани осуществляется верхними и возвратными гортанными нервами, которые отходят от блуждающего нерва.

Сдавление или повреждение возвратных гортанных нервов приводит к нарушению подвижности голосовых складок (парезы или параличи гортани), что проявляется ухудшением голоса и дыхания. Это может произойти при патологических процессах в грудной полости, где проходит левый возвратный нерв (аневризма дуги аорты, дилатационная кардиомиопатия, митральный стеноз, опухоли верхушки легкого, средостения, пищевода, увеличение перибронхиальных лимфатических узлов), а также при хирургических вмешательствах на сердце, легких, сонных артериях. На первом месте по частоте возникновения параличей гортани стоят операции на щитовидной железе.

Функции гортани

Гортань участвует в дыхательной, защитной, речевой и голосовой (фонаторной) функциях.

Дыхательная функция проявляется в проведении вдыхаемого воздуха из верхних дыха-

тельных путей, выдыхаемого воздуха из нижних дыхательных путей, а также в регуляции акта дыхания. Количество воздуха, поступающего в нижние дыхательные пути, регулируется расширением или сужением просвета голосовой щели посредством нервно-мышечного аппарата гортани. При спокойном дыхании голосовая щель на вдохе расширяется до 8 мм, на выдохе суживается до 4 мм; при глубоком вдохе она может расширяться до 10–15 мм. При раздражении рецепторов гортани и трахеи из дыхательного центра двигательные импульсы также поступают на дыхательные мышцы, в первую очередь на межреберные мышцы и диафрагму, что влияет на состояние голосовой щели. Дыхательный центр, расположенный в продолговатом мозге, связан с ядрами блуждающего нерва, обеспечивающего двигательную и чувствительную иннервацию гортани. Проходящий через гортань воздух играет роль раздражителя ее рецепторного аппарата. Это раздражение приводит к рефлекторному изменению ритма и глубины дыхания. Поскольку дыхательный центр находится под контролем центральной нервной системы, человек может произвольно изменять ритм и глубину дыхания, вплоть до задержки дыхания.

Защитная функция гортани заключается в предохранении от попадания жидких и твердых веществ в дыхательные пути при приеме пищи. При каждом глотательном движении гортань приподнимается выше уровня пищевого комка, язык движется назад, надавливает на надгортанник, который закрывает вход в гортань; одновременно с этим происходит смыкание голосовых и вестибулярных складок. Таким образом предотвращается попадание пищевых масс в дыхательные пути. При повреждении внутренней ветви верхнего гортанного нерва, например при операции на щитовидной железе, происходит нарушение этого защитного механизма и у больных возникает поперхивание, особенно при приеме жидкой пищи. Другой защитный механизм заключается в том, что при раздражении первой и второй рефлексогенных зон гортани каким-либо инородным телом происходит моментальный спазм просвета гортани с последующим рефлекторным кашлем — толчкообразным форсированным звучным выдохом, который обеспечивает эвакуацию из гортани наружу различных инородных тел, твердых, жидких и газообразных частиц.

Речевая функция гортани состоит в ее участии в формировании звучной речи, свойственной человеку. В гортани образуется основной звук, а речь формируется благодаря артикуляционному аппарату. При шепотной речи, в отличие от разговорной, голосовые складки не смыкаются, а лишь сближаются; выдыхаемая воздушная струя встречает в гортани небольшое сопротивление, образующиеся звуки имеют характер шумов, которые благодаря артикуляционному аппарату

приобретают окраску различных гласных и согласных.

Голосовая (фонаторная) функция тесно связана с дыхательной и речевой. В процессе голосообразования принимает участие комплекс различных органов: гортань и глотка, диафрагма, легкие, трахея и бронхи, полости носа и рта, ОНП. Гортань напоминает собой язычковый духовой инструмент, но, в отличие от них, голосовые складки могут изменять длину и форму.

Голос образуется в результате того, что воздух, выталкиваемый под давлением из легких и бронхов, на своем пути встречает сопротивление в виде сомкнутых и напряженных голосовых складок. Пробивающаяся воздушная струя вызывает их вибрацию, в результате чего и появляется звук. Однако зарождающийся в гортани звук еще не похож на звучный голос, каким мы его слышим. Свой естественный тембр, а также в определенной степени силу и высоту голоса приобретает благодаря резонаторам, важнейшими из которых являются глотка, носовая и ротовая полость.

Заболевания гортани

Заболевания гортани проявляются симптомами нарушения функций гортани, а именно: дыхательным стенозом, дисфагией и охриплостью. Эти симптомы могут как встречаться изолированно, так и сочетаться друг с другом. При этом наиболее часто при патологии гортани отмечают охриплость и дыхательный стеноз, дисфагия отмечается значительно реже.

Отдельные симптомы поражения гортани не являются патогномоничными для какого-либо заболевания: одни и те же симптомы могут проявляться как при банальном ларингите, вызванном респираторной вирусной инфекцией, так и при злокачественном новообразовании.

Острый стеноз гортани

Острый стеноз гортани — сужение просвета дыхательной или голосовой щели, возникающее от разных причин: отека тканей, инородного тела, повреждения гортани и окружающих тканей тем или иным образом, возникновением параличей и пр.

В зависимости от этих причин острые стенозы гортани могут быть молниеносными, когда в считанные секунды исчезает просвет дыхательной щели. Собственно, острым стенозом бывает при отеке подслизистого слоя вследствие непереносимости некоторых лекарственных средств, например йода, новокаина и др. Клиническая картина острого стеноза гортани характеризуется рядом объективных проявлений, позволяющих в зависимости от степени сужения дыхательной щели подразделить стеноз на четыре стадии. Эти стадии стеноза в известной степени условны, но позволяют врачу выбрать метод помощи больному.

I стадия — компенсация. В этой стадии за счет механизмов, регулирующих акт дыхания, проис-

ходит восполнение кислородной недостаточности. Перераздражение дыхательного центра избытком углекислоты влечет за собой перестройку акта дыхания: вдох удлиняется, становится шумным, сокращается пауза между вдохом и укороченным энергичным выдохом, количество дыхательных движений уменьшается.

II стадия — относительная компенсация. Одышка инспираторного типа в этой стадии становится выраженной. Отмечается удлиненный, протяжный вдох, осуществляемый с большим трудом; полностью исчезает пауза. Вслед за продолжительным, очень шумным вдохом сразу следует резкий укороченный выдох. Количество дыхательных движений еще больше уменьшается. Относительная компенсация осуществляется за счет включения «вспомогательных» дыхательных мышц. Бывает заметным втяжение податливых участков грудной клетки — межреберных промежутков, надключичных ямок, области над рукояткой грудины. Больной занимает вынужденное положение: сидит на крае кровати или стула, опираясь о него руками, голова резко запрокинута кзади. Начинает появляться акроцианоз, возрастает возбуждение больного.

III стадия — декомпенсация. Беспокорство достигает крайней степени, больной мечется по комнате. Лицо покрыто холодным, липким потом, глаза кажутся вылезавшими из орбит, кожа лица становится багрово-синюшной, цианоз распространяется на шею, грудь. Дыхание учащается, но становится поверхностным, дыхательные движения едва различимы, грудная клетка неподвижна, только кадык совершает резкие перемещения вверх-вниз. Голос и кашель беззвучны, пульс резко учащается, сознание остается сохранным.

IV стадия — асфиксия. Терминальная стадия стеноза гортани. Сознание у больного спутанное или отсутствует, дыхательные движения не определяются или бывают по типу Чейна—Стокса. Кожные покровы могут оставаться синюшными или бледнеют. Сердечная деятельность еще продолжается, зрачки резко расширены, возникают самопроизвольное мочеиспускание, дефекация.

Лечение. Мероприятия по оказанию срочной помощи при стенозах гортани могут быть консервативными и хирургическими. Выбор метода оказания помощи, естественно, определяется причиной, вызвавшей стеноз просвета гортани, стадией стеноза и состоянием больного. Консервативные мероприятия рациональны при первой и второй стадиях стеноза, обусловленного отеком в подскладочном пространстве, голосовых складках, области черпаловидных хрящей. Проводя консервативные мероприятия, необходимо иметь надлежащие условия для возможного перехода к хирургическим методам помощи больному.

Консервативные мероприятия

1. Отвлекающие средства: горячие ножные ванны, горчичник к икроножным мышцам, чере-

дование горячих компрессов на шею с глотанием кусочков льда.

2. Применение медикаментов, уменьшающих отек тканей (мочегонные), проницаемость сосудистой стенки [дифенгидрамин, хлористый кальций, хлоропирамин (Хлоропирамина гидрохлорид*), прометазин гидрохлорид, гидрокортизон].
3. Стимулирование дыхательного центра.
4. Аэрозоли антибиотиков, ГК.
5. Кислородные ингаляции (увлажненный кислород).
6. Осторожная носотрахеальная интубация.

Хирургическая помощь при острых стенозах гортани. В случаях когда нет условий для проведения «классической» трахеотомии, врач должен уметь провести коникотомию. Коникотомия — метод вскрытия дыхательного горла в месте расположения конической связки, соединяющей передние отделы кольца перстневидного хряща с нижним краем щитовидного хряща. Проникновение в подскладочное пространство просвета гортани осуществляется довольно легко и быстро любым острым инструментом, способным проколоть кожные покровы (перочинный нож, скальпель, бранши ножниц и пр.). Обязательным является введение в просвет созданного канала какой-либо полой трубки с жесткими стенками. Закрепив трубку в созданном канале или удерживая ее рукой, врач имеет время для транспортировки больного в лечебное учреждение, где можно провести трахеотомию (рис. 8.77).

Трахеотомия остается хирургическим вмешательством, которым должен владеть каждый врач.

- Положение больного лежа на спине; в некоторых случаях возможно сидячее положение с запрокинутой назад головой. В случае лежачего положения больного вначале под его шею подкладывают валик, который затем перед

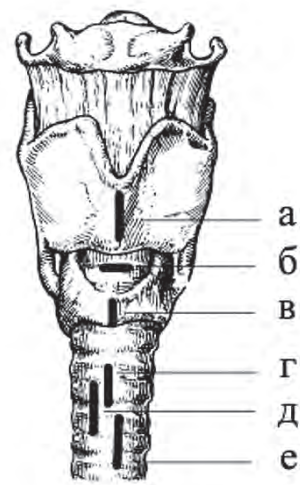


Рис. 8.77. Места вскрытия дыхательного горла: а — тиреотомия; б — коникотомия; в — крикотомия; г — верхняя трахеотомия; д — средняя трахеотомия; е — нижняя трахеотомия

вскрытием просвета трахеи перемещают под спину.

- Анестезия: наиболее удобными в настоящее время считаются интубационный наркоз и проведение трахеотомии «на трубке», однако в условиях неотложной помощи методом выбора бывает местное обезболивание, а иногда трахеотомия проводится и без анестезии, если больной находится в стадии асфиксии.
- Ориентиры на передней поверхности шеи: кадык, дуга перстневидного хряща, яремная вырезка. Линия разреза должна проходить строго посередине — в противном случае хирург может «заблудиться» и не найти трахею.
- В зависимости от вида трахеотомии (верхняя, средняя и нижняя) хирург располагается справа от больного при проведении верхней и средней трахеотомии и слева — при проведении нижней.
- Разрез кожи начинают от середины кадыка, книзу на 5–6 см строго по средней линии.
- После разреза кожи, подкожной клетчатки необходимо найти белую линию шеи — место соединения грудино-подъязычных мышц.
- Белая линия — очень важный ориентир для дальнейшего продвижения к трахее. Раскрыв ее на протяжении кожного разреза, проводят продольное ее рассечение.
- Видимый теперь перешеек щитовидной железы должен быть смещен книзу (при верхней трахеотомии) или кверху (при нижней трахеотомии). Смещение перешейка становится возможным лишь после рассечения связки, фиксирующей перешеек и дугу перстневидного хряща. Эту связку рассекают в поперечном направлении ножницами.
- Сдвинув перешеек книзу, раскрывают стенку трахеи. Необходима полная остановка кровотечения, после чего производят вскрытие просвета трахеи. Предварительно в трахею впрыскивают, проколов ее переднюю стенку, 1 см³ 5% раствора прокаина или другого местноанестезирующего препарата (рис. 8.78). Проводя верхнюю трахеотомию, рассекают 2-е и 3-е кольца тра-



Рис. 8.78. Схема введения прокаина при проведении трахеотомии

хеи; при средней — 3-е и 4-е, при нижней — 4-е и 5-е кольца трахеи. Стенки трахеи фиксируют острым однозубым крючком, который вкалывают или в дугу перстневидного хряща, или в первое кольцо трахеи, удерживают гортань и трахею в течение необходимого времени для вскрытия просвета трахеи.

- После рассечения колец трахеи в разрез стенки вводят специальный расширитель, позволяющий провести в просвет трахеи канюлю.
- Трахеотомированный больной должен находиться под постоянным медицинским контролем из-за возможности обтурации трубки выделениями из трахеи, смещения или выпадения трубки из стомы при ослаблении фиксирующей тесьмы. В первые часы после проведения трахеотомии необходимо следить и за характером дыхательных движений, так как больному вначале бывает просто приспособиться к необычному для него способу дыхания через трубку. В связи с этим бывает необходимо использование медикаментов, стимулирующих дыхательный центр.

Возможные осложнения трахеотомии

1. Потеря ориентации — разрез не по средней линии, сильная кровоточивость при повреждении перешейка щитовидной железы.
2. Аспирация крови при поспешном и неподготовленном рассечении стенки трахеи. Повреждение задней стенки трахеи и стенки пищевода при слишком глубоком проникновении скальпеля в случаях, когда не удастся надежно фиксировать гортань и трахею.
3. Введение трахеотомической трубки между стенкой трахеи и неразрезанной ее слизистой оболочкой — возникает обтурация просвета трахеи.
4. Возникновение подкожной эмфиземы, в случаях когда разрез трахеи слишком велик по сравнению с диаметром канюли. После проведения срочной трахеотомии все усилия должны быть направлены на устранение причины, вызвавшей сужение просвета гортани (антибиотики, сыворотка, сердечные средства и т.п.).

Острый ларингит

Острый ларингит редко встречается изолированно. В основном является проявлением ОРВИ с преимущественным или сочетанным поражением других отделов респираторного тракта, чаще всего носа и глотки. Самостоятельным заболеванием может быть при излишней голосовой нагрузке, перенапряжении голоса.

Клиническая картина характерна для поражения голосового аппарата. На фоне дисфонии разной степени выраженности — от незначительной охриплости до полной потери голоса и признаков дисфагии могут быть симптомы общей интоксикации. Достаточно часто общее самочувствие при остром ларингите страдает незначительно.

В этой связи обязательное освобождение от труда требуется в первую очередь лицам, чья профессия связана с голосовой нагрузкой. Необходимо соблюдение голосового режима, диеты с ограничением острой и горячей пищи и жидкости. Общие принципы лечения ОРВИ традиционны. Местное лечение включает использование различных аэрозольных препаратов, полосканий, сосательных таблеток и пастилок (см. раздел *Лечение больных фарингитом*). Оптимально применение небулайзерной терапии. При затяжном характере острого воспаления проводятся вливания в гортань различных препаратов, включая антибактериальные, антисептические, гормональные, муколитические, смягчающие средства.

Хронический ларингит

Хронический ларингит — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки гортани длительностью более 3 нед.

Хронические ларингиты делят на катаральный, отечно-полипозный (болезнь Рейнеке—Гайека), атрофический, гиперпластический. Отдельно выделяют специфические ларингиты, и некоторые авторы отдельно определяют пахидермию гортани. Выделяют ограниченную и диффузную форму гиперпластического ларингита. Узелки голосовых складок, по данным некоторых авторов, являются формой гиперпластического ларингита, однако большинство авторов склонны определять эту патологию как самостоятельную.

Этиология и патогенез. Хронический ларингит может развиваться после перенесенного острого ларингита, чаще всего начало процесса установить невозможно. Причинами ларингита являются бактериальная, грибковая, микоплазменная, вирусная и хламидийная инфекции; наружная и внутренняя травма шеи и гортани, в том числе ингаляционные поражения и травма инородным телом; аллергия, гастроэзофагеальный рефлюкс и др. 92% пациентов, страдающих любой формой ларингита, являются курильщиками. В отдельную клиническую форму можно выделить ларингиты грибковой этиологии — ларингомикозы. Крайне редко встречаются ларингиты паразитарной этиологии. Среди профессиональных вредностей имеет значение контакт с пылью, газами, повышенными температурами. Большое значение имеет повышенная голосовая нагрузка, особенно с использованием твердой атаки. Специфические ларингиты являются вторичными и развиваются при туберкулезе, сифилисе, инфекционных заболеваниях (дифтерии), системных заболеваниях (болезнь Вегенера, ревматоидный артрит, амилоидоз, саркоидоз, полихондрит, СКВ и др.), заболеваниях крови, кожи (пузырчатка, большая многоформная эритема). Практически все хронические ларингиты являются предраковыми заболеваниями. Наибольшую опасность в плане малигнизации представляет собой гиперпластический ларингит,

протекающий с кератозом, пахидермией, лейкоплакией. Для хронических ларингитов характерно рецидивирующее течение. Хронический гиперпластический ларингит характеризуется гиперплазией эпителия слизистой оболочки гортани.

Клиническая картина. При хроническом ларингите ведущей жалобой являются стойкое нарушение голосовой функции, иногда кашель, боль в горле при голосовой нагрузке, парестезии в проекции гортани, одышка.

Диагностика. При сборе анамнеза обращают внимание на скрининг этиопатогенетических факторов развития заболевания, частоту рецидивов. Важен анамнез голосового расстройства (характер нарушения голосовой функции, его давность, потребность пациента в голосовых нагрузках), так как это позволяет не только провести начальную дифференциальную диагностику заболевания и определить его давность, но и построить правильную систему этапного голосовосстановительного лечения. При физикальном обследовании больного хроническим ларингитом следует обращать внимание на наружные контуры шеи и гортани, подвижность скелета гортани пальпаторно и при глотании, участие мышц шеи в фонации. При напряженной фонации отчетливо видно напряжение наружных мышц шеи. Оцениваются регионарные лимфатические узлы, их увеличение может свидетельствовать о перерождении предракового процесса. Определяют размер щитовидной железы, что особенно важно для больных хроническим отечно полипозным ларингитом. В плане оценки голосовой функции, кроме субъективной оценки качества голоса, оценивают качество артикуляции и индивидуальные особенности речи. Комплексное общеклиническое обследование больного хроническим ларингитом с привлечением врачей других специальностей (гастроэнтеролога, эндокринолога, пульмонолога, невролога, ревматолога-инфекциониста, дерматолога и др.) проводится для выяснения этиологических факторов развития воспалительного процесса и сопутствующей патологии.

Основным методом диагностики ларингита является ларингоскопия. При этом абсолютное предпочтение следует отдавать проведению микроларингоскопии, которая может быть осуществлена с помощью непрямого осмотра гортани с использованием микроскопов и бинокулярных луп, применения эндоскопической техники. Оптимально, если осмотр будет записан на видеоноситель, так как это даст возможность осуществлять полноценное наблюдение за пациентом с предраковым процессом. Микроларингоскопическая картина хронического ларингита разнообразна. В абсолютном большинстве случаев патология двусторонняя. Хронический катаральный ларингит характеризуется усилением сосудистого рисунка голосовых складок, их гиперемией, сухостью слизистой оболочки. При хроническом отечно-поли-

позном ларингите полиповидная дегенерация слизистой оболочки может быть различной: от легкой веретенообразно-стекловидной опухоли, которая выглядит как «брюшко», до тяжелого флотирующего полиповидного полупрозрачного или серого, серо-розового цвета студенистого утолщения стенозирующего просвета гортани. При атрофическом ларингите слизистая оболочка голосовых складок выглядит тусклой, возможно наличие вязкой мокроты, отмечаются гипотония голосовых складок и несмыкание при фонации. При диффузной форме хронического гиперпластического ларингита отмечается инфильтрация голосовых складок, видны очаги кератоза, гиперемия слизистой оболочки гортани, возможно наличие фибриновых налетов, скопление вязкой или гнойной мокроты. Пахидермия — гиперплазия слизистой оболочки в межчерпаловидной области. Кератоз — патологическое ороговение эпителия слизистой оболочки гортани, проявляется в виде пахидермии (утолщение слизистой оболочки в межчерпаловидной области), лейкоплакии, гиперкератоза. При всех формах ларингомикоза отмечен общий микроларингоскопический признак — наличие у всех больных белесоватых налетов или скопления густой мокроты в различных отделах гортани. Диагноз «ларингомикоз» может быть поставлен только после верификации возбудителя.

Для дифференциальной диагностики хронического ларингита успешно используются методы аутофлуоресценции, узкоспектральной эндоскопии (NBI) и другие, основанные на анализе сосудистого рисунка пораженных участков слизистой оболочки, возможно также применение контактной эндоскопии, которая представляет собой прижизненное морфологическое исследование слизистой оболочки.

Лечение. Цели лечения — элиминация воспалительного процесса в гортани, восстановление звучного голоса, предотвращение перерождения воспалительного процесса в злокачественное образование. Лечение больного хроническим ларингитом должно быть комплексным, включать медикаментозную терапию, хирургическое вмешательство и голосовосстановительное лечение.

Большое значение при лечении хронического ларингита имеет ограничение голосовой нагрузки, при этом шепотная речь запрещена. Необходимо создание условий для формирования физиологического типа фонации. В тех случаях, когда напряженная фонация является одним из этиопатогенетических факторов, а также при наличии расстройства после хирургического вмешательства или в исходе воспаления показана фонопедия. Необходимо ограничить воздействие вредных факторов внешней среды. Решающее значение имеет отказ от курения. При сохранении сухости слизистой оболочки гортани назначают ингаляции с минеральными водами и рекомендуют увлажнение воздуха в помещении.

Медикаментозная терапия. Антибактериальная терапия показана при обострении хронического ларингита, при этом она назначается эмпирически с применением препаратов широкого спектра действия (амоксциллин + клавуланат, респираторные фторхинолоны, макролиды) при выраженных воспалительных явлениях с присоединением гнойной экссудации. Периоперационная антибиотикотерапия назначается при проведении хирургического вмешательства при прямой микроларингоскопии, при имплантационных методах хирургической коррекции, большом объеме хирургического вмешательства. При диагностике грибкового поражения назначаются антимикотические препараты.

Применение специфической терапии при диагностике специфических ларингитов не исключает использование местной и общей противовоспалительной терапии.

Противоотечная терапия системными глюкокортикоидами показана пациентам после хирургических вмешательств, если не проводилась декортикация голосовых складок, а также при стенозах верхних дыхательных путей, вызванных обострением хронического воспалительного процесса, и не может являться монотерапией.

Муколитики и секретолитики назначают как местно, так и системно. Местно — в виде ингаляций. Можно назначать и местный, и системный муколитик одновременно. Показанием к применению муколитиков является визуализация мокроты и корок в различных отделах гортани. Возможно применение длительных курсов (до 14 дней) препаратов растительного происхождения или содержащих эфирные масла при наличии сухих корок, в том числе и больным ларингомикозом. При выборе муколитика следует помнить о том, что одним из этиологических факторов ларингита является патология желудочно-кишечного тракта, в связи с чем предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, не имеющим побочных эффектов, влияющих на функцию желудка.

У пациентов с субатрофической формой ларингита, а также у пациентов с гипотонусными расстройствами после хирургических вмешательств показано использование стимулирующей терапии, витаминотерапии, средств, улучшающих нервно-мышечную передачу, повышающих тонус мышц. Витаминотерапия может применяться как дополнительный метод лечения. Известно, что витамины группы А являются антиоксидантами, витамины группы С показаны пациентам с диагностированными расстройствами микроциркуляции, витамины группы В являются модуляторами нейромускульной передачи.

Ведущее место в лечении больного хроническим ларингитом занимает ингаляционная терапия. Для ингаляций применяют антибактериальные препараты, муколитические, гормональные средства, растительные препараты с противовоспалительным

и антисептическим эффектом, а также минеральную воду. Выбор препарата для ингаляции зависит от формы воспаления: при преобладании отека — ингаляции с глюкокортикоидами; при выраженном воспалении — ингаляции с антисептиками, антимикотическими препаратами. Ингаляции антибиотиками в настоящее время не проводятся. Исключением является препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, который имеет в своем составе антибиотик и муколитик.

Ингаляционную процедуру лучше начинать с ингалирования муколитических средств и лишь после этого через 20 мин назначать аэрозоли других лекарственных препаратов. После ингаляции глюкокортикоида и/или антисептика через 20 мин можно провести ингаляцию с минеральной водой для увлажнения слизистой оболочки. Такие ингаляционные процедуры проводят 1–2 раза в сутки. Курс лечения — не более 10 дней.

В целях создания условий для физиологической фонации и увлажнения слизистой оболочки ингаляции с минеральной водой можно назначать по 4 раза в сутки, длительность такой ингаляции составляет 5–10 мин. Ингаляции с минеральной водой можно назначать на длительные сроки, например на 1 мес.

Хороший клинический эффект дает применение физиотерапевтических методов терапии: электрофорез 1% иодистого калия, гиалуронидазы (Лидазы*) или хлористого кальция на гортань, терапевтический лазер, микроволны, фонофорез, в том числе и эндоларингеальный, и др.

Хирургическое лечение. Показанием к хирургическому лечению при хроническом ларингите является выявление участков гиперплазии. При хроническом гиперпластическом ларингите применяется декорткация голосовых складок и прицельная биопсия при прямой и непрямой микроларингоскопии или с помощью эндоскопической техники. При выполнении биопсии необходимо брать на исследование достаточное количество материала. Основные ошибки в диагностике рака гортани связаны с неправильно выбранным участком для биопсии и с недостаточностью материала для исследования. Несмотря на то что основной целью хирургического вмешательства являются верификация диагноза и удаление участков гиперплазированной слизистой оболочки, следует щадяще относиться к слизистой оболочке голосовых складок, не допуская, по возможности, дополнительного ухудшения голосовой функции. Планировать хирургическое вмешательство лучше после проведения противовоспалительной терапии, чтобы можно было более точно определить место для биопсии.

Пациенты с хроническим гиперпластическим ларингитом должны находиться на диспансерном учете у оториноларинголога с осмотрами 1 раз в 3 мес, а при благоприятном течении 1 раз в полгода.

Травмы гортани и шейного отдела трахеи

Огнестрельные, колотые, резаные раны гортани и шейного отдела трахеи относятся к наружным травматическим повреждениям. Травмы гортани и трахеи, возникающие при воздействии ранящего предмета через естественные пути при попадании инородных тел, осложнений при интубации трахеи, бужировании, трахеобронхоэзофагоскопии, называются *внутренними*. В зависимости от наличия или отсутствия прободения стенок гортани и трахеи ранения делятся на проникающие и непроникающие. При наличии только входного отверстия в гортани ранение ее называют *слепым*, а при наличии также и выходного — *сквозным*.

Наружные ранения гортани и шейного отдела трахеи в условиях мирного времени встречаются при автомобильных авариях, катастрофах, при попытках самоубийства и в криминальных случаях. Резаные раны у самоубийц чаще всего локализируются между подъязычной костью и щитовидным хрящом. Травмы гортани и шейного отдела трахеи относятся к числу тяжелых травматических поражений и могут привести к смерти пострадавшего.

Клинические проявления

1. Контузионные и шоковые явления проявляются нарушением или потерей сознания, оглушенностью, тошнотой, рвотой.
2. Кровотечения при ранениях могут быть наружными, внутриволокнистыми и внутритканевыми, а по времени возникновения — первичными, т.е. возникающими сразу после ранения, и вторичными, появляющимися через несколько дней с момента ранения. При внутриволокнистых кровотечениях присоединяется опасность аспирации крови, нарушение дыхания, вплоть до асфиксии. В случае даже умеренной аспирации крови не исключается опасность аспирационной пневмонии. Внутритканевые кровоизлияния ведут к образованию гематом, которые своим давлением вызывают не только сужение просвета дыхательных путей, но могут нагнаиваться, формируя абсцессы и флегмоны.
3. Расстройства дыхания, голосообразования и речи могут возникать как непосредственно, так и в различные сроки после ранения. Уже в ближайшие часы среди причин затруднения дыхания, голосообразования играет роль также отек и воспалительная припухлость стенок глотки, гортани и трахеи.
4. Расстройства глотания наблюдаются при всех ранениях глотки, гортани, трахеи. При ранениях гортани глотание нарушается в наибольшей степени при повреждениях ее верхних отделов. Расстройства глотания проявляются также попаданием проглатываемой пищи в гортань и трахею, что вызывает мучительный кашель и затруднение дыхания. Наиболее выражены эти явления при ранении гортани в области щитовидноязычной мембраны. При проникающих

ранениях трахеи и пищевода с образованием трахеопищеводного свища расстройство глотания сочетается с нарушением дыхания и угрозой развития аспирационной пневмонии.

5. Характерным симптомом проникающих ранений гортани, трахеи является подкожная эмфизема, которая возникает в ближайшие часы и даже минуты после ранения. Обычно на 2-е сутки нарастание эмфиземы прекращается. При больших размерах и распространении в средостение эмфизема становится опасной, так как затрудняет дыхание, работу сердца, способствует развитию медиастинита. Распространение ее в окологлоточное, околопищеводное пространство и средостение определяется при рентгенологическом исследовании.
6. В результате заноса инфекции вместе с ранящим предметом, аутоинфицирования микрофлорой полости рта и глотки развиваются симптомы воспаления парафарингеального и околопищеводного пространств. Нередко уже в первые часы после ранения на боковой поверхности шеи начинают появляться припухлость, крепитация, а затем инфильтрат продвигается книзу по межфасциальным промежуткам в средостение. Медиастинит проявляется резким ухудшением общего состояния, высокой температурой тела, болями в спине.
7. В последующие дни в процессе заживления раны обнаруживаются параличи и парезы, вызванные нарушениями функций блуждающего, подъязычного, языкоглоточного, возвратного и симпатического нервов. Если повреждены глоточное сплетение и верхние отделы блуждающего нерва, то при фарингоскопии выявляются односторонняя неподвижность и отставание при движениях мягкого нёба с отклонением язычка в здоровую сторону, а также уплощение и расширение грушевидного синуса на этой стороне со скоплением в нем слюны. При ранениях блуждающего и возвратного нервов возникают параличи гортани на стороне ранения. В случае ранения подъязычного нерва при высовывании языка наблюдается отклонение его в сторону ранения, а затем и атрофия этой его половины. На повреждение шейного симпатического ствола указывает триада Клода Бернара—Горнера: экзофтальм, сужение глазной щели и зрачка на стороне поражения. Следствием повреждения указанных нервов являются нарушения глотания, охриплость голоса, нечеткость в произношении некоторых фонем, гнусавость.

Диагностика травм гортани

1. Выяснив анамнез и оценив общее состояние пострадавшего, проводятся наружный осмотр шеи и пальпация.
2. При наружных повреждениях гортани оцениваются зона и характер ранения, объем по-

вреждения, изучается направление раневого канала, из раны удаляются инородные тела, которые могут остаться в тканях от ранящего предмета.

3. При внутренних повреждениях проводятся фарингоскопия и ларингоскопия, однако не во всех случаях удается точно установить локализацию травмы из-за кровяных сгустков в гортаноглотке и гортани.
4. Проводится рентгенологическое исследование не только полых органов шеи, но и грудной клетки.
5. При подозрении на инородное тело, травмировавшего глотку, гортань или пищевод, проводятся прямая ларингоскопия, трахеобронхоскопия, эзофагоскопия с целью исключения или удаления инородного тела.
6. В случае поражения прилегающих к гортани органов для консультации приглашаются челюстно-лицевой хирург, торакальный хирург, эндоскопист.

Лечебные мероприятия

Лечебные мероприятия при ранениях гортани зависят от характера ранения и времени, истекшего после него. Непосредственно после ранения они начинаются с устранения наиболее опасных для жизни симптомов — кровотечения из поврежденных сосудов шеи и расстройства дыхания.

Кровотечения из сонных артерий крайне опасны, пострадавший погибает от быстрой кровопотери. Если кровотечение исходит из более мелких сосудов, оно представляется также опасным для жизни, так как аспирация крови в нижние дыхательные пути затрудняет дыхание и может привести к асфиксии. При зияющих ранах с повреждением внутренней яремной вены вместе с кровотечением возникает угроза воздушной эмболии, что также крайне опасно для жизни.

При зияющих ранах гортани проводится введение в нее трахеотомической канюли. Вместо трахеоканюли в зияющую рану может быть введена интубационная трубка, и в последующем манипуляции по оказанию помощи проводятся под общим обезболиванием. После устранения угрозы асфиксии и остановки кровотечения проводится трахеостомия обычно на уровне 2—3 кольца трахеи. Интубационная трубка из зияющей раны переводится в трахеостому, после чего начинается первичная хирургическая обработка раны гортани.

Методика хирургической обработки зависит от общего состояния пострадавшего, характера ранения, срока, истекшего после него, а также от окружающих условий, в связи с чем нередко обработку приходится расчленять на два и даже несколько этапов.

Как отмечалось выше, при попытке самоубийства и в криминальных случаях наиболее часто рана локализуется между подъязычной костью и щитовидным хрящом. При такой травме надгортанник вместе с подъязычной костью поднимает-

ся сверху и утрачивает разделительную функцию: если надгортанник останется в таком положении, пища будет попадать в гортань и трахею. В этих случаях необходимо осуществлять первичную обработку раны в такой последовательности: толстыми лигатурами с двух сторон обвивается подъязычная кость и прокалываются пластинки щитовидного хряща; накладываются швы на слизистую оболочку гортани; натягиванием лигатур сближаются подъязычная кость и щитовидный хрящ; послойно зашиваются мышцы, подкожная клетчатка, кожа; по краям раны устанавливаются резиново-марлевые дренажи.

В целях защиты раны и нижних дыхательных путей от попадания в них слюны и пищи для обеспечения питания без глотательных движений вводится желудочный зонд через нос на 1–2 нед, т.е. на срок, необходимый для заживления раны. Обязательно назначение антибактериальных препаратов для борьбы с вторичной инфекцией. После завершения регенерации раны, восстановления просвета голосовой щели проводится удаление трахеотомической канюли и желудочного зонда. В случаях формирования посттравматических рубцовых сужений гортани и шейного отдела трахеи в последующем производятся плановые хирургические вмешательства в целях их устранения.

Инородные тела в гортани

Инородные тела в гортани задерживаются редко, и если по размеру они проходят через голосовую щель, то, как правило, проскакивают в трахею и бронхи.

У взрослых инородные тела в гортани встречаются нечасто, обычно в состоянии опьянения, когда притупляется защитная функция слизистой оболочки гортани. В этих случаях в просвете дыхательной щели застревают довольно крупные объекты — кусок сардельки, часть бутерброда, кусок мяса и др. В таких случаях наступает молниеносный стеноз и исход бывает плохим.

У детей возможна задержка инородных тел с острыми краями (часть металлических игрушек, армейская звездочка и др.).

Лечение. Срочное удаление инородного тела через естественные дыхательные пути, возможна предварительная срочная конико- или трахеотомия.

Парез и параличи гортани

Парез или паралич голосовых складок представляет собой, скорее, симптом заболевания, чем отдельную болезнь. Обычно он наблюдается в результате патологического процесса, поражающего блуждающий нерв или его верхнюю и возвратную гортанную ветви.

Определение. Паралич — расстройство двигательной функции в виде полного отсутствия произвольных движений вследствие нарушения иннервации соответствующих мышц. В клинической практике для обозначения неподвижности

голосовых складок используют термины «паралич» и «парез» гортани. Общепринято считать, что под парезом подразумевают временное нарушение подвижности мышц гортани, и этот диагноз традиционно ставится пациентам с длительностью заболевания до 6 мес. В настоящее время сроки восстановления, по данным различных авторов, колеблются от нескольких месяцев до 2 лет. Паралич гортани — состояние, служащее одной из причин стеноза верхних дыхательных путей, характеризуется одно- или двусторонним расстройством двигательной функции гортани в виде нарушения или полного отсутствия произвольных движений голосовых складок вследствие нарушения иннервации соответствующих мышц, анкилоза перстнечерпаловидных суставов, воспалительного процесса. В зависимости от уровня повреждения параличи гортани делятся на центральные и периферические, односторонние и двусторонние, могут быть врожденными или приобретенными. Центральные, в свою очередь, подразделяются на органические и функциональные. При периферических параличах гортани нарушается одна из жизненно важных функций — дыхательная, что приводит к значительным морфофункциональным изменениям других органов и систем организма и к инвалидизации больных. Односторонние периферические параличи, нарушая голос, создают социальную проблему для представителей голосо-речевых профессий.

Иннервация гортани двусторонняя и осуществляется верхним гортанным и возвратным гортанным нервами, которые являются ветвями блуждающего нерва. Верхний гортанный нерв иннервирует перстнещитовидную мышцу, которая обеспечивает натяжение голосовых складок при пении высоких нот у певцов. Парез или паралич этого нерва приводит к изменению тембра голоса и невозможности перехода при пении к более высоким нотам. Иногда при парезе верхнегортанного нерва пациенты могут иметь нормальный разговорный голос, но страдает качество голоса при пении. Нижний гортанный нерв иннервирует мышцы гортани, ответственные за открытие голосовой щели (при дыхании, кашле), закрывающие голосовую щель для осуществления фонации и во время глотания. При выявлении картины паралича возвратного гортанного нерва причину его поражения следует искать на всем протяжении от основания черепа в области яремного отверстия, далее вдоль его следования в области шеи, а также в грудной клетке, в средостении.

При парезе голосовые складки могут принимать следующие положения.

- Срединное.
- Парамедианное положение — при поражении возвратного нерва и параличе задней перстнечерпаловидной мышцы.

- Промежуточное положение голосовых складок отмечается при полном повреждении блуждающего нерва (включая верхний и нижний гортанный нервы), когда неподвижны внутренние и наружные мышцы гортани. Промежуточное положение («трупное») занимают складки в конечной стадии паралича. Возникает провисание голосовых складок из-за атрофии голосовой мышцы.
- Латеральное (дыхательное) положение.

Предсказать окончательное положение голосовых складок после повреждения верхнего и возвратного нервов невозможно, так как нервы могут регенерировать, а нарушение функции может оказаться частичным. Кроме того, патологическое положение голосовых складок бывает связано с фиброзом голосовой мышцы или анкилозом перстнечерпаловидных суставов.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев поражается левый возвратный гортанный нерв, правый нерв поражается не столь часто, а двусторонний паралич возвратных гортанных нервов наблюдается в 20% случаев. Наиболее частой причиной односторонних параличей гортани являются операции на шее — в 66% случаев, травма гортани — 20%, инфекция (грипп, дифтерия) — 7%, идиопатические парезы составляют 4%, патология средостения (аневризма дуги аорты, рак легкого) — 3%. Развитие хирургии щитовидной железы, аорты и сонной артерии, органов средостения приводит к увеличению количества больных с параличами голосовых складок. Органические центральные параличи гортани возникают при кортикальных и бульбарных поражениях. Кортикальные параличи всегда двусторонние, в соответствии с иннервацией от двигательного ядра. Возможные причины — контузия, церебральный паралич, энцефалит, диффузный атеросклероз сосудов головного мозга. Кортикобульбарный паралич возникает в результате повреждения кортикобульбарного тракта, например при недостаточности кровообращения в бассейне позвоночной артерии. Бульбарный паралич бывает в результате нарушения кровообращения в бассейне мозжечковых артерий, рассеянного склероза, сирингобульбии, сифилиса, бешенства, полиомиелита, энцефалита, внутримозжечковых опухолей. При этом изолированных параличей гортани не выявлено, они обычно сочетаются с поражением IX, XI и XII пар черепно-мозговых нервов, что подтверждает неврологическое исследование.

Диагностика пареза гортани основывается на данных ларингоскопической картины, анамнеза. Для заболевания характерным является озвученный вдох — инспираторный стрidor. При ларингоскопии голосовые складки находятся в срединном или парамедианном положении. Для паралича центрального генеза, кроме этого, характерны нарушение подвижности языка, мягкого нёба и изменение артикуляции речи. Исследование паци-

ента с подозрением на парез или паралич гортани предполагает следующий алгоритм:

- общеклиническое обследование;
- КТ органов шеи, грудной клетки, головного мозга;
- эндоскопическое исследование гортани, трахеи, пищевода, легких;
- УЗИ шеи и щитовидной железы.

Для установления этиологии заболевания при его неясном генезе показаны консультации эндокринолога, невролога, пульмонолога, торакального хирурга. При декомпенсации дыхания сначала проводятся неотложные мероприятия по нормализации дыхания в необходимом объеме, а затем обследование.

Дифференциальная диагностика паралича гортани проводится с другими заболеваниями, служащими причиной дыхательной недостаточности (ДН): с ларингоспазмом, инфарктом миокарда, тромбоэмболией ЛА, стволовым инсультом.

Лечение. На начальных этапах реабилитации голосовой функции при одностороннем параличе голосовой складки используются стимулирующая терапия и фонопедия, которая позволяет восстановить звучность голоса в 60% случаев. Двусторонний парез гортани, развившийся в раннем послеоперационном периоде в результате повреждения возвратного нерва, при отсутствии симптомов ОДН в течение 10–14 дней лечится консервативно. Терапия включает назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, гормонотерапию. При наличии гематомы назначают средства, влияющие на свертываемость крови, витаминотерапию, сеансы гипербарической оксигенации, стимулирующую терапию, препараты, улучшающие реологические свойства крови, сосудистую терапию. При положительной динамике проводится курс фонопедических упражнений. До компенсации симптомов ДН больной должен находиться под наблюдением оториноларинголога. Схема лечения больных с двусторонним параличом гортани после струмэктомии в острой фазе (1–4 нед):

- антибиотики широкого спектра действия внутримышечно или внутривенно — 7–9 дней;
- гормоны внутривенно (дексаметазон, преднизолон);
- этамзилат 2,0 мл внутримышечно, 1–3 сут после операции;
- гипербарическая оксигенация — 8–10 сеансов с первых суток;
- кокарбоксилаза 100 мг внутривенно 2 раза в сутки;
- ангиопротекторы (пентоксифиллин) внутривенно;
- пентоксифиллин 5,0 мл внутривенно капельно с 6–8-х суток после операции;
- поливитамины через 2 сут № 5 внутривенно;
- препараты с комбинированным метаболическим действием — Актовегин®, винпоцетин внутривенно № 10;

- физиолечение (фонофорез лекарственных веществ, магнитолазер);
- нейропротекторы — неостигмина метилсульфат подкожно.

Хирургическое лечение паралитических стенозов гортани для большинства ларингологов является весьма сложным и часто неудачным. Трудность лечения заключается в том, что восстановление обеих функций гортани требует создания противоположных функциональных условий: для дыхательной — достаточно широкой голосовой щели, для фонаторной — ее сужения. Тактика лечения определяется индивидуально в зависимости от следующих факторов: выраженности симптомов ДН, размеров голосовой щели, основного заболевания, сопутствующей патологии. При благоприятном стечении обстоятельств возможно одномоментное проведение трахеостомии и ларингопластики в необходимом объеме.

Большинство больных с двусторонним параличом гортани (ПГ) нуждаются в хирургическом лечении. Показаниями к реконструктивной операции служат нарушение подвижности голосовых складок и невозможность адекватного дыхания через естественные пути, неэффективность консервативного лечения. Функциональная хирургия двустороннего ПГ имеет ряд особенностей:

1. Необходимо тщательное дооперационное обследование для уточнения степени повреждения и факторов, осложняющих операцию.
2. Хирургический подход должен быть тщательно спланирован. Необходим выбор единственного способа вмешательства из всех альтернативных.
3. Пластика голосового отдела на стороне операции ауто- или аллотканями значительно улучшает функциональный результат операции.

Хирургические вмешательства при односторонних параличах гортани включают в себя три основные группы.

1. Нейропластика — как самостоятельный метод лечения не применяется.
2. Имплантация различных веществ в голосовую складку нередко приводит к таким осложнениям, как образование гранулемы инородного тела, миграция или абсорбция имплантируемого вещества, присоединение инфекции с развитием абсцесса, медиализация ложной складки и желудочка, приводящая к еще большей дисфонии.
3. Хирургия остова гортани представлена тремя типами вмешательств: тиреопластика, аддукция черпаловидного хряща, тракция латеральной перстнечерпаловидной мышцы.

Доброкачественные заболевания гортани

Доброкачественные заболевания гортани — это любое объемное образование в гортани, не имеющее свойства озлокачествления. Важность доброкачественных заболеваний гортани в том, что они

напрямую влияют на такой важный для качества жизни показатель, как качество голоса.

Общим для этих опухолей являются «три нет»: они не инфильтрируют окружающие ткани, не метастазируют, не рецидивируют после удаления. Однако клиническая практика показывает, что в гортани встречаются опухоли, доброкачественные по гистологическому строению, которые после их удаления рецидивируют. Важно различать доброкачественные заболевания гортани и опухолеподобные заболевания гортани.

К первым относятся:

- 1) эпителиальные опухоли (аденомы, аденолимфомы);
- 2) соединительнотканые опухоли (фиброма, ангиома, хондрома, липома, фибропапиллома);
- 3) невrogenные опухоли (невринома и нейрофиброма);
- 4) миогенные опухоли.

Ко второй группе наиболее часто относят узелки голосовых складок и полипы, отек Рейнке, амилоидоз гортани, кисты и гранулемы (контактные и интубационные).

Основные методы обследования: непрямая микроларингоскопия, фиброларингоскопия, прямая микроларингоскопия, стробоскопия, рентгенологическое исследование, КТ, МРТ.

Лечение

Медикаментозная терапия является первым этапом лечения данных пациентов, проводятся различные виды ингаляций (щелочно-масляные, с ГК) и вливание в гортань растворов ГК (гидрокортизон и т.п.).

Хирургическое лечение. Проводится удаление образований «холодным» микроинструментом (щипчики, выкусыватели, шейвер и т.д.) или с использованием различного типа лазеров (диодные лазеры, CO₂-лазер, КТР, Nd:Yag, Ho:YAG лазеры и т.д.), холодной плазмы, радиоволновой хирургии и т.д. В случае если образование занимает большой объем, возможно удаление образования открытым доступом (ларингофиссура и т.п.).

Послеоперационное ведение пациентов заключается в соблюдении голосового режима на срок до 1 нед, а также противоотечной терапии (внутривенное и эндоларингеальное введение растворов ГК).

8.10. Бронхиолиты

Н.П. Княжеская, А.С. Белевский

Введение

Существуют достаточно редкие заболевания легких, для которых характерно преимущественное поражение периферических дыхательных путей. Ранняя диагностика таких заболеваний

затруднена в связи с отсутствием у пациентов одышки и выраженных нарушений основных параметров ФВД. Это связано с большой площадью поперечного сечения периферических дыхательных путей, и их можно рассматривать как «немую зону» легких. Тем не менее поражение периферических дыхательных путей оказывает существенное влияние на функцию легких, поэтому проводится разработка методов диагностики обструкции периферических дыхательных путей, хотя пока ни один из них не может считаться абсолютно успешным. В последнее время повышение настороженности врачей и улучшение методов диагностики позволили чаще выявлять заболевания периферических дыхательных путей, однако эпидемиология заболеваний по-прежнему плохо изучена [1].

Бронхиолиты

Бронхиолиты — это экссудативное и/или продуктивно-склеротическое воспаление бронхиол, приводящее к частичной или полной их непроходимости.

Бронхиолиты представляет собой неспецифическую клеточную и мезенхимальную реакцию бронхиол. Разработать четкую классификацию

достаточно трудно, поэтому следует обозначить несколько основных положений. Во-первых, термин «бронхиолит» объединяет несколько клинических синдромов и различных гистологических изменений, которые наблюдаются при многих заболеваниях. Во-вторых, существуют заболевания, при которых, помимо бронхиол, поражаются дыхательные пути, расположенные проксимальнее (например, БЭ) или дистальнее (например, организуемая пневмония). В связи с этим некоторые авторы не уточняют место поражения и вместо термина «периферические дыхательные пути» (диаметр <2 мм) используют термин «малые дыхательные пути». И наконец, при бронхиолитах могут наблюдаться различные гистологические варианты. Диагноз «бронхиолит» ставится на основании клинической картины, данных инструментальных методов исследования (визуализирующие методики, ФВД) и во многих случаях данных гистологического исследования. Кроме того, необходимо исключить поражение бронхов большего диаметра и альвеол.

На рис. 8.79 представлена классификация, основанная на гистологических и клинических данных: сначала приведены гистологические изменения, а затем соответствующие им клинические синдромы.

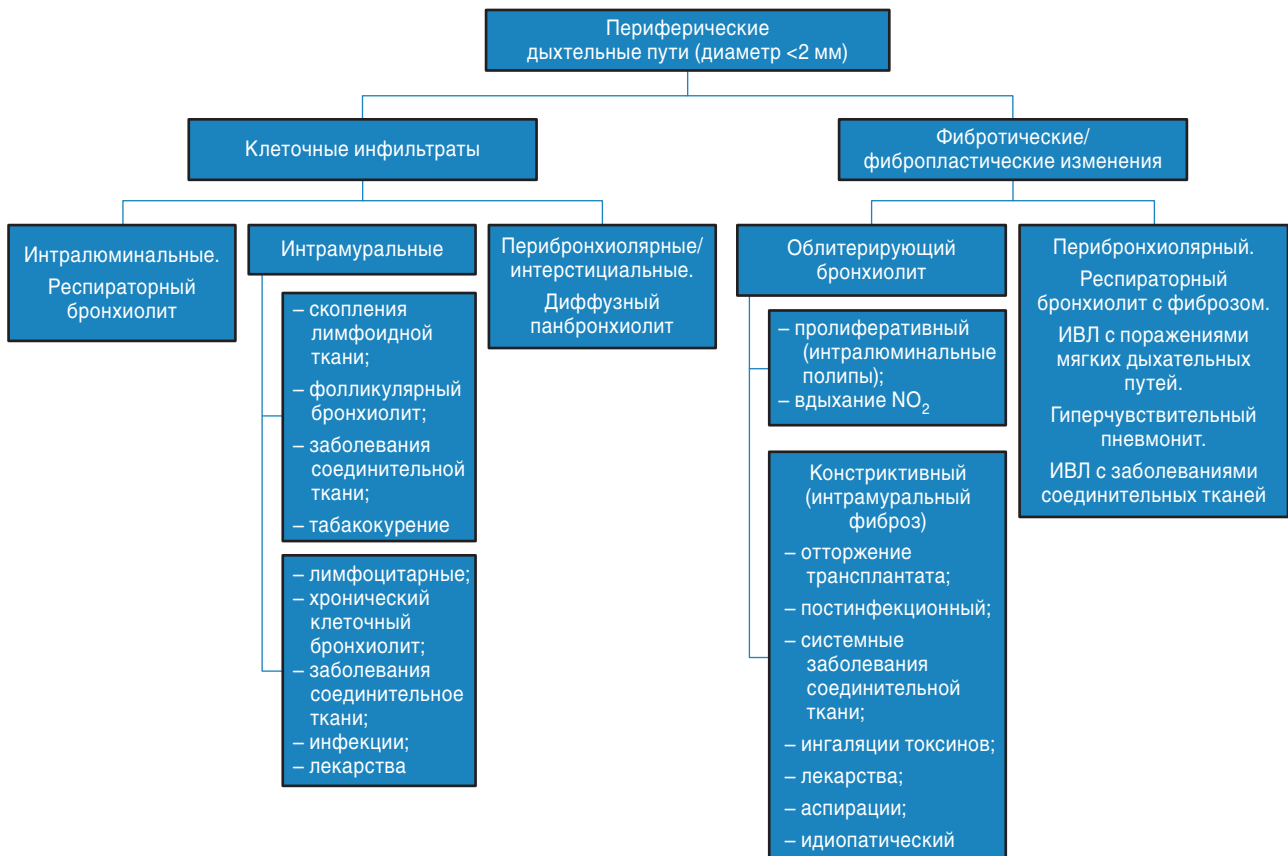



Рис. 8.79. Классификация бронхиолитов. Традиционно бронхиолит диагностировался по совокупности клинических синдромов и гистологических изменений, что затрудняло классификацию. На представленной схеме сначала приведены гистологические изменения (например, клеточные инфильтраты в малых дыхательных путях или фиброз), а затем соответствующие им клинические синдромы

Диагностика бронхолитов

Чтобы поставить диагноз «бронхолит», врач проводит полноценное обследование дыхательной системы, включая оценку ее функции. Симптомы, перечисленные выше, не могут считаться методом диагностики: одышка также присуща людям и с сердечным заболеваниями, и с ожирением. Целесообразно проводить следующие исследования:

- рентгенографию грудной клетки — точных результатов она не даст, но позволит выявить патологические изменения в структуре легких;
- КТ — более точный метод исследования;
- ФВД (спирография, бодиплетизмография, оценка ДСЛ);
- исследование выдыхаемого воздуха позволяет выявить большое содержание окиси азота, что будет свидетельствовать о патологических процессах в бронхах;
- бронхоскопия определяет состояние внутренних стенок крупных и мелких бронхов, уровень их проходимости;
- биопсия — проводится гистологическое исследование небольшого фрагмента бронхов, позволяет точно установить гистологические особенности изменений при различных вариантах бронхолита.

Инфекционные бронхолиты

Инфекционный бронхолит часто встречается у детей младшего возраста и достаточно редко у взрослых. В большинстве случаев возбудителями инфекционных бронхолитов являются респираторные вирусы, и чаще всего РС-вирус [2]. Вторым по частоте встречаемости отмечается риновирус. Также встречаются другие вирусные и бактериальные возбудители [3–5]. Инфекционный бронхолит сопровождается повреждением эпителия бронхолит. Отек, слушивание эпителиальных клеток и секреция слизи приводят к обструкции малых дыхательных путей и формированию ателектазов. При тяжелом течении заболевания наблюдается перибронхиальная лимфоцитарная инфильтрация, вплоть до интрамурального некроза (рис. 8.80, а, см. ). У детей грудного возраста бронхолит ассоциирован с высоким риском появления свистящего дыхания и развития гиперреактивности бронхов, особенно если он вызван другими возбудителями, а не РС-вирусом [6, 7].

Бронхолиты чаще всего встречаются у детей младше 2 лет и начинаются как ОРВИ с ринореей, заложенности носа и кашля. В течение нескольких дней кашель усиливается, появляются одышка и лихорадка. Несмотря на свистящее дыхание, втягивание межреберных промежутков и цианоз, ДН возникает редко.

При объективном обследовании наблюдаются небольшое снижение сатурации кислорода, тахипноэ, незначительно выраженное втяжение межреберных промежутков, свистящее дыхание на

выдохе и хрипы. В тяжелых случаях отмечаются раздувание крыльев носа, хрипящее дыхание, выраженное втяжение межреберных промежутков, удлинение выдоха и цианоз. Слушивание эпителия в сочетании с бронхолярной обструкцией приводит к гиперинфляции и нарушению газообмена [8].

Как правило, диагноз «инфекционный бронхолит» ставится на основании клинических проявлений. При проведении рентгенографии органов грудной клетки наблюдается гиперинфляция, выявляются узловые затемнения, соответствующие ателектазам или пневмонии [5, 9, 10]. При инфекционном бронхолите проводится симптоматическая терапия, включающая отсасывание слизи из носа, оксигенотерапию и регидратацию. Выздоровление наступает в течение нескольких недель. При тяжелых формах заболевания часто используются ингаляционные бронходилататоры, хотя их эффективность не доказана [11–14]. Также не доказана целесообразность использования глюкокортикоидов и антибиотиков, хотя глюкокортикоиды в некоторых случаях используются эмпирически в целях профилактики прогрессирования заболевания. Отмечено, что при инфекционных бронхолитах наблюдается повышение уровня цистеинил-лейкотриенов [15, 16]. В некоторых исследованиях показано, что у пациентов, перенесших бронхолит, вызванный РС-вирусом, назначение модификаторов лейкотриенов уменьшает респираторные симптомы [17–19].

Бронхолиты, вызванные ингаляционными или пероральными токсинами

В ответ на вдыхание газа, испарений, дыма или аэрозолей, содержащих токсичные вещества, развивается генерализованный воспалительный ответ периферических дыхательных путей. Локализация поражения частично определяется растворимостью токсина. Токсины, обладающие хорошей растворимостью, такие как диоксид серы и аммиак, растворяются в слизи верхних дыхательных путей и оказывают поражающее действие в этой зоне. Газы с более низкой растворимостью, такие как оксиды азота, достигают периферических дыхательных путей [20, 21]. Например, оксиды азота содержатся в силосном газе (болезнь «силосных ям»), авиа- и ракетном топливе, газах для травления металла и некоторых горючих веществах.

К развитию бронхолитов, в том числе обструктивных, могут привести и другие газообразные вещества, такие как диацетил, который используется в качестве ароматизатора (информация о констриктивном бронхолите представлена ниже) [22–24]. Причиной бронхолита может стать системное воздействие токсичных веществ, например при назначении бусульфана, препаратов золота или пенициллина (см. рис. 8.79) [25].

Развитие одного из трех клинических вариантов заболевания после воздействия токсина зависит от его разновидности, длительности и интен-

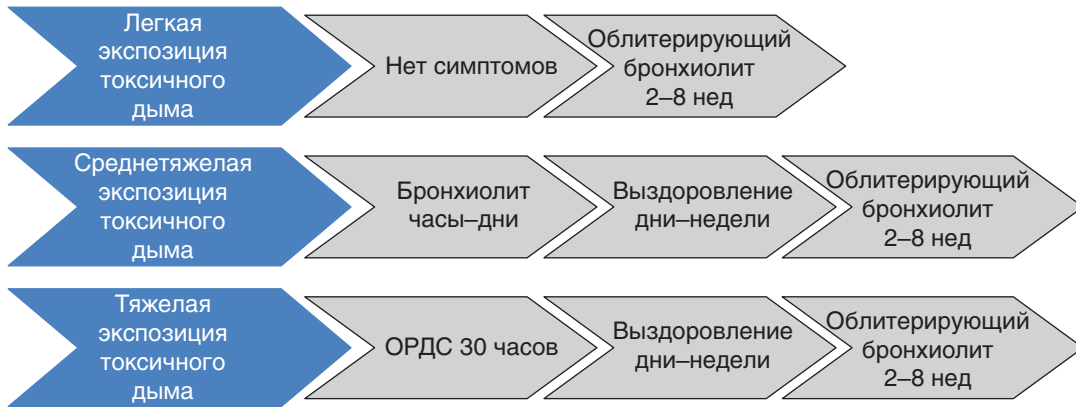


Рис. 8.81. Клинические варианты ответной реакции на воздействие токсичных испарений. Тяжесть острого бронхиолита после вдыхания токсичных испарений частично зависит от интенсивности воздействия. Большинство пациентов выздоравливают, но у некоторых из них (в том числе у тех, у кого симптомы вначале отсутствуют) через 2–8 нед после воздействия развивается облитерирующий (констриктивный) бронхиолит

сивности воздействия и свойств организма (см. рис. 8.81) [20, 21]. Острая реакция на воздействие токсина включает кашель, одышку, цианоз, кровохарканье, гипоксемию и синкопальные состояния. Продолжительность симптомов составляет от нескольких часов до нескольких недель. Воздействие высокой концентрации токсина приводит к развитию отека легких и острого РДС непосредственно после воздействия или спустя некоторое время (до 30 ч). Хотя большинство пациентов выздоравливают, возможны летальные исходы, обусловленные ДН. Кроме того, у некоторых пациентов развиваются необратимые обструктивные (например, ОБ) или рестриктивные (например, организуемая пневмония) нарушения через 2–8 нед после воздействия токсина. Подобные нарушения могут наблюдаться даже при отсутствии симптомов непосредственно после воздействия. В дальнейшем постепенно нарастает одышка, появляется непродуктивный кашель; в тяжелых случаях развивается ДН и наступает смерть [21, 26].

Респираторный бронхиолит

РБ характеризуется накоплением пигментированных альвеолярных макрофагов в респираторных бронхиолах и прилежащих альвеолах. Могут наблюдаться перибронхиолярное воспаление или фиброз и метаплазия эпителия, распространяющаяся на прилежащие альвеолы (см. рис. 8.80, б, см. [40]). РБ часто возникает у курильщиков [27], может наблюдаться при вдыхании минеральной пыли [28–30]. Заболевание, как правило, имеет бессимптомное течение и является случайной находкой при проведении визуализирующих методов исследования. В случае если развивается фиброз межальвеолярных перегородок, используется термин «РБ-ассоциированное интерстициальное заболевание легких» (РБ-ИЗЛ) [27, 30–32]. У пациентов с РБ-ИЗЛ наблюдаются подострый кашель, одышка и хрипы в легких [33]. По данным КТ высокого разрешения определяются характер-

ное утолщение стенок бронхов, центрилобулярные узлы, ретикулярные изменения и диффузные или очаговые затемнения по типу «матового стекла» [32, 34, 35]. РБ и РБ-ИЗЛ представляют собой разные стадии одного заболевания [28, 33, 36]. Хотя у 1/3 пациентов отказ от курения ведет к выздоровлению или стабилизации заболевания [37], встречаются случаи прогрессирования заболевания. У некоторых пациентов отмечается улучшение на фоне терапии глюкокортикоидами, однако данные проспективных исследований отсутствуют [27, 30, 31].

Диффузный панбронхиолит

ДПБ представляет собой воспалительное заболевание респираторных бронхиол. С момента первого описания в 1969 г. в Японии зарегистрировано более 1000 случаев заболевания [38, 39]. ДПБ характеризуется триадой гистологических изменений: бронхиолоцентрическим воспалением, лимфоидной гиперплазией и накоплением пенистых клеток в интерстиции (см. рис. 8.80, в, см. [40–42]). Следует отметить, что подобные изменения также наблюдаются при БЭ, что подчеркивает необходимость разработки клинических, функциональных, рентгенологических и гистологических критериев бронхиолита.

Учитывая, что ДПБ является редким заболеванием, эпидемиологические данные немногочисленны. ДПБ встречается в Японии, реже в других странах Восточной Азии [40]. На западе заболевание отмечается редко [43, 44], отчасти это может быть связано с гиподиагностикой [40]. ДПБ несколько чаще встречается у мужчин и манифестирует в среднем возрасте [39, 40, 45]. В развитии ДПБ играют роль генетические факторы и факторы окружающей среды, хотя этиология заболевания точно не установлена [48–50]. Наличие HLA-Bw54 повышает риск развития ДПБ в 13,3 раза [49]. Полиморфизм генов интерлейкина IL-8 и *MUC5B* ассоциирован с развитием

ДПБ [50, 51]. Появлению симптомов со стороны легких часто предшествует хронический синусит. В течение нескольких лет до постановки диагноза пациенты жалуются на заложенность и выделения из носа, одышку, кашель, с отделением мокроты более 50 мл/день [46]. На рентгенограмме органов грудной клетки определяются гиперинфляция, диффузные узловые затемнения небольшого размера, в более тяжелых случаях — округлые тени, симптом «трамвайных рельсов» и БЭ. На ранних стадиях заболевания КТ высокого разрешения позволяет выявить центрилобулярные узлы, в том числе симптом «дерева в почках», и задержку воздуха на снимках, выполненных на выдохе (синдром «воздушной ловушки»). Мозаичная перфузия нехарактерна. При прогрессировании заболевания наблюдаются утолщение стенок и расширение бронхов, а также появляются кисты [35, 47]. При исследовании ФВД наблюдается прогрессирующая обструкция дыхательных путей в сочетании со снижением ДСЛ. Реже встречаются смешанные (обструктивно-рестриктивные) нарушения [44]. Диагностические критерии ДПБ были разработаны для Японии; в странах, где заболевание встречается редко, необходимо проводить биопсию легких в целях морфологической диагностики [45]. При отсутствии лечения ДПБ приводит к развитию БЭ, легочной гипертензии, ДН и в конечном итоге к смерти.

Основу лечения ДПБ составляют макролиды [52–54]. Важная роль отводится их противовоспалительным и иммунорегуляторным свойствам, поскольку положительные эффекты препаратов в данном случае не могут быть обусловлены только антимикробными свойствами [52]. При ДПБ часто наблюдается нейтрофилез дыхательных путей. Макролиды уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, в том числе нейтрофильных хемоаттрактантов IL-8 и лейкотриена В₄ [55, 56]; эритромицин снижает уровень IL-8 и лейкотриена В₄ в БАЛ [57–59]. Другие потенциальные механизмы действия макролидов включают блокаду молекул адгезии, необходимых для миграции нейтрофилов [57, 60–63], уменьшении поступления муцина [64, 65] и жидкости [66] в просвет бронхов. Для лечения ДПБ эффективны 14- и 15-членные макролиды (например, эритромицин, кларитромицин, азитромицин), тогда как 16-членные макролиды (например, тилозин[®], спирамицин) неэффективны. В тяжелых случаях ДПБ проводится трансплантация легких, хотя возможен рецидив заболевания [67].


Ранее наблюдалась высокая смертность от ДПБ: в 1980-е годы 5- и 10-летняя выживаемость составляла 62 и 33% соответственно. Применение макролидов, улучшение диагностики и раннее агрессивное лечение бактериальных инфекций позволили увеличить 10-летнюю выживаемость до 90% [54]. У пациентов с ДПБ наблюдаются рецидивирующие респираторные инфекции, а ин-

фекции, вызванные *Pseudomonas*, сопровождаются высокой летальностью.

Фолликулярный бронхит

ФБ (лимфоидная гиперплазия) характеризуется наличием перибронхиолярных гиперпластических лимфоидных фолликулов с герминативными центрами (см. рис. 8.80, д) [68, 69]. ФБ развивается в рамках первичной легочной лимфоидной гиперплазии [70] или на фоне заболеваний соединительной ткани (в частности, при ревматоидном артрите и синдроме Шегрена), врожденных или приобретенных иммунодефицитах, БЭ и инфекциях [68, 71, 72]. У большинства пациентов наблюдаются прогрессирующая одышка при физической нагрузке, лихорадка, рецидивирующая пневмония и кашель [68, 73]. По данным ФВД отмечаются рестриктивные, обструктивные или смешанные нарушения. При проведении КТ высокого разрешения наблюдаются небольшие (<3 мм) центрилобулярные или перибронхиальные узлы, а также затемнения по типу «матового стекла» [70]. Естественное течение заболевания не изучено, проводится лечение основного заболевания.

Обструктивный бронхит

На основании гистологических и клинических данных выделяют две формы ОБ: констриктивный и пролиферативный бронхит. Заболевания, при которых встречается ОБ, представлены на рис. 8.79; наиболее распространенные из них обсуждаются ниже. По данным гистологического исследования констриктивный бронхит представляет собой субмукозный и перибронхиальный фибротический процесс, который приводит к сужению просвета бронхов (см. рис. 8.82, а, см. ) [74].

Прогрессирующий фиброз, который наблюдается при констриктивном бронхите, приводит к формированию щелевидного просвета бронхов или полной их облитерации. У пациентов наблюдаются прогрессирующая одышка и непродуктивный кашель. При аускультации выявляются ранние инспираторные хрипы и свистящее дыхание. По данным ФВД отмечаются обструктивные нарушения и «воздушная ловушка». На рентгенограмме органов грудной клетки изменения могут отсутствовать или наблюдаются признаки гиперинфляции. При проведении КТ высокого разрешения отмечаются затемнения по типу «матового стекла» и «воздушной ловушки», при прогрессировании заболевания — БЭ. В настоящее время наиболее частой причиной констриктивного бронхита является хроническое отторжение трансплантата после трансплантации легких [75].

По данным гистологического исследования пролиферативный бронхит представляет собой пролиферацию интралюминальной полиповидной организующейся фибропластической ткани

(см. рис. 8.82, б, см. [74]). Изолированный пролиферативный бронхиолит встречается редко и наблюдается только при вдыхании определенных веществ (например, азота) или локальных повреждениях. Значительно чаще фибропластическая ткань распространяется на прилежащие альвеолы, что отражает термин «организующаяся пневмония». Учитывая, что пролиферативный бронхиолит часто сочетается с организующейся пневмонией, был введен термин «ОБОП». Однако заболевания, при которых встречаются констриктивный бронхиолит и ОБОП, совпадают лишь частично. Кроме того, по данным ФВД при ОБОП наблюдаются рестриктивные нарушения, тогда как при констриктивном бронхиолите — обструктивные. В связи с этим в 2002 г. Американское общество специалистов в области торакальной медицины и ERS рекомендовали отказаться от термина «ОБОП» в пользу термина «организующаяся пневмония» с соответствующими оговорками. Например, при идиопатическом характере заболевания используется термин «криптогенная организующаяся пневмония» [76]. В редких случаях острое повреждение, приводящее к развитию пролиферативного бронхиолита, может спровоцировать констриктивный бронхиолит.

Несмотря на изменение номенклатуры, термин «облитерирующий бронхиолит» по-прежнему неправильно используется в клинической практике и биомедицинской литературе. Термины «ОБОП», «облитерирующий бронхиолит с интралюминальными полипами» и «облитерирующий бронхиолит» все еще используются для обозначения ОБ и организующейся пневмонии. Следует отметить, что организующаяся пневмония поддается лечению глюкокортикоидами, тогда как при констриктивном бронхиолите глюкокортикоиды неэффективны. Отсутствие точной номенклатуры затрудняет интерпретацию эпидемиологии, клинических проявлений и эффективности лечения ОБ. Учитывая разную этиологию и прогноз, для описания ОБ предлагается использовать термины «пролиферативный» или «констриктивный» в зависимости от характера заболевания.

Облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких

За последние 30 лет благодаря усовершенствованию хирургических и медикаментозных методов лечения выживаемость пациентов после трансплантации повысилась [75]. Однако хроническое отторжение трансплантата остается основной причиной заболеваемости и смертности пациентов после трансплантации легких, проживших более одного года после операции. Несмотря на появление новых форм хронической дисфункции трансплантата, ОБ остается наиболее распространенной и даже через 5 лет после трансплантации выявляется у 50% пациентов [77, 78]. Учитывая очаговый характер поражения при ОБ, трансbron-

хиальная биопсия не позволяет поставить этот диагноз [79, 80]. В связи с этим Международное общество трансплантации сердца и легких разработало клинические критерии диагностики ОБ на основе выявляемых обструктивных нарушений при отсутствии других заболеваний, которые могли стать причиной их появления (табл. 8.58) [81]. Поэтому в большинстве случаев синдром обструктивного бронхиолита (СОБ) не требует гистологического подтверждения.

Манифестация СОБ зависит от состояния организма как донора, так и реципиента, а также от влияния факторов окружающей среды. В среднем заболевание развивается через 16–20 мес после трансплантации. Средняя продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза составляет 3–4 года. Пациенты жалуются на прогрессирующую одышку и сухой кашель. В дальнейшем появляются БЭ, а кашель становится продуктивным. По данным исследования ФВД наблюдаются необратимые обструктивные нарушения и снижение ДСЛ. На ранних стадиях СОБ КТ позволяет выявить «воздушную ловушку».

Таблица 8.58. Классификация синдрома облитерирующего бронхиолита у пациентов, перенесших трансплантацию легких

СОБ 0	ОФВ ₁ >90% исходного и МОС _{25–75%} >75% исходного*
СОБ 0 (потенциальный)	ОФВ ₁ 81–90% исходного и/или МОС _{25–75%} <75% исходного
СОБ 1	ОФВ ₁ 66–80% исходного
СОБ 2	ОФВ ₁ 51–65% исходного
СОБ 3	ОФВ ₁ <50% исходного

* Исходные данные — это максимальные значения ОФВ₁ и МОС_{25–75%} после трансплантации легких. СОБ — синдром обструктивного бронхиолита.

Адаптировано из: Estenne M., Maurer J.R., Boehler A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J. Heart Lung Transplant.* 21. P. 297–310. 2002.

ОБ представляет собой конечную стадию гистологического повреждения, вызванного поражением эпителия дыхательных путей и внутриклеточного матрикса за счет аллоиммунных и неаллоиммунных механизмов [82]. Главную роль в развитии ОБ играет аллоиммунная реактивность Т-лимфоцитов. Главным фактором риска развития СОБ является острое отторжение трансплантата, особенно тяжелой степени [83, 84]. Кроме того, риск развития СОБ увеличивается при частых отторжениях [85], лимфоцитарном бронхиолите [86, 87] и лимфоцитарном бронхите [88]. В эпителии бронхов и альвеол пациентов с СОБ, перенесших трансплантацию легких, обнаружена повышенная экспрессия антигенов МНС [89–91]. Т-лимфоциты реципиента распознают антигены как чужеродные, что приводит к активации, пролиферации и дифференциации лимфоцитов [92]. Данная концепция подтверждается наличием инфильтратов,

содержащих активированные Т-лимфоциты, при отторжении трансплантата [93]. Для острого отторжения трансплантата характерно преобладание CD4-лимфоцитов, для СОБ — преобладание CD8-лимфоцитов [94]. В экспериментах на животных было показано, что ОБ развивается как аллоиммунный ответ с участием Т-хелперов 1-го типа [95–97]. Высокая частота встречаемости СОБ, несмотря на иммуносупрессию в отношении Т-лимфоцитов, свидетельствует о наличии альтернативных путей развития заболевания.

Второй основной причиной развития СОБ служат нарушения гуморального иммунитета, приводящие к антителоопосредованному отторжению трансплантата. Несоответствие локусов человеческого лейкоцитарного антигена донора и реципиента повышает риск развития ОБ [98, 99]. Кроме того, донор-специфические аллогенные АТ, появляющиеся после трансплантации, могут повредить эпителий и эндотелий дыхательных путей и активировать цитокины, ассоциированные с СОБ [86, 100–103]. Хотя между появлением донор-специфических АТ и развитием СОБ установлена четкая взаимосвязь, диагностировать антителоопосредованное отторжение трансплантата достаточно трудно [104]. В настоящее время осуществляется поиск гистологических маркеров [105].

ОБ также может носить аутоиммунный характер [106]. Различные повреждающие факторы воздействуют на антигены легких, которые презентуются аутореактивным Т-лимфоцитам. В дальнейшем происходит индукция клеточного или иммунного ответа, что ведет к развитию ОБ. Одним из таких антигенов является коллаген V типа, который экспрессируется на базальной мембране эпителиальных клеток малых дыхательных путей, периваскулярной и перибронхиолярной ткани. При моделировании острого отторжения трансплантата у мышей наблюдалось накопление АТ к коллагену V типа [107]. Толерантность, индуцированная коллагеном V типа, предотвращала как острое, так и хроническое отторжение трансплантата [108, 109]. У мышей введение АТ к МНС I класса индуцировало выработку АТ к коллагену V типа, что приводило к повреждению дыхательных путей, напоминающему ОБ у пациентов после трансплантации легких. Отмечено также, что аутоантитела к тубулину K- α 1 эпителия дыхательных путей увеличивают количество фиброзирующих факторов роста и других факторов транскрипции, участвующих в развитии ОБ [110]. Итак, у пациентов после трансплантации легких циркулирующие аутоантитела к коллагену V типа и тубулину K- α 1 имеют четкую связь с развитием СОБ [111, 112]. Представленные данные подтверждают взаимодействие между алло- и аутоиммунитетом.

Врожденный иммунитет также играет роль в развитии СОБ, так, TLR на эпителиальных клет-

ках легких и антиген-презентирующие клетки регулируют адаптивный иммунный ответ [112]. Полиморфизм утраты и обретения функции TLR ассоциирован с разным риском СОБ [113, 114].

Несмотря на существование большого количества механизмов, существует вероятность того, что факторы риска СОБ, в том числе первичная дисфункция трансплантата [115–117], гастроэзофагеальный рефлюкс и аспирация [118], внебольничные вирусы [119, 120], ЦМВ [121, 122], загрязнение воздуха [123], грибковая [124] и бактериальная [125] колонизация, реализуются через врожденный иммунитет. Некоторые из них, например ЦМВ, также повышает риск развития СОБ или за счет усиления экспрессии антигенов МНС [126–128], или за счет молекулярной мимикрии [129].

Облитерирующий бронхолит после аллогенной трансплантации стволовых клеток

ОБ является редким осложнением аллогенной трансплантации стволовых клеток и встречается у 2–3% пациентов, а также у 6–10% пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (ТПХ) [130]. Гистологические и клинические проявления заболевания сходны с теми, которые наблюдаются после трансплантации легких. Учитывая высокую заболеваемость и смертность при хирургической диагностике ОБ, был введен термин «синдром ОБ», диагностика которого основана на клинических, рентгенологических и спирометрических параметрах [131]. Типичные проявления ТПХ (мукозит, эзофагит и/или кожная сыпь) предшествуют или сопутствуют бронхообструктивному синдрому [132]. Через 4–6 мес после манифестации ТПХ у пациентов появляются одышка и непродуктивный кашель, которые могут быстро прогрессировать. При объективном обследовании наблюдаются свистящее дыхание и двусторонние хрипы в нижних отделах легких, часто отмечается гипоксемия [130]. При проведении спирометрии и рентгенографии органов грудной клетки регистрируются такие же изменения, как при СОБ после трансплантации легких. Однако механизмы развития СОБ при трансплантации стволовых клеток мало изучены. Учитывая, что ОБ редко встречается после аллогенной трансплантации стволовых клеток и имеет сходные гистологические проявления с ОБ после трансплантации легких, предполагается аутоиммунный механизм заболевания, опосредованный Т-лимфоцитами. Однако предложены другие механизмы [132–134]. Наиболее существенным фактором риска СОБ при трансплантации стволовых клеток является ТПХ [133]. К другим факторам риска относится применение бусульфана или метотрексата [133] во время трансплантации, пожилой возраст [135], нарушение функции легких перед трансплантацией и респираторные вирусные инфекции в течение 100 дней после трансплантации [135–137].

Облитерирующий бронхиолит и заболевания соединительной ткани

ОБ редко сочетается с заболеваниями соединительной ткани. По данным литературы, ОБ в сочетании с заболеваниями соединительной ткани встречается в рамках ОБОП. Однако констриктивный ОБ сочетается с другими заболеваниями, в частности, описаны случаи ОБ у пациентов с ревматоидным артритом [71, 138]. Заболевание развивается у курящих женщин с длительным течением ревматоидного артрита [139, 140]. Внезапно появляются и быстро прогрессируют одышка, непродуктивный кашель и обструкция дыхательных путей. Глюкокортикоиды неэффективны, а прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный [141], хотя у некоторых пациентов заболевание прогрессирует медленнее [142]. Пеницилламин, который используется для лечения ревматоидного артрита, может провоцировать ОБ, однако этиологическая связь не подтверждена. ОБ также встречается при СКВ [143], синдроме Шегрена и склеродермии [144, 145]. При этом важная роль в развитии заболевания отводится гастроэзофагеальному рефлюксу и хронической микроаспирации [146, 147].

Лечение облитерирующего бронхиолита

Лечение констриктивного ОБ, как правило, неэффективно. Несмотря на небольшое количество данных относительно участия гладкомышечных клеток в развитии констрикции, в качестве симптоматической терапии часто используются β -адреномиметики. В исследованиях, поддерживающих раннее назначение глюкокортикоидов, участвовали пациенты с разными формами ОБ, в частности с ОБОП. Терапия глюкокортикоидами наиболее эффективна у пациентов с ОБ на фоне вдыхания токсичных веществ [20, 148, 149]. При эффективности лечения его следует проводить в течение как минимум 2–3 мес с последующим постепенным снижением дозы в целях снижения риска рецидива [148–152]. В некоторых случаях может потребоваться низкодозовая или альтернирующая терапия в течение нескольких месяцев или нескольких лет.

Лечение СОБ после трансплантации легких по-прежнему остается неэффективным. Усиление или изменение иммуносупрессивной терапии дает неоднозначные результаты [82]. Применение азитромицина 3 раза в неделю улучшает функцию легких у пациентов с СОБ при наличии нейтрофилии дыхательных путей по данным БАЛ [153–155]. Статины могут уменьшать риск отторжения трансплантата и СОБ, возможно, за счет угнетения экспрессии МНС II класса или других противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [156]. Экстракорпоральный фотофорез может замедлить снижение ОФВ₁ у пациентов с СОБ [157]. Однако, учитывая небольшое количе-

ство данных, сомнительную эффективность и технические сложности, данный вид лечения используется редко. При тяжелом СОБ единственным методом лечения у некоторых пациентов является ретрансплантация. Риск развития СОБ после ретрансплантации такой же, как и после первой трансплантации [158, 159].

Наиболее эффективным методом лечения СОБ после трансплантации легких служит первичная профилактика. Особое внимание уделяется выявлению и устранению факторов риска развития СОБ. Например, профилактическая бронхоскопия для выявления острого отторжения трансплантата [160], профилактика цитомегаловирусной инфекции [161], уменьшение риска аспирации путем изменения образа жизни и проведения фундопликации [162, 163] и лечения внебольничных респираторных вирусных инфекций [164–166].

Эффективность лечения СОБ у пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток, как и у пациентов, перенесших трансплантацию легких, достаточно низкая. Бронходилататоры и глюкокортикоиды редко улучшают проходимость дыхательных путей, а назначение иммуносупрессивной терапии при хронической реакции ТПХ бывает эффективным [167, 168], но не оказывает существенного влияния на течение ОБ [141]. У некоторых пациентов эмпирически используются макролиды, однако количество данных по их применению ограничено [169, 170]. Профилактика ТПХ и вирусных инфекций снижает риск развития СОБ.

Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия представляет собой заболевание дыхательной системы, которое развивается у недоношенных детей. С момента первого описания бронхолегочной дисплазии в 1967 г. лечение недоношенных детей значительно улучшилось благодаря антенатальному использованию глюкокортикоидов, перинатальному применению сурфактанта и модифицированной механической вентиляции легких [171]. Улучшение лечения привело к появлению клинических и гистологических вариантов заболевания — старой и новой форм бронхолегочной дисплазии. Старая форма бронхолегочной дисплазии диагностировалась у новорожденных с РДС, которым проводилась длительная терапия с использованием высоких доз кислорода и вентиляции легких с положительным давлением [171]. При гистологическом исследовании выявляются выраженная метаплазия, облитерация и кистозные изменения бронхиол [172]. Заболевание также описано у взрослых, перенесших РДС, а его истинная распространенность может быть выше, чем известно на данный момент [173]. Патологический процесс характеризуется выраженным фиброзом альвеолярных перегородок, напоминающим пчелиные соты при других интерстициальных заболеваниях легких [174, 175].

Использование современных методов лечения привело к улучшению выживаемости недоношенных детей, у которых может развиваться новая форма бронхолегочной дисплазии [176, 177]. Новая форма бронхолегочной дисплазии имеет более легкое течение и, возможно, служит следствием незрелости легких, а не баротравмы и токсического воздействия кислорода [177, 178]. При гистологическом исследовании выявляются уве-

личенные воздушные пространства в сочетании с незавершенным развитием альвеол и альвеолярно-капиллярных мембран. В отличие от старой формы бронхолегочной дисплазии, патологические изменения дыхательных путей встречаются редко [177].

Список литературы

См. +

Предметный указатель

- А**
Алкалоз
 метаболический 98
 причины 98
 проявления клинические 99
 терапия 99
респираторный 100
 причины 100
 проявления клинические 101
 терапия 101
Альвеолит аллергический экзогенный 194
Анализ гено-технический 38
Анатомия
 бронхов эндоскопическая 302
 легких 17
Ангиография прямая 259
Антигены 132
Апоптоз 144
Артерии
 бронхиальные 36
 легочные 35
Артерия легочная
 давление 80
 сопротивление 81
Астма бронхиальная 418, 483
 β_2 -агонисты 490
 анамнез
 болезни 484
 осмотр физикальный 485
 профессиональный 484
 антагонисты лейкотриенов 496
 атопическая 464
 бронхолитики 490
 генетика 439, 460
 фармакокинетики препаратов лекарственных 444
 гены 439
 глюкокортикостероиды ингаляционные 493
 диагноз клинический 484
 изменения патологические
 в клетках эпителиальных 473
 в путях дыхательных 473
 слизи путей дыхательных 473
 исследование функции легких 485
 критерии выписки пациентов из стационара 507
 лечение 488
 немедикаментозное 498
 подходы 490
 макролиды 498
 механизмы воспаления хронического 466
 мышечная гладкая путей дыхательных 473
 обострение 501
 β_2 -агонисты ингаляционные 505
 адреналин 506
 бронхолитики 504
 ведение пациентов на этапе
 госпитальном 505
 догопитальном 504
 вентиляция легких искусственная 506
 неинвазивная 506
 глюкокортикостероиды ингаляционные 506
 системные 505, 506
 значение 501
 кислородотерапия 505
 магния сульфат 506
 оценка пациента клиническая 502, 503
 препараты антилейкотриеновые 506
 антихолинергические ингаляционные 505
 причины 502
 теофиллины 506
 терапия гелиево-кислородная 506
 оценка эффективности терапии 489
 патогенез
 нервы и рецепторы нервные 470
 основы молекулярные и клеточные 462
 препараты антихолинергические 492
 причины роста распространенности 449
 смертность 458
 сосуды кровеносные 474
 теофиллин 497
 терапия
 комбинированная 495
 подход ступенчатый 499
 с учетом фенотипа 481
 таргетная 497
 факторы риска 451
 аллергия 451
 аэрополлютанты 454
 бактерии атипичные 457
 вирусы респираторные 456
 курение 455
 профессиональные 458
 фармакогенетика 441
 β_2 -адреноблокаторы 443
 глюкокортикостероиды 442
 препараты антилейкотриеновые 443
 фатальная 474
 фенотипы 474
 биомаркеры 482
 клеточные 475
 клинические 476
 способы идентификации 475
 фиброз субэпителиальный 473
 эволюция возрастная 459
 эндотипы 479
 эпидемиология 446
Ателектаз 296
 легкого 377
Ателектазы обтурационные послеоперационные 313
Атрофия 183
Аускультация легких 226
 бронхофония 228
 хрипы
 влажные 227
 сухие 227
 шум трения плевры 228
 шумы
 дыхательные
 основные 226
 побочные 227
 происхождения внелегочного 228
Аутофагия 144
Ацидоз
 гиперхлоремический 97
 метаболический 96
 причины 96
 проявления клинические 98
 терапия 98
 респираторный 99
 причины 99
 проявления клинические 100
 терапия 100
 уремический 97
Б
Базофилы 469
Беседа с пациентом 214

- анамнез семейный и социальный 218
жалобы
другие 218
основные 215
боль в клетке грудной 217
дыхание свистящее 218
кашель 216
кровохаркание 216
одышка 215
история медицинская 219
лекарства и аллергия 219
маршрут профессиональный 219
путешествия 219
- Биопсия**
легких щипцовая трансбронхиальная 308
пункционная трансбронхиальная узлов лимфатических 309
щипцовая прямая 309
эндокавитарная 309
- Бодиплетизмография общая** 335
- Болезни**
легких редкие 201
органов дыхания хронические 388
динамика инвалидности 388
реабилитация инвалидов 401
путей дыхательных 295
- Болезнь**
легких обструктивная хроническая 194, 507
вентиляция легких неинвазивная 540
диагностика 518
дифференциальная 521
заболевания сопутствующие 523
картина клиническая
обострение 511
течение стабильное 510
кислородотерапия 540
классификация 521
лечение 526
глюкокортикостероиды 530, 531
ингибитор фосфодиэстеразы-4 531
медикаментозное 526
немедикаментозное 526
особенности клинические 513
поддержка респираторная инвазивная 540
терапия
комбинированная бронхолитаторами длительно-действующими 530
обострения 538
факторы риска 509
характеристика препаратов лекарственных 529
рефлюксная гастроэзофагеальная 419
Боль в клетке грудной 423
аневризма аорты расслаивающая 432
артрит грудино-ключичный 435
болезни «каркаса» 434
болезнь рефлюксная гастроэзофагеальная 437
группа синдромов апертуры верхней 436
грыжа отверстия диафрагмы пищевода 437
заболевания органов пищеварения 437
кардиомиопатия
гипертрофическая 433
такоцубо 433
лишай опоясывающий 436
миалгия эпидемическая 436
миокардит 434
перелом ребер 435
перикардит 434
пищевод
разрыв 437
спазм 437
плеврит 431
пневмоторакс 431
поражение
органов зоны гепатобилиарной 438
трахеи и бронхов крупных 431
пролапс клапана митрального 433
синдром
болевой миофасциальный 435
компрессии реберно-ключичной 436
коронарный острый 432
мышцы лестничной передней 436
Панкоста 436
реберно-грудинный 435
ребра скользящего 435
стеноз клапана аортального 433
тампонада сердца 434
тромбофлебит вен поверхностных 436
тромбоэмболия артерии легочной 432
фибромиалгии 435
хондрит реберный 435
язва
желудка пептическая 437
кишки двенадцатиперстной 437
- Браш-биопсия** 309
- Бронхиолит**
облитерирующий
заболевания ткани соединительной 629
лечение 629
после трансплантации аллогенной клеток стволовых 628
легких 627
обструктивный 626
респираторный 625
фолликулярный 626
- Бронхиолиты** 199, 622
вызванные токсинами ингаляционными или пероральными 624
диагностика 624
инфекционные 624
- Бронхит острый** 417
- Бронхография** 309
- Бронхоскопия**
аутофлюоресцентная 311
в хирургии 313
диагностическая 302
виды 307
показания 306
противопоказания 307
осложнения 311
- Бронхоэктазы** 296, 570
 α -1-антитрипсин 575
аспергиллез бронхолегочный 582
болезнь легких обструктивная хроническая 576
дефекты ткани соединительной 578
дискинезия цилиарная первичная 577
заболевания системные 582
идиопатические 583
иммунодефициты 575
классификация 571
лечение 584
микробиология 572
муковисцидоз 573
патогенез 572
пороки развития легких 581
синдромы аспирационные 581
синдром Янга 575
эпидемиология 571
этиология 573
- В**
Вентиляция 49
в покое 347
легких
максимальная 332
произвольная максимальная 76
нарушения рестриктивные 332
неравномерность 53
общая и альвеолярная 52
- Вены легочные** 36
- Воспаление** 186
- Выдох форсированный** 75
- Г**
Газообмен 58
единицы легочной отдельной 63
- Гаптены** 132
- Гелиокс** 75
эффекты клинические 75

- Гемодинамика легочная 80
- Гены риска заболеваний респираторных 41
поиск новых 42
- Гиперплазия 184
- Гипертрофия 184
- Гиперчувствительность путей дыхательных 486
- Гиповентиляция 59
- Гистиоцитоз Х 201
- Глотка 599
абсцессы 604
ангины 602
заболевания 602
новообразования 610
тонзиллит хронический 606
травмы 609
фарингит 608
функции 601
- Гортань 610
заболевания 613
доброкачественные 622
ларингит
острый 615
хронический 616
паралич 620
парез 620
стеноз острый 613
тела инородные 620
травмы 618
функции 612
- Д**
- Декомпенсация недостаточности сердечной хронической 379
- Дерево бронхиальное 17
- Дефензины 139
- Диагностика
вирусов 243
заболеваний респираторных 213
лучевая 487
микоплазм 243
микробиологическая 230
обобщение данных полученных 229
радионуклидная 276
хламидий 243
- Диафрагма 30, 67
- Дискинезия цилиарная первичная 44
- Дисплазия бронхолегочная 629
- Дисфункция эндотелиальная
вклад в патогенез заболеваний обструктивных 206
механизмы 205
патофизиология 206
- Дым табачный
механизмы действия повреждающего 544
токсикология 544
- Е**
- Емкости легочные 52
- З**
- Заболевания
аденовирусные 416
легких паренхиматозные диффузные 191
пазух околоносовых 592
риносинусит полипозный 595
синусит
острый 592
хронический 593
полости носа 587
инфекции вирусные респираторные острые 587
ринит
аллергический 588
медикаментозный 591
неаллергический 591
путей дыхательных верхних 586
- Защита врожденная системы респираторной 137
- И**
- Изменение вентиляции во время нагрузки 358
- Изменения патологоанатомические внелегочные 558
железа поджелудочная 558
кишечник 559
печень 559
- Измерение
газов крови артериальной 352
методы
инвазивные 352
неинвазивные 352, 353
неравномерности вентиляционно-перфузионной 64
объемов легочных 333
рентгенографическое объема легких 337
- Иммунитет 132
- Иммуноглобулины
D 147
E 148
G 148
A 147
M 147
- Интерпретация изображения 318
- Инфаркт миокарда 379
- Исследование
рентгеновское традиционное 246
ультразвуковое 260
возможности при заболеваниях легких различных 325
выявление поражения ткани легочной 324
диафрагмы 325
полостей плевральных 320
при пневмотораксе 323
- К**
- Карциноид 306
- Кателицидины 140
- Катетер-биопсия 309
- Кашель 413
«капотеновый» 420
лечение 421
острый 416
оценка 415
патофизиология 414
подострый 417
психогенный 420
хронический 417
- Кетоацидоз 97
- Клетка грудная
обследование 220
осмотр 220
пальпация 221
перкуссия 225
- Клетки
базальные 21
дендритные 145, 163
миелоидные 145
плазмоцитоидные 145
нейроэндокринные 21
промежуточные 21
секреторные 21
тучные 146, 468
эндотелиальные 205
эпителиальные путей дыхательных 467
- Коклюш и паракклюш взрослых 417
- Коллектины 140
- Компоненты стенки альвеолярной 103
- Коррекция пластичности макрофагов фенотипической 168
- Кривая поток—объем 329
- Кровообращение
бронхиальное 79
легочное 55, 78
- Кровотечение легочное 313
- Л**
- Лаваж бронхоальвеолярный диагностический 307
- Лактоацидоз 96
- Легкие 22
анатомия патологическая 556
генетика заболеваний 38
иннервация 29
кровообращение 26
развитие 30
период эмбриональный 31
постнатальное 37
стадия
альвеолярная 35
каналликулярная 33
саккулярная 34
система лимфатическая 28

- Лейкотриены 469
 Лечение зависимости табачной 548
 Лимфангиомиоматоз легких 202
 Липоксины 470
- М**
 Макрофаги 144, 469
 альвеолярные 160
 резидентные 145
 воспаления 165
 интерстициальные 163
 легких 159
 реакция воспалительная хроническая 166
 резидентные 160
 рекрутируемые 145
 Материалы биологические 233
 методы изучения образцов 236
 Метаплазия 184
 Метод
 вымывания азота 334
 разведения гелия 334
 Методики контрастирования рентгеновские 258
 Методы
 визуализации 245
 разведения газов 334
 Механизмы легких антибактериальные защитные 44
 Механика дыхания 66
 Микроциркуляция
 в легких 80
 влияние факторов внешних 58
 влияние гипоксии 84
 распределение региональное 83
 Моноциты циркулирующие 165
 Муковисцидоз 550
 анатомия патологическая 556
 выживаемость 551
 диагноз 563
 кровохарканье 569
 лечение 563
 осложнений 568
 поддержание статуса нутритивного 563
 уменьшение обструкции бронхиальной 564
 недостаточность дыхательная острая 569
 проявления
 внелегочные 562
 железа поджелудочная 562
 железы потовые 562
 кишечник 562
 печень и пути желчевыводящие 562
 система репродуктивная 563
 клинические 559
 система респираторная 560
 терапия
 антибактериальная 565
 ингаляционная 568
 генная 570
 патогенетическая 570
 трансплантация легких 569
 эпидемиология 551
 этиология 551
 Мышцы дыхательные
 анатомия 66
 дисфункция 67
 измерение силы 67
 физиология 66
- Н**
 Напряжение сдвига 84
 Нарушения
 вентиляционные
 обструктивные 343
 рестриктивные 343
 в легких врожденные 203
 патофизиологические способности легких вентиляционной 343
 Недостаточность дыхательная 378
 Нейтрофилы 142, 472
 Нетоз 143
 Новообразования трахеи злокачественные 305
 Нос
 деформация перегородки 596
 тела инородные 599
 травмы 598
- О**
 Обмен
 газов 359
 жидкости
 русло микроциркуляторное 86
 транскапиллярный 85
 Образование секрета 127
 Обследование физикальное 220
 Обструкция путей дыхательных верхних 331
 Объем
 газа внутригрудной 336
 легких 486
 Объемы легочные 50
 структура 51
 Ограничение диффузионное 60
 Одышка 405
 восприятие эмоциональное 411
 методы оценки 407
 механизмы 406
 оценка
 качественная 407
 стеснение в груди 409
 усилие при дыхании 409
 чувство нехватки воздуха 409
 количественная 411
 Оксид азота выдыхаемый 488
 Осложнения легочные послеоперационные 377
 факторы риска развития 382
 возраст 382
 заболевания органов дыхания 384
 курение 382
 ожирение 383
 синдром апноэ сна обструктивного 383
 Осмотр общий 220
 Особенности строения эпителия 124
 Осциллометрия импульсная 338, 487
 Ответ иммунный 136
 адаптивный 146
 Отдача легких эластическая 340
 Отдел респираторный 125
 Отек легкого 87
 механизмы 87
 патогенез 87
 Отношения
 вентиляционно-перфузионные 63, 347
 измерение 350
 распределение 351
 партнерские между клиницистом и пациентом 501
 Оценка
 предоперационная 376
 статуса аллергологического 488
 утраты трудоспособности 388
- П**
 Панбронхиолит диффузный 625
 Патогенез
 муковисцидоза 552
 патологии легочной 553
 поражения
 железы поджелудочной 555
 печени при муковисцидозе 555
 рака легкого на фоне фиброза легочного 180
 Перфузия легочная 83
 Петля поток—объем 75
 Пироптоз 144
 Плевра 29, 37, 126
 Пневмонии интерстициальные идиопатические 191
 неклассифицируемые 191
 Пневмония 186
 интерстициальная обычная 171
 воспаление хроническое 174
 локализация повреждения 172
 персистенция повреждения 172
 распространенность 172
 послеоперационная 377
 Повреждение
 вызванное
 агентами физическими 198
 гипоксией и аноксией 196
 клетки 182
 легких
 вызванное
 веществами химическими 198

- реакциями иммунологическими 196
острое 190
при радиации 199
хроническое 191
- Поиск маркеров генетических генов патологии бронхолегочной 45
- Показатели поток–объем 341
- Почки
поддержание баланса кислотно-основного 95
реакция на алкалоз 96
- Применение технологий томографических 282
заболевания легких диффузные 288
очаги в легких
множественные 284
одиночные 282
патологические образования в средостении и корнях легких 287
стадирование рака легкого 285
- Простагландины 470
- Пространство
заглоточное 600
мертвое 348
физиологическое 348
окологлоточное 601
- Протеиноз альвеолярный легочный 202
- Пульмонология
исследование ультразвуковое 318
методы ультразвуковые 317
тесты функциональные 327
эхокардиография 318
- Пути
воздухоносные 124
лимфатические 36
- Пятна пигментные 305
- Р**
- Работа дыхания 77
- Равновесие протеиназно-антипротеиназное внутрилегочное 42
- Радиология интервенционная 280
- Развитие
системы нервной 36
ткани соединительной 36
- Рак легкого 306
- Распределение кровотока легочного 57
- Растяжение циклическое 84
- Растяжимость 69
сосудов легочных 82
- Расчет шунта вено-артериального 349
- Реакция
на нагрузку
системы сердечно-сосудистой 357
- выброс сердечный 357
давление 358
объем крови ударный 358
частота сокращений сердечных 357
- физическую 354
метаболизм 354
отношение обмена респираторного 356
порог анаэробный 356
продукция CO₂ 356
цепная полимеразная 244
- Реваскуляризация коронарная 379
- Регенерация эпителия 127
- Регуляция продукции иммуноглобулина Е генетическая 44
- Редукция объема легких хирургическая 387
- Режимы ультразвуковые 318
- Резекция легкого 384
- Рентгенография
вне кабинета рентгеновского 250
контраст 248
пленочная 246
применение клиническое 282
разрешение 249
сигнал/шум 249
стандарты технологические 249
цифровая 251
- Рентгеноскопия 256
- Репарация патологическая 175
- С**
- Свищи бронхиальные 313
- Септы междольковые 37
- Серодиагностика 243
- Синдром кашлевой путей дыхательных верхних 417
- Система
артерии легочной
давление 55
сопротивление сосудистое 56
дыхательная 73
свойства механические 69
эластичность и растяжимость 68
комплемента 141
легких лимфатическая 86
- Системы крови буферные основные 92
- Смерть клетки 182
- Соединения межклеточные 123
- Сопротивление
потоку воздуха в тракте дыхательном 74
путей дыхательных 73, 74, 337
сосудистое легочное
влияние факторов различных 82
регуляция
гуморальная 85
нервная 85
- Состояние крови кислотно-основное 88
оценка и интерпретация нарушений 92
- Сосуды
альвеолярные 81
угловые 82
экстраальвеолярные 81
- Спирометрия 327, 486
- Способность легких диффузионная 343, 486
- Стенка грудная 71
- Степ-тест 367
Честера 367
- Суперантигены 132
- Сурфактант
белки 110
легочный 103, 108
нарушения при заболеваниях органов дыхания 114
ресинтез 113
секреция 112
состав биохимический 109
структура мембран внеклеточная 112
углеводы 112
утилизация 113
фосфолипиды 109
функции 109
- Т**
- Табакокурение 543
заболевания 545
бронхолегочные 547
эпидемиология 543
- Тактика исследования лучевого 281
- Теория
ионов сильных 92
разрыва анионного 96
- Тест
6-минутный 370
нагрузочный кардиореспираторный 360
с нагрузкой
возрастающей 360
постоянной 367
- Тестирование нагрузочное 353
- Тесты
нагрузочные внелабораторные 367
с ходьбой 368
- Технологии молекулярно-генетические 39
- Тип обструктивный нарушений вентиляционных 330
- Ткань интерстициальная легочная 86
- Т-лимфоциты 153
- Томография
компьютерная 262
высокоразрешающая 270
окна электронные 267

принципы физические 264
 коэффициент ослабления
 линейного 264
 матрица томограммы 265
 проекции сбора данных 265
 формирование изображения
 266
 протоколы сканирования 269
 усиление контрастное 271
 числа Хаунсфилда 266
 линейная 256
 магнитно-резонансная 274
 позитронно-эмиссионная 276
 Томосинтез цифровой 258
 Торакоскопия 314
 анестезия 315
 история 314
 методика выполнения 316
 осложнения и конверсия доступа
 316
 подготовка
 пациента 315
 специалистов 317
 показания 314
 преимущество перед доступами
 хирургическими стандарт-
 ными 317
 противопоказания 315
 Транспорт жидкости на поверхно-
 сти альвеол 116
 Трахеобронхопатия остеохондро-
 пластическая 305
 Трахея 17
 Тромбоэмболия артерии легочной
 299

У
 Увеличение клиренса жидкости в
 легком 118
 Удаление жидкости
 альвеолярной 117
 отечной 119
 Уравнение воздуха альвеолярного
 349

Ф
 Фибрилляция предсердий 381
 Фиброз легочный идиопатический
 171
 Физика ультразвука 317
 Физиология
 деятельности мышечной 354
 респираторная 49
 Флюорография 254

Х
 Характеристики синдрома боле-
 вого
 глубина 425
 интенсивность 426
 иррадиация 426
 локализация 424
 продолжительность 426
 факторы провоцирующие и купи-
 рующие 426
 Хирургия торакальная 378

Ш
 Шаттл-тест 373
 методика проведения 373
 с нагрузкой

возрастающей 373
 постоянной 375
 Шунт 62

Э
 Экспертиза
 медико-социальная 393
 больных с патологией органов
 дыхания 397
 принцип методологический
 основной 394
 нетрудоспособности временной
 391

Эластичность 69
 Эндобронхит
 атрофический 304
 геморрагический 304
 гипертрофический 304
 катаральный 304
 фибринозный 304
 Эндомикроскопия лазерная кон-
 фокальная 310
 Эозинофилы 146, 468
 Эпителий
 альвеолярный 103
 путей дыхательных 120
 железистый 123
 покровный 121
 строение 121
 Эпителиоциты реснитчатые 19

В-лимфоциты 150

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4

Отдел оптовых продаж (вузы + опт)

Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 112, 113, 152, 192, 290);
моб.: (916) 876-90-59;

e-mail: opt@geotar.ru, iragor@geotar.ru, sitnikova@geotar.ru, sa@geotar.ru

Отдел продаж медицинским училищам и колледжам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 138, 207, 252);
моб.: (926) 817-51-50, (985) 339-53-01;

e-mail: sales2@geotar.ru, zhernova@geotar.ru

Отдел розничных продаж и выставок

Тел./факс: (495) 921-39-07 (доб. 255, 280); моб.: (926) 168-42-16;
e-mail: bobyleva@geotar.ru, gnezdilov@geotar.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92; www.medknigaservis.ru;
e-mail: bookpost@medknigaservis.ru;
доставка по всей России

Фирменные магазины (Москва)

М. «Фрунзенская»,
Комсомольский пр-т, д. 28
(здание Московского дворца
молодежи, вход в магазин
со стороны Комсомольского
проспекта).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: **(499) 685-12-47**;
моб.: **(916) 877-06-84**



М. «Новокузнецкая»,
«Третьяковская»,
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.
Будни с 10 до 19 ч.
Тел.: **(495) 921-39-07**
(доб. 602, 603)



**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и «Литтерра»
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

Архангельск. «АВФ-книга»:

ул. Ленина, 3;
тел.: (8182) 65-38-79

Архангельск.

Книготорговая фирма «Рамкона»:
ул. Шубина, 3, оф. 47А;
тел.: (8182) 47-00-77;
www.ramcona.ru

Астрахань. «Медицинская книга»:

ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинского университета);
тел.: (8512) 60-87-06, (917) 170-25-22;
факс: (8512) 25-87-06

Барнаул. ИП Сидоренко П.А.:

ул. Новоугольная, 24;
тел.: (902) 999-22-22

Владивосток. «Медицинская книга»:

Партизанский пр-т, 62А,
Дворец культуры железнодорожников;
тел.: (914) 792-11-26

Владикавказ. «Книги»: ул. Маркуса, 26;

тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

Волгоград. «Современник»:

пр-т Ленина, 2;
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

Воронеж. ИП Собацкий Б.Н.,

«Медицинская книга»:
ул. Кольцовская, 6;
тел.: (4732) 40-59-56 (моб.)

Екатеринбург. Магазин медицинской

книги: ул. Волгоградская, 184;
тел./факс: (343) 338-77-25;
http://www.mmbook.ru/;
торговый представитель:
г. Тюмень, ул. Одесская, 59.
Магазин «Милан»,
отдел «Медкнига»

Екатеринбург. «Дом книги»:

ул. Антона Валека, 12;
тел.: (343) 253-50-10

Ессентуки. «РОССЫ»:

ул. Октябрьская, 424;
тел.: (8793) 46-93-09

Иваново. «Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5; тел.: (4932) 41-64-16

Ижевск. Магазин «Медицинская
литература» (ИП Тюлькин А.В.):

ул. Лихвинцева, 46
(ТЦ «Виктория»);
тел.: (912) 850-71-72, (950) 165-32-15;
e-mail: alextyulkin@yandex.ru;
www.doctorbooks.ru

Иркутск. Магазин «Медкнига»:

ул. К. Либкнехта, 157;
тел.: (3952) 20-06-68, (914) 910-53-48;
мкр. Юбилейный, 100, МАПО;
тел.: (914) 901-91-17

Казань. Магазин «Медкнига»:

ул. Бутлерова, 31;
тел.: (843) 238-8-239,
(950) 312-80-27

Казань. Магазин «Академкнига»:

пр-т Победы, 226а;
тел.: (843) 253-77-33, 276-95-85

Киров. ИП Комм В.З.:

ул. Маклина, 39, оф. 2;
тел.: (8332) 54-88-51, (919) 515-87-89

Краснодар. ИП Белик Е.Н.:

ул. Седина, 4 (киоск на территории
КГМУ); тел.: (918) 330-08-73

Красноярск. «Академкнига»:

ул. Сурикова, 45;
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;
e-mail: akademkniga@bk.ru

Махачкала. «АРБАТ-МЕДИА»:

ул. Толстого, 9; ул. А. Акушинского, 11М
(напротив старой автостанции);
тел.: (8722) 78-06-38;
e-mail: arbat@td-arbat.ru

Москва. Дом книги «Молодая гвардия»:

ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70, 238-50-01

Москва. Торговый дом «Библио-Глобус»:

ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;
тел.: (495) 781-19-00; факс: (495) 628-87-58

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и «Литтерра»
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

Набережные Челны. «Медкнига»:
Набережночелнинский пр-т, 10А
(ост-ка «4-я поликлиника»);
тел.: (908) 348-84-41

Нальчик. Магазин «Твоя книга»:
ул. Кирова, 353;
тел.: (928) 704-93-87

Нижний Новгород. «Дом книги»:
ул. Советская, 14;
тел.: (831) 246-22-92,
246-22-73, 277-52-07;
e-mail: kniga@kis.ru

Новосибирск. «Книги Сибири»:
ул. Часовая, 6/2;
тел.: (383) 335-61-63

Оренбург. Фирма «Фолиант»:
ул. Советская, 24;
тел.: (3532) 77-40-33,
77-46-92, 77-20-24

Пермь. Книжный магазин
«Пермкнига»: ул. Лодыгина, 6;
тел.: (342) 278-33-23,
242-84-90, 242-72-74

Пятигорск. Магазин «Твоя книга»:
ул. Береговая, 14;
тел.: (8793) 39-02-53

Республика Крым и г. Севастополь.
ИП Славгородский Л.Л.:
Симферополь, б-р Ленина, 2А
(здание Военторга, 1-й этаж);
тел.: (978) 769-88-67 (МТС РФ),
(978) 796-36-99 (МТС РФ),
(978) 941-40-05 (К-Телеком),
(987) 852-61-62 (МТС РФ);
<http://knigamed.com/>

Ростов-на-Дону. «РОСТОВКНИГА»:
ул. Таганрогская, 106;
тел.: (863) 295-89-36;
tovaroved@rostovkniga.com

Рязань. Супермаркет «Книги»:
Московское ш., 5А, ТД «БАРС-1»;
тел.: (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург. «Санкт-Петербургский
дом книги»: Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург. СЗГМУ
им. И.И. Мечникова: ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург. ИП Кузьменок И.В.
(медицинская и ветеринарная
литература): ДК им. Крупской, 2-й этаж,
место № 54, 80; тел.: (962) 708-77-64
(место № 54), (911) 24-22-54 (место № 80);
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal/medkniga.htm

Санкт-Петербург. «Медицинская
литература на Боткинской, 3»:
ул. Боткинская, 3 (ТК «У метро»,
помещение 209);
тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

Саратов. «Стержень»:
ул. Валовая, 92; тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Смоленск. СГМУ, магазин «Пульс»:
ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Ставрополь. «Мир Знаний»:
ул. Лермонтова, 191, корп. 43;
тел.: (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Уфа. Магазин «Медицинская книга»
(ИП Сахаутдинов Р.Г.):
ул. Пушкина, 96/98, корп. 7
(здание БГМУ, 1-й эт.);
тел.: (905) 002-34-91

Хабаровск. «Деловая книга»:
ул. Промышленная, 20Д, Д1;
тел.: (4212) 45-06-65,
46-95-31, 45-06-64

Челябинск. ЧП Луговых А.Ю.,
Южно-Уральский ГМУ (главный корпус,
1-й этаж): ул. Воровского, 64;
тел.: (351) 775-77-47,
(912) 895-26-36

Научно-практическое издание

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

В трех томах

Под редакцией
Александра Григорьевича **Чучалина**

2-е издание, переработанное и дополненное

Том 1

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *А.И. Беликова*
Выпускающий редактор *И.А. Клепикова*
Корректоры *М.Ю. Никитина, Е.В. Маурина*
Компьютерная верстка *С.И. Евдокимов*
Дизайн обложки *И.Ю. Баранова*
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 08.09.2017. Формат 60x90 ¹/₈.
Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 80 усл. печ. л.
Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Литтерра».
117574, Москва, ул. Голубинская, д. 9, пом. 32.
Тел.: 8 (495) 921-38-76.
Интернет-адрес издательства:
<http://www.litterra.ru>; e-mail: info@litterra.ru.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-4235-0262-1



9 785423 502621 >